



- (12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ
(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN) (11) CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ
(51)⁷ C07D 401/14; A61K 31/4439; A61P 31/18 (13) B



1-0047596

-
- (21) 1-2019-01371 (22) 17/08/2017
(86) PCT/US2017/047416 17/08/2017 (87) WO2018/035359 22/02/2018
(30) 62/377,312 19/08/2016 US; 62/457,555 10/02/2017 US
(45) 25/06/2025 447 (43) 25/06/2019 375A
(73) GILEAD SCIENCES, INC. (US)
333 Lakeside Drive, Foster City, CA 94404, United States of America
(72) GRAUPE, Michael (AT); HENRY, Steven J. (US); LINK, John O. (US); ROWE,
Charles William (US); SAITO, Roland D. (US); SCHROEDER, Scott D. (US);
STEFANIDIS, Dimitrios (CA); TSE, Winston C. (US); ZHANG, Jennifer R. (US).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)
-

- (54) HỢP CHẤT TRỊ LIỆU HỮU HIỆU ĐỂ ĐIỀU TRỊ NHIỄM VIRUT
RETROVIRIDAE VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và (IIb):



hữu hiệu trong điều trị nhiễm virus *Retroviridae* bao gồm nhiễm gây ra do virus HIV.

Viện dẫn chéo đến các đơn liên quan

Đơn sáng chế này yêu cầu hưởng quyền ưu tiên từ đơn tạm thời Mỹ số 62/377,312, nộp ngày 19 tháng 8 năm 2016 và đơn tạm thời Mỹ số 62/457,555, nộp ngày 10 tháng 2 năm 2017, toàn bộ nội dung của chúng được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

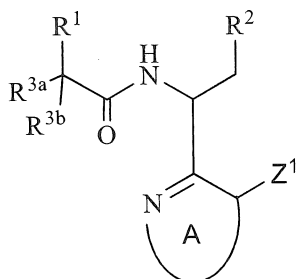
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới để dùng trong điều trị nhiễm virus *Retroviridae* bao gồm sự nhiễm gây ra do virus HIV. Sáng chế cũng đề cập đến các hợp chất trung gian để điều chế nó và dược phẩm chứa các hợp chất mới này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Virus ARN sợi đơn dương chứa họ *Retroviridae* bao gồm cả những virus thuộc phân họ *Orthoretrovirinae* và các giống *Alpharetrovirus*, *Betaretrovirus*, *Gammaretrovirus*, *Deltaretrovirus*, *Epsilonretrovirus*, *Lentivirus*, và *Spumavirus* mà gây ra nhiều bệnh ở người và động vật. Trong số *Lentivirus*, nhiễm HIV-1 ở người dẫn đến sự suy kiệt tế bào T hỗ trợ và rối loạn chức năng miễn dịch, dẫn đến thiếu hụt miễn dịch và dễ bị nhiễm trùng cơ hội. Việc điều trị nhiễm HIV-1 bằng liệu pháp kháng retrovirus có hoạt tính cao (highly active antiretroviral therapies - HAART) đã được chứng minh là hiệu quả để làm giảm tải lượng virus và làm chậm đáng kể tiến trình bệnh (Hammer, S.M., et al.; *JAMA* 2008, 300: 555-570). Tuy nhiên, các phương pháp điều trị này có thể dẫn đến sự xuất hiện của các chủng HIV kháng các liệu pháp hiện thời (Taiwo, B., *International Journal of Infectious Diseases* 2009, 13:552-559; Smith, R. J., et al., *Science* 2010, 327:697-701). Vì vậy, có nhu cầu cấp thiết để tìm ra các tác nhân kháng retrovirus mới mà có hoạt tính chống lại các biến thể HIV kháng thuốc mới xuất hiện.

Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2014/0296266A1, công bố ngày 2 tháng 10 năm 2014 bộc lộ các hợp chất hữu hiệu để điều trị nhiễm virus *Retroviridae* bao gồm sự nhiễm gây ra do virus HIV. Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2014/0296266A1 đề cập đến, ngoài các đối tượng khác, hợp chất có công thức I:



I

trong đó:

A là vòng đơn có 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử nitơ, trong đó heteroaryl vòng đơn 6 cạnh được thế bằng một nhóm Z^1 ở vị trí được chỉ ra, một nhóm Z^2 , và tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1 hoặc 2) nhóm Z^3 ;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh hoặc dị vòng có 3-12 cạnh của R^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^4 ;

R^2 là phenyl, heteroaryl vòng đơn có 5 cạnh, heteroaryl vòng đơn có 6 cạnh hoặc vòng cacbon (C_3-C_7), trong đó phenyl, heteroaryl vòng đơn có 5 cạnh, heteroaryl vòng đơn có 6 cạnh hoặc vòng cacbon (C_3-C_7) của R^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^5 ;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập được chọn từ H, halogen, (C_1-C_3) alkyl và (C_1-C_3) haloalkyl, hoặc R^{3a} được chọn từ H, (C_1-C_3) alkyl và (C_1-C_3) haloalkyl và R^{3b} được chọn từ -OH và -CN;

Z^1 được chọn từ aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh và dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) Z^{1a} hoặc Z^{1b} ;

mỗi Z^{1a} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, $-CN$, $-OR^{n1}$, $-OC(O)R^{p1}$, $-OC(O)NR^{q1}R^{r1}$, $-SR^{n1}$, $-S(O)R^{p1}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p1}$, $-S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}COR^{p1}$, $-NR^{n1}CO_2R^{p1}$, $-NR^{n1}CONR^{q1}R^{r1}$, $-NR^{n1}S(O)_2R^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2OR^{p1}$, $-NR^{n1}S(O)_2NR^{q1}R^{r1}$, NO_2 , $-C(O)R^{n1}$, $-C(O)OR^{n1}$, $-C(O)NR^{q1}R^{r1}$ và $-S(O)_2NR^{n1}COR^{p1}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d} ;

mỗi Z^{1b} độc lập được chọn từ $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ và $(C_2-C_8)alkynyl$, trong đó $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ và $(C_2-C_8)alkynyl$ bất kỳ của Z^{1b} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} ;

mỗi Z^{1c} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), phenyl, heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh, dị vòng có 3-7 cạnh, halogen, $-CN$, $-OR^{n2}$, $-OC(O)R^{p2}$, $-OC(O)NR^{q2}R^{r2}$, $-SR^{n2}$, $-S(O)R^{p2}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p2}$, $-S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$, $-NR^{q2}R^{r2}$, $-NR^{n2}COR^{p2}$, $-NR^{n2}CO_2R^{p2}$, $-NR^{n2}CONR^{q2}R^{r2}$, $-NR^{n2}S(O)_2R^{p2}$, $-NR^{n2}S(O)_2OR^{p2}$, $-NR^{n2}S(O)_2NR^{q2}R^{r2}$, NO_2 , $-C(O)R^{n2}$, $-C(O)OR^{n2}$, $-C(O)NR^{q2}R^{r2}$, halophenyl, haloheteroaryl có 5-6 cạnh, haloheteroxycle có 3-7 cạnh và $(C_1-C_8)heteroalkyl$;

mỗi Z^{1d} độc lập được chọn từ $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$ và $(C_1-C_8)haloalkyl$;

mỗi R^{n1} độc lập được chọn từ H, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh và phenyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) Z^{1c} hoặc nhóm Z^{1d} , và trong đó $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ và $(C_2-C_8)alkynyl$ bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} ;

mỗi R^{p1} độc lập được chọn từ $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh

và phenyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d} , và trong đó $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ và $(C_2-C_8)alkynyl$ bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} ;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập được chọn từ H, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, vòng cacbon (C_3-C_7) , dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh và phenyl, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7) , dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh và phenyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d} , và trong đó $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$ và $(C_2-C_8)alkynyl$ bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} , hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d} ;

mỗi R^{n2} độc lập được chọn từ H, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, vòng cacbon (C_3-C_7) , dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh, phenyl, halophenyl, haloheteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh, haloheteroxycle có 3-7 cạnh, $(C_1-C_8)haloalkyl$ và $(C_1-C_8)heteroalkyl$;

mỗi R^{p2} độc lập được chọn từ $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, vòng cacbon (C_3-C_7) , dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh, phenyl, halophenyl, haloheteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh, haloheteroxycle có 3-7 cạnh, $(C_1-C_8)haloalkyl$ và $(C_1-C_8)heteroalkyl$;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập được chọn từ H, $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, vòng cacbon (C_3-C_7) , dị vòng có 3-7 cạnh, heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh, phenyl, halophenyl, haloheteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh, haloheteroxycle có 3-7 cạnh, $(C_1-C_8)haloalkyl$ và $(C_1-C_8)heteroalkyl$, hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh;

Z^2 được chọn từ $(C_2-C_8)alkenyl$, $(C_2-C_8)alkynyl$, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, $-C(O)R^{n3}$

và $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh và dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} , và trong đó (C_2-C_8) alkenyl và (C_2-C_8) alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4, hoặc 5) nhóm Z^{2c} ;

mỗi Z^{2a} độc lập được chọn từ vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2 , $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ và $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{2a} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} ;

mỗi Z^{2b} độc lập được chọn từ (C_1-C_4) alkyl, (C_1-C_4) heteroalkyl và (C_1-C_4) haloalkyl;

mỗi Z^{2c} độc lập được chọn từ halogen, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, NO_2 , $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$ và $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n3} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_4) alkenyl, (C_3-C_7) vòng cacbon, dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh bất kỳ của R^{n3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} , và trong đó (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_4) alkenyl và (C_2-C_4) alkynyl bất kỳ của R^{n3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2a} ;

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_4) alkenyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh và aryl có 6-12 cạnh bất kỳ của R^{q3} hoặc R^{r3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn,

1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} , và trong đó (C_1-C_4) alkyl và (C_2-C_4) alkenyl bất kỳ của R^{q3} hoặc R^{r3} tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2a} , hoặc R^{q3} và R^{r3} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng hoặc heteroaryl, trong đó dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} ;

mỗi R^{n4} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, (C_1-C_4) haloalkyl và (C_1-C_4) heteroalkyl;

mỗi R^{p4} độc lập được chọn từ (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_4) alkenyl, (C_2-C_4) alkynyl, (C_1-C_4) haloalkyl và (C_1-C_4) heteroalkyl;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập được chọn từ H, (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_4) alkenyl, (C_2-C_4) alkynyl, (C_1-C_4) haloalkyl và (C_1-C_4) heteroalkyl;

mỗi Z^3 độc lập được chọn từ halogen, (C_1-C_4) alkyl, -OH, -CN, (C_1-C_4) heteroalkyl và (C_1-C_4) haloalkyl;

mỗi Z^4 độc lập được chọn từ (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, vòng cacbon (C_3-C_7) , halogen, -CN, -ORⁿ⁵, -OC(O)R^{p5}, -OC(O)NR^{q5}R^{r5}, -SRⁿ⁵, -S(O)R^{p5}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p5}, -S(O)₂NR^{q5}R^{r5}, -NR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵COR^{p5}, -NRⁿ⁵CO₂R^{p5}, -NRⁿ⁵CONR^{q5}R^{r5}, -NRⁿ⁵S(O)₂R^{p5}, -NRⁿ⁵S(O)₂OR^{p5}, -NRⁿ⁵S(O)₂NR^{q5}R^{r5}, NO₂, -C(O)Rⁿ⁵, -C(O)ORⁿ⁵ và -C(O)NR^{q5}R^{r5}, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7) bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{4a} hoặc Z^{4b} , và trong đó (C_1-C_8) alkyl, (C_2-C_8) alkenyl và (C_2-C_8) alkynyl bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) nhóm Z^{4a} ;

mỗi Z^{4a} độc lập được chọn từ halogen, -CN, -ORⁿ⁶, -OC(O)R^{p6}, -OC(O)NR^{q6}R^{r6}, -SRⁿ⁶, -S(O)R^{p6}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p6}, -S(O)₂NR^{q6}R^{r6}, -NR^{q6}R^{r6}, -NRⁿ⁶COR^{p6}, -NRⁿ⁶CO₂R^{p6}, -NRⁿ⁶CONR^{q6}R^{r6}, -NRⁿ⁶S(O)₂R^{p6}, -NRⁿ⁶S(O)₂OR^{p6}, -NRⁿ⁶S(O)₂NR^{q6}R^{r6}, NO₂, -C(O)Rⁿ⁶, -C(O)ORⁿ⁶ và -C(O)NR^{q6}R^{r6};

mỗi Z^{4b} độc lập được chọn từ (C_1-C_4) alkyl, (C_2-C_4) alkenyl (C_2-C_4) alkynyl và (C_1-C_4) haloalkyl;

mỗi R^{n5} độc lập được chọn từ H, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)haloalkyl, (C₁-C₄)heteroalkyl, (C₂-C₄)alkenyl và (C₂-C₄)alkynyl;

mỗi R^{p5} độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)haloalkyl, (C₁-C₄)heteroalkyl, (C₂-C₄)alkenyl và (C₂-C₄)alkynyl;

mỗi R^{q5} và R^{r5} độc lập được chọn từ H, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)haloalkyl, (C₁-C₄)heteroalkyl, (C₂-C₄)alkenyl và (C₂-C₄)alkynyl;

mỗi R^{n6} độc lập được chọn từ H, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)haloalkyl, (C₁-C₄)heteroalkyl, (C₂-C₄)alkenyl và (C₂-C₄)alkynyl;

mỗi R^{p6} độc lập được chọn từ (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)haloalkyl, (C₁-C₄)heteroalkyl, (C₂-C₄)alkenyl và (C₂-C₄)alkynyl;

mỗi R^{q6} và R^{r6} độc lập được chọn từ H, (C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)haloalkyl, (C₁-C₄)heteroalkyl, (C₂-C₄)alkenyl và (C₂-C₄)alkynyl;

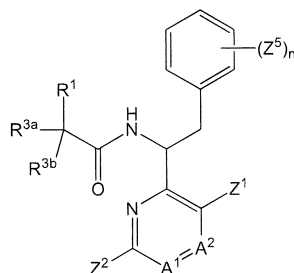
mỗi Z^5 độc lập được chọn từ (C₁-C₆)alkyl, halogen, -CN và -ORⁿ⁷,

trong đó (C₁-C₆)alkyl bất kỳ của Z^5 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều (chẳng hạn, 1, 2, 3, 4 hoặc 5) halogen; và

mỗi R^{n7} độc lập được chọn từ H, (C₁-C₃)alkyl, (C₁-C₃)haloalkyl và vòng cacbon (C₃-C₇);

hoặc muối được dụng của nó.

Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2014/0303164A1, công bố ngày 9 tháng 10 năm 2014, bộc lộ các hợp chất hữu hiệu để điều trị nhiễm virus *Retroviridae* bao gồm sự nhiễm gây ra do virus HIV. Công bố đơn sáng chế Mỹ số 2014/0303164A1 đề cập đến, ngoài các đối tượng khác, hợp chất có công thức IIIId:



IIIId

trong đó

A^1 là CH, C- Z^3 , hoặc nitơ;

A^2 là CH hoặc nitơ;

R^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của R^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^4 , trong đó các nhóm Z^4 là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{3a} và R^{3b} độc lập là H hoặc (C₁-C₃)alkyl;

Z^1 là aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl có 5-14 cạnh, hoặc dị vòng có 3-14 cạnh bất kỳ của Z^1 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 Z^{1a} hoặc Z^{1b} , trong đó các nhóm Z^{1a} và Z^{1b} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1a} độc lập là vòng cacbon (C₃-C₇), heteroaryl có 5-12 cạnh, dị vòng có 3-12 cạnh, halogen, -CN, -ORⁿ¹, -OC(O)R^{p1}, -OC(O)NR^{q1}R^{r1}, -SRⁿ¹, -S(O)R^{p1}, -S(O)₂OH, -S(O)₂R^{p1}, -S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -NR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹COR^{p1}, -NRⁿ¹CO₂R^{p1}, -NRⁿ¹CONR^{q1}R^{r1}, -NRⁿ¹S(O)₂R^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂OR^{p1}, -NRⁿ¹S(O)₂NR^{q1}R^{r1}, -C(O)Rⁿ¹, -C(O)ORⁿ¹, -C(O)NR^{q1}R^{r1} và -S(O)₂NRⁿ¹COR^{p1}, trong đó vòng cacbon (C₃-C₇), heteroaryl có 5-12 cạnh và dị vòng có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^{1a} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d} , trong đó các nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1b} độc lập là (C₁-C₈)alkyl tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 halogen, mà các halogen này giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{1c} độc lập là halogen, -CN, -OH, -NH₂, -C(O)NR^{q2}R^{r2}, hoặc (C₁-C₈)heteroalkyl;

mỗi Z^{1d} độc lập là (C₁-C₈)alkyl hoặc (C₁-C₈)haloalkyl;

mỗi Rⁿ¹ độc lập là H, (C₁-C₈)alkyl, vòng cacbon (C₃-C₇), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C₃-C₇), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh bất kỳ của Rⁿ¹ tùy ý được thế bằng 1, 2,

3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d} , trong đó các nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8) alkyl bất kỳ của R^{n1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} , trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{p1} độc lập là (C_1-C_8) alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d} , trong đó các nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8) alkyl bất kỳ của R^{p1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} , trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q1} và R^{r1} độc lập là H, (C_1-C_8) alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7), dị vòng có 3-7 cạnh, hoặc heteroaryl vòng đơn có 5-6 cạnh bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d} , trong đó các nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_1-C_8) alkyl bất kỳ của R^{q1} hoặc R^{r1} tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} , trong đó các nhóm Z^{1c} là giống nhau hoặc khác nhau, hoặc R^{q1} và R^{r1} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh, trong đó dị vòng có 5, 6 hoặc 7 cạnh này tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{1c} hoặc Z^{1d} , trong đó các nhóm Z^{1c} và Z^{1d} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{q2} và R^{r2} độc lập là H, (C_1-C_8) alkyl, vòng cacbon (C_3-C_7), hoặc R^{q2} và R^{r2} cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có 5, 6, hoặc 7 cạnh;

Z^2 là (C_2-C_8) alkenyl, (C_2-C_8) alkynyl, aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh, $-C(O)R^{n3}$, hoặc $-C(O)NR^{q3}R^{r3}$, trong đó aryl có 6-12 cạnh, heteroaryl liên kết với C có 5-12 cạnh, hoặc dị vòng liên kết với C có 3-12 cạnh bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{2b} hoặc Z^{2c} , trong đó các nhóm Z^{2b} và Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau, và trong đó (C_2-C_8) alkenyl hoặc (C_2-C_8) alkynyl bất kỳ của Z^2 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4, hoặc 5 nhóm Z^{2c} , trong đó các nhóm Z^{2c} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi R^{n3} độc lập là H hoặc (C_1-C_4) alkyl;

mỗi R^{q3} và R^{r3} độc lập là H hoặc $(C_1-C_4)alkyl$;

mỗi Z^{2b} độc lập là oxo, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)heteroalkyl$ hoặc $(C_1-C_4)haloalkyl$;

mỗi Z^{2c} độc lập là oxo, halogen, $-CN$, $-OR^{n4}$, $-OC(O)R^{p4}$, $-OC(O)NR^{q4}R^{r4}$, $-SR^{n4}$, $-S(O)R^{p4}$, $-S(O)_2OH$, $-S(O)_2R^{p4}$, $-S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}COR^{p4}$, $-NR^{n4}CO_2R^{p4}$, $-NR^{n4}CONR^{q4}R^{r4}$, $-NR^{n4}S(O)_2R^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2OR^{p4}$, $-NR^{n4}S(O)_2NR^{q4}R^{r4}$, $-NO_2$, $-C(O)R^{n4}$, $-C(O)OR^{n4}$, hoặc $-C(O)NR^{q4}R^{r4}$;

mỗi R^{n4} độc lập là H, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)haloalkyl$, hoặc $(C_1-C_4)heteroalkyl$;

mỗi R^{p4} độc lập là $(C_1-C_8)alkyl$, $(C_1-C_4)haloalkyl$, hoặc $(C_1-C_4)heteroalkyl$;

mỗi R^{q4} và R^{r4} độc lập là H, $(C_1-C_4)alkyl$, $(C_1-C_4)haloalkyl$, hoặc $(C_1-C_4)heteroalkyl$;

mỗi Z^3 độc lập là $(C_1-C_4)heteroalkyl$;

mỗi Z^4 độc lập là oxo, $(C_1-C_8)alkyl$, vòng cacbon (C_3-C_7), halogen, $-CN$, $-OR^{n5}$, $-NR^{q5}R^{r5}$, $-NR^{n5}COR^{p5}$, $-NR^{n5}CO_2R^{p5}$, $-C(O)R^{n5}$, $-C(O)OR^{n5}$, hoặc $-C(O)NR^{q5}R^{r5}$, trong đó vòng cacbon (C_3-C_7) hoặc $(C_1-C_8)alkyl$ bất kỳ của Z^4 tùy ý được thế bằng 1, 2, 3, 4 hoặc 5 nhóm Z^{4a} , trong đó các nhóm Z^{4a} là giống nhau hoặc khác nhau;

mỗi Z^{4a} độc lập là halogen, $-CN$, hoặc $-OR^{n6}$;

mỗi R^{n5} , R^{p5} , R^{q5} , R^{r5} , và R^{n6} độc lập là H hoặc $(C_1-C_4)alkyl$;

mỗi Z^5 độc lập là halogen, có thể giống nhau hoặc khác nhau; và

n bằng 0, 1, 2, hoặc 3;

hoặc muối được dụng của nó.

Bất kể những bộc lộ trên đây, vẫn có nhu cầu về các hợp chất có hiệu lực và ổn định và có profin được động học và/hoặc được lực được cải thiện để điều trị nhiễm virus *Retroviridae* bao gồm sự nhiễm gây ra do virus HIV.

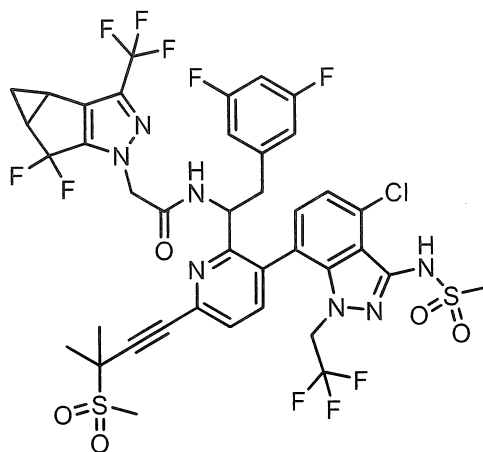
Việc mở rộng đặc tính được động học của phác đồ điều trị được đề xuất đối với các bệnh nhân cũng là mối quan tâm trong lĩnh vực trị liệu HIV. Mặc dù các phác đồ điều trị hiện thời để điều trị HIV đã đủ phát triển đến mức các bệnh nhân không còn

phải sử dụng nhiều viên nhiều lần trong một ngày, các bệnh nhân ngày nay vẫn cần phải sử dụng một viên mỗi ngày trong một khoảng thời gian đoán trước của cuộc đời. Vì vậy, có lợi nếu có được các liệu pháp HIV đòi hỏi bệnh nhân sử dụng thuốc ít hơn một lần mỗi ngày (chẳng hạn hai ngày một lần, một tuần một lần, cách một tuần một lần, một tháng một lần, và v.v.).

Sáng chế đề xuất các hợp chất mới có hiệu lực được cải thiện, độ ổn định chuyển hóa được cải thiện, và profin được động học và/hoặc dược lực học được cải thiện.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

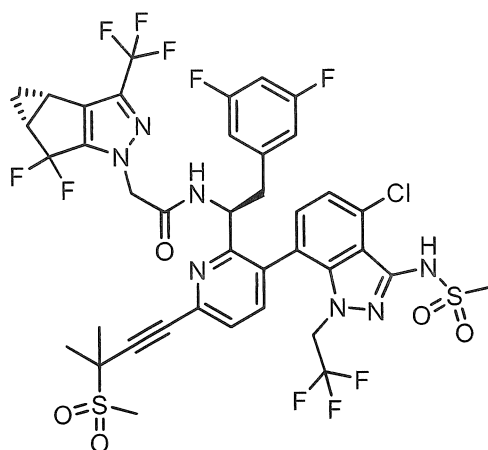
Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

hoặc muối được dụng của nó.

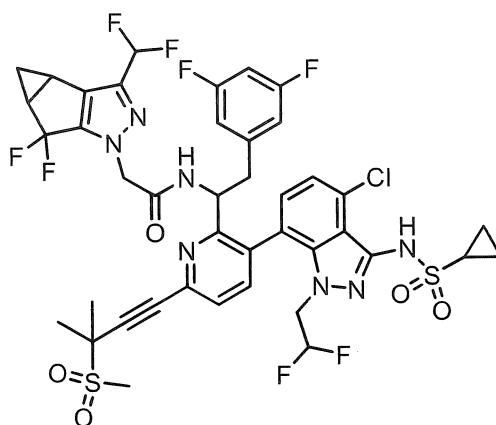
Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến hợp chất có công thức (Ib):



(Ib)

hoặc muối được dụng của nó.

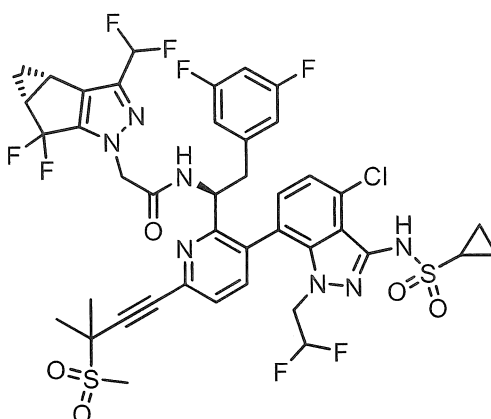
Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến hợp chất có công thức (IIa):



(IIa)

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến hợp chất có công thức (IIb):



(IIb)

hoặc muối được dụng của nó.

Theo một phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, trong điều trị bệnh ở đối tượng cần điều trị.

Theo một phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, trong điều trị bệnh ở đối tượng cần điều trị.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng. Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng có thể tiêm được. Theo một số phương án, dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng. Theo một số phương án, dược phẩm ở dạng dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, dạng có thể tiêm được). Theo một số phương án, dược phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến vật phẩm sản xuất chứa một liều đơn vị của hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến vật phẩm sản xuất chứa một liều đơn vị của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị hoặc ngăn ngừa, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị hoặc ngăn ngừa, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến phương pháp ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ nhiễm virus HIV, như đối tượng mà có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ được biết là có liên quan đến nhiễm virus HIV.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến phương pháp ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ nhiễm virus HIV, như đối tượng mà có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ được biết là có liên quan đến nhiễm virus HIV.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu khác.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị, bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của

nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu khác.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong trị liệu y khoa.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó để sử dụng trong trị liệu y khoa.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng.

Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, để dùng trong điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng.

Theo một số phương án, bản mô tả hiện thời đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, để sản xuất thuốc để điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng.

Theo một phương án khác, bản mô tả hiện thời đề cập đến các hợp chất trung gian hữu hiệu để tổng hợp hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib).

Theo một phương án khác, bản mô tả hiện thời đề cập đến các hợp chất trung gian hữu hiệu để tổng hợp hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb).

Theo một số phương án, muối dược dụng của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb) là muối natri.

Các phương án khác của bản mô tả hiện thời được bộc lộ ở đây.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

FIG. 1 thể hiện ^1H NMR của (400 MHz, metanol- d_4) *N*-((*S*)-1-(3-(4-clo-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1*H*-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1*H*-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)axetamit.

FIG. 2 thể hiện ^1H NMR của (400 MHz, metanol- d_4) *N*-((*S*)-1-(3-(4-clo-3-(xyclopropansulfonamido)-1-(2,2-difloetyl)-1*H*-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3*bS*,4*aR*)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3*b*,4,4*a*,5-tetrahydro-1*H*-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-*c*]pyrazol-1-yl)axetamit.

FIG. 3 thể hiện nồng độ trong huyết tương (nM) của hợp chất 38 sau khi cho chuột cống dùng liều đơn dưới da (subcutaneous - SC).

FIG. 4 thể hiện đồ thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian của 200mg/mL hợp chất có công thức Ib trong 2% poloxamer 188 trong dung dịch nước muối khi cho chó dùng liều dưới da ở 6mg/kg.

FIG. 5 thể hiện đồ thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian của 100mg/mL hợp chất có công thức Ib trong 2% poloxamer 188 trong dung dịch nước muối khi cho chó dùng liều dưới da ở 6mg/kg.

FIG. 6 thể hiện đồ thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian của 200mg/mL hợp chất có công thức Ib, muối natri trong 2% poloxamer 188 trong dung dịch nước muối khi cho chó dùng liều dưới da ở 6mg/kg.

FIG. 7 thể hiện đồ thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian của 100mg/mL hợp chất có công thức Ib, ở dạng axit tự do trong NMP khi cho chó dùng liều dưới da ở 6 mg/kg.

FIG. 8 thể hiện đồ thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian của 200mg/mL hợp chất có công thức Ib, ở dạng axit tự do trong NMP khi cho chó dùng liều dưới da ở 6mg/kg.

FIG. 9 thể hiện đồ thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian của 200mg/mL hợp chất có công thức Ib, muối natri trong NMP khi cho đối tượng dùng liều dưới da ở 6mg/kg.

FIG. 10 thể hiện đồ thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian của 200mg/mL hợp chất có công thức Ib trong 10% etanol, 12% nước, và 78% PEG 200 khi cho đối tượng dùng liều dưới da ở 6mg/kg.

FIG. 11 thể hiện đồ thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian của 200mg/mL hợp chất có công thức Ib, muối *in situ*, trong 10% etanol, 12% nước, và 77% PEG 200 khi cho đối tượng dùng liều dưới da ở 6mg/kg.

FIG. 12 thể hiện đồ thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian của 200mg/mL hợp chất có công thức Ib trong 10% etanol, 13% nước, và 77% glycofurol, với 1,2 đương lượng mol NaOH để tạo thành muối Na *in situ* khi cho đối tượng dùng ở 6mg/kg.

FIG. 13 thể hiện đồ thị nồng độ trong huyết tương theo thời gian của liều cố định dùng qua đường miệng chứa 7,5mg hợp chất có công thức Ib trong 10% etanol, 20% Vitamin E TPGS, 70% MIGLYOL 812 ở chó.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần mô tả dưới đây được thực hiện với nhận thức rằng bộc lộ hiện thời được xem như một ví dụ của đối tượng yêu cầu bảo hộ, và không nhằm giới hạn yêu cầu bảo hộ kèm theo ở các phương án cụ thể được minh họa. Các đề mục được sử dụng trong toàn bộ bản mô tả được đề xuất để cho thuận tiện và không được hiểu như là nhằm giới hạn yêu cầu bảo hộ theo cách bất kỳ. Các phương án được minh họa trong đề mục bất kỳ có thể được kết hợp với các phương án được minh họa thuộc đề mục bất kỳ khác.

Trừ khi được định nghĩa theo cách khác, các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có nghĩa như thường được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này.

Khi tên thương mại được sử dụng trong bản mô tả, nó dự định độc lập bao gồm sản phẩm tên thương mại và (các) thành phần được tính của sản phẩm tên thương mại.

Như được sử dụng ở đây và trong yêu cầu bảo hộ kèm theo, các dạng số ít "một" và "cái, và "chiếc" bao gồm cả các dạng số nhiều trừ khi ngữ cảnh chỉ rõ theo cách khác. Vì vậy, *chẳng hạn*, đề cập đến "hợp chất" bao gồm nhiều hợp chất như vậy và đề cập đến "thử nghiệm" bao gồm đề cập đến một hoặc nhiều thử nghiệm, và v.v.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ " $C_{\max}$ " dùng để chỉ nồng độ tối đa của thuốc quan sát được trong huyết tương/huyết thanh.

"Dược dụng" dùng để chỉ hợp chất, muối, các thành phần, dạng liều và các nguyên liệu khác mà hữu hiệu trong bào chế dược phẩm thích hợp để dùng làm thuốc thú y hoặc thuốc cho người.

"Tá dược dược dụng" bao gồm nhưng không giới hạn ở bất kỳ chất bổ trợ, chất mang, tá dược, chất trượt, chất tạo ngọt, chất pha loãng, chất bảo quản, chất nhuộm/chất tạo màu, chất gia tăng hương vị, chất hoạt diện, chất tạo ẩm, chất phân tán, chất tạo huyền phù, chất ổn định, chất tạo đẳng trương, dung môi, hoặc chất nhũ hóa mà các chất này đã được Cơ quan Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (the United States Food and Drug Administration) thông qua là chấp nhận được để sử dụng cho người hoặc động vật nuôi trong gia đình.

"Muối dược dụng" để chỉ muối của hợp chất mà muối này là dược dụng và có (hoặc có thể được chuyển hóa thành dạng mà có) hoạt tính dược lý mong muốn của hợp chất gốc. Các muối như vậy bao gồm các muối cộng axit được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và các axit tương tự; hoặc được tạo thành với các axit hữu cơ như axit axetic, axit benzensulfonic, axit benzoic, axit camphorsulfonic, axit xitric, axit etansulfonic, axit fumaric, axit glucoheptonic, axit gluconic, axit lactic, axit maleic, axit malonic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit 2-naphtalensulfonic, axit oleic, axit palmitic, axit propionic, axit stearic, axit suxinic, axit tartaric, axit p-toluensulfonic, axit trimetylaxetic, và các axit tương tự, và các muối tạo thành khi proton axit có mặt trong hợp chất gốc được thay bằng ion kim loại, *chẳng hạn*, ion kim loại kiềm (*chẳng*

hạn natri hoặc kali), ion kim loại kiềm thổ (*chẳng hạn* canxi hoặc magie), hoặc ion nhôm; hoặc các dạng phối trí với bazơ hữu cơ như dietanolamin, trietanolamin, *N*-metylglucamin và các bazơ tương tự. Định nghĩa này cũng bao gồm các muối amoni và các muối amoni được thế hoặc bậc bốn. Danh sách điển hình không giới hạn về các muối được dụng có thể được tìm thấy trong S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), và Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), at p. 732, Table 38-5, cả hai tài liệu này được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn.

“Đối tượng” và “những đối tượng” dùng để chỉ người, động vật nuôi trong nhà (chẳng hạn, chó và mèo), động vật nuôi trong trang trại (chẳng hạn, gia súc, ngựa, cừu, dê và lợn), động vật nuôi trong phòng thí nghiệm (chẳng hạn, chuột nhắt, chuột cống, chuột Hamster, chuột lang, lợn, thỏ, chó, và khỉ), và các động vật tương tự.

Như được sử dụng ở đây, “sự điều trị” hoặc “điều trị” là phương pháp thu được các kết quả có lợi hoặc mong muốn. Trong bản mô tả hiện thời, kết quả có lợi hoặc mong muốn bao gồm bao gồm, nhưng không giới hạn ở, làm thuyên giảm triệu chứng và/hoặc làm giảm bớt mức độ của triệu chứng và/hoặc ngăn ngừa sự trở nên tệ hơn của một triệu chứng có liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh. Theo một phương án, “sự điều trị” hoặc “điều trị” bao gồm một hoặc nhiều bước sau: a) ức chế bệnh hoặc tình trạng bệnh (chẳng hạn, làm giảm một hoặc nhiều triệu chứng gây ra do bệnh hoặc tình trạng bệnh, và/hoặc làm giảm mức độ của bệnh hoặc tình trạng bệnh); b) làm chậm hoặc ngừng sự phát triển của một hoặc nhiều triệu chứng có liên quan đến bệnh hoặc tình trạng bệnh (chẳng hạn, làm ổn định bệnh hoặc tình trạng bệnh, trì hoãn sự trở nên tệ hơn hoặc sự tiến triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh); và/hoặc c) làm dịu bệnh hoặc tình trạng bệnh, chẳng hạn, dẫn đến sự thoái lui của triệu chứng lâm sàng, cải thiện tình trạng bệnh, trì hoãn sự tiến triển của bệnh, gia tăng chất lượng cuộc sống, và/hoặc kéo dài thời gian sống sót.

Như được sử dụng ở đây, “trì hoãn” sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh có nghĩa là hoãn lại, cản trở, làm chậm, làm muộn, làm ổn định và/hoặc trì hoãn sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh. Việc trì hoãn này có thể trong các khoảng thời gian khác nhau, tùy thuộc vào tiền sử của bệnh và/hoặc đối tượng cần điều trị.

Đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này có bằng chứng cho thấy, sự trì hoãn đủ hoặc đáng kể có thể, thực tế là, bao hàm ngăn ngừa, trong đó đối tượng không phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh. Ví dụ, phương pháp mà “làm chậm” sự phát triển của AIDS là phương pháp mà làm giảm khả năng phát triển bệnh trong khung thời gian đặt ra và/hoặc làm giảm mức độ bệnh trong khung thời gian đặt ra, so với việc không sử dụng phương pháp này. Việc so sánh như vậy có thể được dựa trên các nghiên cứu lâm sàng, bằng cách sử dụng số lượng đối tượng có nghĩa thống kê. Ví dụ, sự phát triển của AIDS có thể được phát hiện bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết, như xác nhận tình trạng HIV⁺ của đối tượng và xác định số lượng tế bào T của đối tượng hoặc các dấu hiệu khác của sự phát triển AIDS, như mệt mỏi cực độ, giảm cân, tiêu chảy dai dẳng, sốt cao, hạch bạch huyết sưng phồng ở cổ, nách hoặc háng, hoặc sự có mặt của điều kiện cơ hội mà được biết là có liên quan đến AIDS (chẳng hạn, điều kiện mà thường không có mặt ở đối tượng với hệ miễn dịch chức năng nhưng xảy ra ở các bệnh nhân AIDS). Sự phát triển cũng có thể được quy cho sự tiến triển bệnh mà ban đầu có thể không phát hiện được và bao gồm xảy ra, tái phát và tấn công.

Như được sử dụng ở đây, “ngăn ngừa” hoặc “phòng ngừa” dùng để chỉ phác đồ mà bảo vệ chống lại sự tấn công của bệnh hoặc rối loạn như là không phát triển các triệu chứng lâm sàng của bệnh. Vì vậy, “ngăn ngừa” đề cập đến việc dùng một liệu pháp (chẳng hạn, dùng một chất trị liệu) cho một đối tượng trước khi các dấu hiệu của bệnh có thể phát hiện được ở đối tượng này (chẳng hạn, dùng một chất trị liệu cho một đối tượng với sự vắng mặt của tác nhân lây nhiễm có thể phát hiện được (chẳng hạn, virus) ở đối tượng này). Đối tượng có thể là cá thể có nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn, như cá thể mà có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ được biết là có liên quan đến sự phát triển hoặc sự tấn công của bệnh hoặc rối loạn. Vì vậy, thuật ngữ “ngăn ngừa nhiễm HIV” đề cập đến việc dùng chất trị liệu chống HIV cho đối tượng mà không có sự nhiễm HIV có thể phát hiện được. Cần hiểu rằng đối tượng để trị liệu ngăn ngừa chống HIV có thể là cá thể có nguy cơ nhiễm phải virus HIV. Ngoài ra, cần hiểu rằng việc ngăn ngừa có thể không dẫn đến sự bảo vệ hoàn toàn đối với sự tấn công của bệnh hoặc rối loạn. Trong một số trường hợp, ngăn ngừa bao gồm làm giảm nguy cơ phát

triển bệnh hoặc rối loạn. Sự giảm nguy cơ có thể không dẫn đến sự loại trừ hoàn toàn nguy cơ phát triển bệnh hoặc rối loạn.

Như được sử dụng ở đây, cá thể “nguy cơ” là cá thể mà có nguy cơ phát triển tình trạng bệnh được điều trị. Cá thể “nguy cơ” có thể có hoặc không có bệnh hoặc tình trạng bệnh có thể phát hiện được, và có thể có hoặc không có bệnh có thể phát hiện được được bộc lộ trước khi điều trị theo các phương pháp được mô tả ở đây. “Nguy cơ” dùng để chỉ cá thể có một hoặc nhiều yếu tố còn được gọi là yếu tố nguy cơ, là các thông số có thể đo được mà có tương quan với sự phát triển của bệnh hoặc tình trạng bệnh và đã biết trong lĩnh vực. Cá thể mang một hoặc nhiều trong số các yếu tố nguy cơ này có khả năng phát triển bệnh hoặc tình trạng bệnh lớn hơn so với cá thể không mang những yếu tố nguy cơ này. Ví dụ, cá thể có nguy cơ mắc AIDS là những cá thể mang HIV.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu" hoặc “lượng hữu hiệu” dùng để chỉ lượng mà hữu hiệu để gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học mong muốn, bao gồm lượng hợp chất mà, khi được dùng cho đối tượng để điều trị bệnh, là đủ để mang lại tác dụng cho việc điều trị bệnh này hoặc dùng để chỉ lượng mà hữu hiệu để bảo vệ chống lại sự nhiễm phải hoặc sự tấn công của một bệnh. Lượng hữu hiệu sẽ thay đổi tùy theo hợp chất, bệnh, và mức độ nghiêm trọng của bệnh và tuổi tác, thể trọng, v.v., của đối tượng được điều trị. Lượng hữu hiệu có thể bao gồm một khoảng lượng. Như được hiểu trong lĩnh vực này, lượng hữu hiệu có thể là một hoặc nhiều liều lượng, *nghĩa là*, liều đơn hoặc đa liều có thể được đòi hỏi để đạt được kết quả điều trị mong muốn. Lượng hữu hiệu có thể được xem xét trong ngữ cảnh sử dụng một hoặc nhiều tác nhân điều trị, và có thể cho sử dụng tác nhân duy nhất với lượng hữu hiệu nếu, kết hợp với một hoặc nhiều tác nhân khác, có thể đạt được hoặc đạt được kết quả mong muốn hoặc có lợi. Các liều lượng thích hợp của hợp chất bất kỳ được dùng đồng thời có thể tùy ý được giảm do tác dụng phối hợp (chẳng hạn, hiệu lực cộng hợp hoặc hiệp đồng) của hợp chất.

“Chất đồng phân đối ảnh” là một cặp chất đồng phân lập thể mà ảnh qua gương không chồng lên nhau. Hỗn hợp gồm một cặp chất đồng phân đối ảnh theo tỷ lệ 1:1 là

hỗn hợp “triệt quang”. Hỗn hợp gồm các chất đồng phân đối ảnh ở tỷ lệ khác ngoài 1:1 là hỗn hợp “không triệt quang”.

“Chất đồng phân không đối quang” là các chất đồng phân lập thể mà có ít nhất hai nguyên tử bất đối, nhưng không phải là ảnh qua gương của nhau.

Hóa học lập thể tuyệt đối được định rõ theo hệ Cahn-Ingold-Prelog R-S. Khi hợp chất là chất đồng phân đối ảnh tinh khiết, hóa học lập thể ở mỗi cacbon bất đối có thể được định rõ bởi R hoặc S. Hợp chất đã phân giải mà cấu hình tuyệt đối của nó vẫn chưa biết có thể được chỉ rõ là (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng (quay phải hoặc quay trái) mà chúng quay mặt phẳng ánh sáng phân cực ở bước sóng của đường natri D. Một số hợp chất được mô tả ở đây chứa một hoặc nhiều tâm bất đối và/hoặc sự quay xung quanh trục liên kết bị cản trở và vì vậy có thể tạo ra chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, và các dạng đồng phân lập thể khác mà có thể được xác định, về mặt hóa học lập thể tuyệt đối, là (R)- hoặc (S)-. Bản mô tả có nghĩa bao gồm tất cả các chất đồng phân có thể có như vậy, bao gồm hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp không triệt quang, hỗn hợp đồng phân không đối quang, các dạng tinh khiết về mặt quang học và các hỗn hợp trung gian. Các chất đồng phân hoạt quang (R)- và (S)- có thể được điều chế bằng cách sử dụng các synthon bất đối hoặc các chất phản ứng bất đối, hoặc được phân giải bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường.

Trừ khi được định nghĩa một cách rõ ràng theo cách khác, bản mô tả này bao gồm tất cả các dạng hổ biến của hợp chất nêu cụ thể ở đây, ngay cả khi chỉ một chất hổ biến được biểu thị cụ thể (chẳng hạn, cả hai dạng hổ biến đều được dự tính và được mô tả bằng sự trình diện của một dạng hổ biến ở đó một cặp gồm hai chất hổ biến có thể tồn tại). Ví dụ, khi tham chiếu đến hợp chất chứa một amit (chẳng hạn, bởi công thức cấu tạo hoặc tên hóa học), cần hiểu rằng chất hổ biến axit imidic tương ứng được bao hàm bởi mô tả này và được mô tả giống như khi amit này được nêu một cách rõ ràng cả ở dạng một mình hoặc cùng với axit imidic. Khi nhiều hơn hai chất hổ biến có thể tồn tại, bản mô tả bao gồm tất cả các chất hổ biến này ngay cả khi chỉ một dạng hổ biến được mô tả bởi tên hóa học và/hoặc công thức cấu tạo.

Bản mô tả cũng đề xuất tiền dưc chất của hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib). “Tiền dưc chất” được định nghĩa trong lĩnh vực dưc là dẫn xuất không có hoạt tính

sinh học của một dược chất mà bằng cách sử dụng cho cơ thể người được chuyển hóa thành dược chất gốc có hoạt tính sinh học theo một số con đường hóa học hoặc enzym.

Ngoài ra, theo một số phương án, bản mô tả cũng đề xuất tiền dược chất của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb).

Chuyên gia trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng bản mô tả này cũng bao gồm hợp chất bất kỳ được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)) mà có thể được làm giàu nguyên tử bất kỳ hoặc tất cả nguyên tử đến tỷ lệ cao hơn tỷ lệ đồng vị xuất hiện trong tự nhiên bằng một hoặc nhiều đồng vị như, nhưng không giới hạn ở, đơ-tơ-ri (^2H hoặc D).

Bản mô tả cũng bộc lộ hợp chất trong đó từ 1 đến n nguyên tử hydro gắn với một nguyên tử cacbon có thể được thay thế bằng nguyên tử đơ-tơ-ri hoặc D, trong đó n là số nguyên tử hydro trong phân tử. Như đã biết trong lĩnh vực, nguyên tử đơ-tơ-ri là đồng vị không phóng xạ của nguyên tử hydro. Những hợp chất như vậy có thể làm tăng tính kháng đối với quá trình chuyển hóa, và vì vậy có thể hữu hiệu để gia tăng chu kỳ bán rã của hợp chất khi được dùng cho động vật có vú. *Xem, chẳng hạn*, Foster, “Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism”, Trends Pharmacol. Sci., 5(12):524-527 (1984). Các hợp chất như vậy được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực, ví dụ bằng cách sử dụng các nguyên liệu ban đầu trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro đã được thay bằng đơ-tơ-ri.

Ví dụ về chất đồng vị mà có thể được kết hợp vào các hợp chất được bộc lộ cũng bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, clo, và iot, lần lượt như ^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 , và ^{125}I . Sự thế bằng các chất đồng vị phát positron, như ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O và ^{13}N , có thể hữu dụng trong các nghiên cứu về chụp cắt lớp phát positron (PET) để kiểm tra sự chiếm chỗ của thụ thể nền. Các hợp chất đánh dấu đồng vị có công thức (Ia) hoặc (Ib) nói chung có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng các quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong phần ví dụ được nêu dưới đây sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không đánh dấu được sử dụng trước đây.

Ngoài ra, theo một số phương án, các hợp chất được đánh dấu đồng vị có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), nói chung có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng các quy trình tương tự như quy trình được mô tả trong phần ví dụ được nêu dưới đây sử dụng chất phản ứng đánh dấu đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không đánh dấu được sử dụng trước đây.

Hợp chất được mô tả ở đây có thể có các tâm bất đối và/hoặc các tâm đồng phân hình học (các chất đồng phân E và Z), và cần phải hiểu rằng tất cả các chất đồng phân quang học, đồng phân đối ảnh, đồng phân không đối quang và đồng phân hình học được bao hàm. Khi hợp chất được biểu thị ở dạng bất đối của chúng, cần hiểu rằng phương án này bao hàm, nhưng không giới hạn ở, dạng được làm giàu đồng phân không đối quang hoặc đồng phân đối ảnh cụ thể. Khi tính bất đối không được chỉ ra nhưng có mặt, cần hiểu rằng phương án này đề cập đến dạng được làm giàu đồng phân không đối quang hoặc đồng phân đối ảnh cụ thể; hoặc hỗn hợp triệt quang hoặc không triệt quang của các hợp chất này. Như được sử dụng ở đây, “hỗn hợp không triệt quang” là hỗn hợp gồm chất đồng phân lập thể ở tỷ lệ khác với 1:1,

Các dạng hydrat, solvat, hổ biến, đa hình, và tiền dược chất được dụng của hợp chất được mô tả ở đây cũng được đề xuất.

Theo một phương án được ưu tiên, bản mô tả hiện thời đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) trong điều trị nhiễm virus *Retroviridae* bao gồm sự nhiễm gây ra do virus HIV bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu.

Theo một phương án được ưu tiên, bản mô tả hiện thời đề cập đến việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb) trong điều trị nhiễm virus *Retroviridae* bao gồm sự nhiễm gây ra do virus HIV bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu.

Mục tiêu mong muốn là khám phá ra hợp chất hoặc muối được dụng của nó có EC_{50} thấp. Giá trị EC_{50} dùng để chỉ nồng độ của hợp chất trong thử nghiệm đạt được 50% hiệu lực tối đa. Hợp chất với EC_{50} thấp hơn đạt được hiệu lực tương tự ở nồng

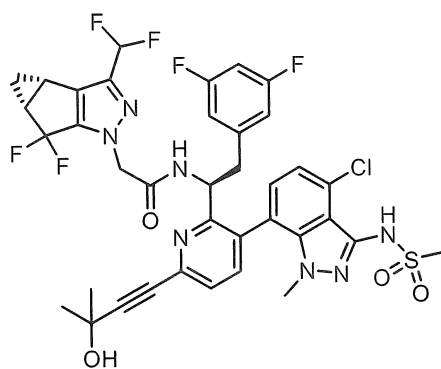
độ hợp chất thấp hơn so với hợp chất có EC_{50} cao hơn. Vì vậy, EC_{50} thấp hơn thường được ưu tiên để phát triển dược chất.

Mục tiêu mong muốn là khám phá ra hợp chất hoặc muối dược dụng của nó mà có độ ổn định lý học và/hoặc hóa học cao. Sự gia tăng độ ổn định tổng thể của hợp chất có thể tạo ra sự gia tăng thời gian tuần hoàn trong cơ thể. Do ít thoái biến, hợp chất ổn định có thể được dùng với liều lượng thấp hơn và vẫn duy trì được hiệu lực. Cũng vậy, do ít thoái biến, ít bận tâm về sản phẩm phụ do sự thoái biến của hợp chất.

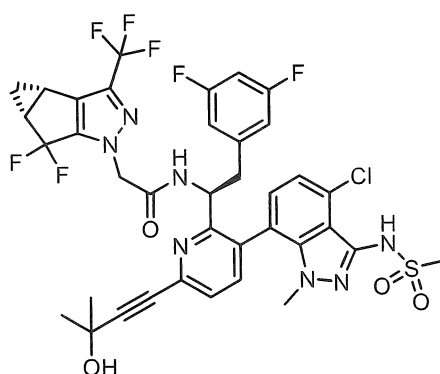
Mục tiêu mong muốn là khám phá ra hợp chất hoặc muối dược dụng của nó mà có profin dược động học và/hoặc dược lực học được cải thiện và chu kỳ bán rã dài. Có lợi đối với dược chất có độ thanh thải vừa phải hoặc thấp và chu kỳ bán rã dài, do điều này có thể dẫn đến sinh khả dụng cao và mức độ tiếp xúc lớn trong quá trình tiếp xúc toàn thân. Việc giảm độ thanh thải và gia tăng chu kỳ bán rã của hợp chất có thể làm giảm liều dùng hằng ngày cần thiết để đạt được hiệu quả và vì vậy mang lại profin hiệu quả và độ an toàn tốt hơn. Vì vậy, profin dược động học và/hoặc dược lực học được cải thiện và chu kỳ bán rã dài có thể tạo ra sự tuân thủ tốt hơn ở bệnh nhân.

Một mục tiêu mong muốn là khám phá ra hợp chất hoặc muối dược dụng của nó mà có profin dược động học tốt từ chế phẩm tiêm giải phóng chậm. Có lợi đối với dược chất có EC_{50} thấp và dược động học tác dụng kéo dài, do điều này có thể dẫn đến tần suất sử dụng thấp. Việc làm giảm tần suất sử dụng có thể giúp tạo ra sự tuân thủ tốt hơn ở bệnh nhân. Việc giảm tần suất sử dụng có thể được mong muốn đối với các bệnh nhân khó tiếp cận hoặc tiếp cận hạn chế với việc chăm sóc sức khỏe.

Một cách có lợi, hợp chất có công thức (Ia) và (Ib) được đề xuất ở đây tạo ra những ưu điểm so với các hợp chất gần về mặt cấu tạo (trong bản mô tả này được gọi là hợp chất A và B) được bộc lộ trong Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số 2014/0296266A1 và 2014/0303164A1:

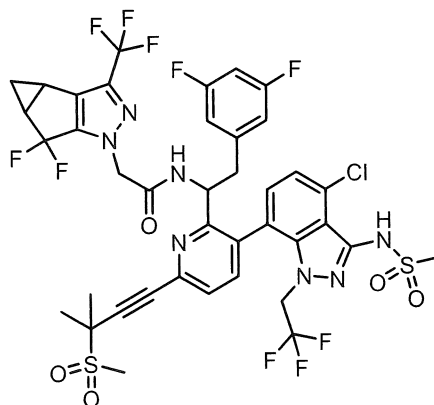


Hợp chất A



Hợp chất B

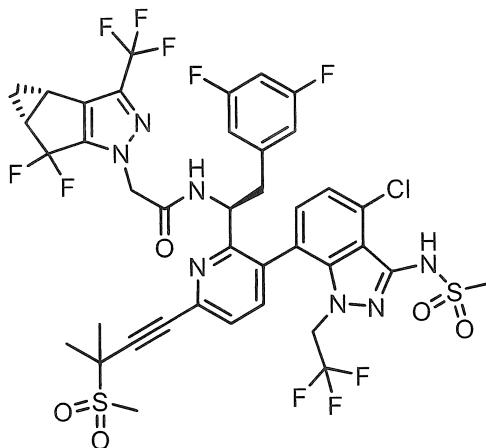
Vì vậy, bản mô tả bao gồm nhưng không giới hạn ở việc đề xuất hợp chất có công thức (Ia)



(Ia)

hoặc muối dược dụng của nó, và phương pháp sử dụng hợp chất có công thức (Ia) để điều trị nhiễm virus *Retroviridae* bao gồm sự nhiễm gây ra do virus HIV.

Vì vậy, bản mô tả bao gồm nhưng không giới hạn ở việc đề xuất hợp chất có công thức (Ib)

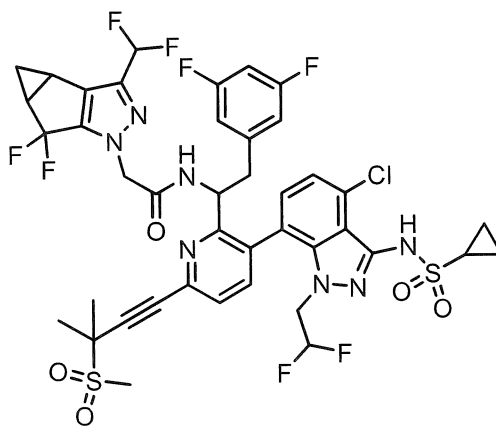


(Ib)

hoặc muối được dụng của nó, và phương pháp sử dụng hợp chất có công thức (Ib) để điều trị nhiễm virus *Retroviridae* bao gồm sự nhiễm gây ra do virus HIV.

Hợp chất có công thức (IIa) và (IIb) mà có các ưu điểm so với hợp chất A và B (được chỉ ra trên đây) cũng được bộc lộ ở đây.

Vì vậy, bản mô tả bao gồm nhưng không giới hạn ở việc đề xuất hợp chất có công thức (IIa)



(IIa)

hoặc muối được dụng của nó, và phương pháp sử dụng hợp chất có công thức (IIa) để điều trị nhiễm virus *Retroviridae* bao gồm sự nhiễm gây ra do virus HIV.

[illegible]

28

Điều trị phổi hợp

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở người bị hoặc có nguy cơ bị nhiễm được đề xuất, bao gồm bước cho người sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác. Theo một phương án, phương pháp để điều trị nhiễm HIV ở người bị hoặc có nguy cơ bị nhiễm được đề xuất, bao gồm bước cho người sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở người bị hoặc có nguy cơ bị nhiễm được đề xuất, bao gồm bước cho người sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác. Theo một phương án, phương pháp để điều trị nhiễm HIV ở người bị hoặc có nguy cơ bị nhiễm được đề xuất, bao gồm bước cho người sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác.

Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác, và tá dược được dụng được đề xuất.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác, và tá dược được dụng được đề xuất.

Theo một số phương án, bản mô tả đề xuất phương pháp để điều trị nhiễm HIV, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu khác thích hợp để điều trị nhiễm HIV.

Theo một số phương án, bản mô tả đề xuất phương pháp để điều trị nhiễm HIV, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều chất trị liệu khác thích hợp để điều trị nhiễm HIV.

Theo một số phương án, bản mô tả đề xuất phương pháp để điều trị nhiễm HIV, bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối dược dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn chất trị liệu khác hoặc nhiều hơn. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với một chất trị liệu khác. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với hai chất trị liệu khác. Theo các phương án khác, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với ba chất trị liệu khác. Theo các phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với bốn chất trị liệu khác. Một, hai, ba, bốn chất trị liệu

khác hoặc nhiều hơn có thể là các chất trị liệu khác nhau được chọn từ cùng một nhóm chất trị liệu, và/hoặc chúng có thể được chọn từ các nhóm chất trị liệu khác nhau.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn chất trị liệu khác. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một chất trị liệu khác. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai chất trị liệu khác. Theo các phương án khác, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với ba chất trị liệu khác. Theo các phương án khác nữa, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với bốn chất trị liệu khác. Một, hai, ba, bốn chất trị liệu khác hoặc nhiều hơn có thể là các chất trị liệu khác nhau được chọn từ cùng một nhóm chất trị liệu, và/hoặc chúng có thể được chọn từ các nhóm chất trị liệu khác nhau.

Sử dụng liệu pháp kết hợp HIV

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được dùng với một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Việc dùng đồng thời hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, với một hoặc nhiều chất trị liệu khác thường dùng để chỉ việc dùng cùng lúc hoặc liên tiếp hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)) và một hoặc nhiều chất trị liệu khác, sao cho lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều chất trị liệu khác đều có mặt trong cơ thể của đối tượng. Khi được dùng lần lượt, tổ hợp này có thể được dùng trong hai hoặc nhiều hơn hai lần dùng.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được dùng với một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Việc dùng đồng thời hợp chất được bộc lộ ở đây

(chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dùng của nó, với một hoặc nhiều chất trị liệu khác thường dùng để chỉ việc dùng cùng lúc hoặc liên tiếp hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)) và một hoặc nhiều chất trị liệu khác, sao cho lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dùng của nó, và một hoặc nhiều chất trị liệu khác đều có mặt trong cơ thể của đối tượng. Khi được dùng lần lượt, tổ hợp này có thể được dùng trong hai hoặc hoặc nhiều hơn hai lần dùng.

Việc dùng đồng thời bao gồm việc dùng các liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dùng của nó, trước hoặc sau khi sử dụng các liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Ví dụ, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dùng của nó, có thể được dùng trong vòng vài giây, vài phút, hoặc vài giờ sử dụng một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dùng của nó, được dùng trước tiên, sau đó trong vòng vài giây hoặc vài phút sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Theo cách khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác được dùng trước tiên, sau đó sử dụng liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)) trong vòng vài giây hoặc vài phút. Theo các phương án khác, liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)) được dùng trước tiên, sau đó, sau một khoảng thời gian vài giờ (chẳng hạn, 1-12 giờ), sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Theo các phương án khác nữa, liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác được dùng trước tiên, sau đó, sau một khoảng thời gian vài giờ (chẳng hạn, 1-12 giờ), sử dụng liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)).

Theo một số phương án, việc dùng đồng thời bao gồm việc sử dụng các liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dùng của nó, trước hoặc sau khi sử dụng các liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Ví dụ, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng

hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, có thể được dùng trong vòng vài giây, vài phút, hoặc vài giờ sử dụng một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Theo một số phương án, liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được dùng trước tiên, sau đó trong vòng vài giây hoặc vài phút sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Theo cách khác, liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác được dùng trước tiên, sau đó sử dụng liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)) trong vòng vài giây hoặc vài phút. Theo các phương án khác, liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)) được dùng trước tiên, sau đó, sau một khoảng thời gian vài giờ (chẳng hạn, 1-12 giờ), sử dụng liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Theo các phương án khác nữa, liều đơn vị của một hoặc nhiều chất trị liệu khác được dùng trước tiên, sau đó, sau một khoảng thời gian vài giờ (chẳng hạn, 1-12 giờ), sử dụng liều đơn vị của hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)).

Để tránh nghi ngờ, việc dùng đồng thời hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, với một hoặc nhiều chất trị liệu khác, có thể dùng để chỉ việc dùng đồng thời với một hoặc nhiều chất trị liệu được mô tả ở đây, chẳng hạn ví dụ các chất được liệt kê trong các đoạn từ [00111] đến [00162].

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác ở dạng liều đơn nhất để dùng cùng lúc cho đối tượng. Theo một số phương án, dạng liều đơn nhất như vậy có thể được dùng theo đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh được điều trị. Đường dùng thích hợp bao gồm dùng qua đường miệng, qua đường trực tràng, mũi, dùng tại chỗ (bao gồm trong má và dưới lưỡi), dùng qua da, dùng trong âm đạo và dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dùng dưới da, dùng trong cơ, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong da, dùng nội tủy mạc và dùng ngoài màng cứng), và các đường dùng tương tự. Theo một số phương án, hợp

chất được bộc lộ có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án, dạng liều đơn nhất có thể được dùng trong tĩnh mạch, dùng dưới da, hoặc dùng trong cơ. Theo một số phương án, dạng liều đơn nhất là sinh khả dụng qua đường miệng và có thể được dùng qua đường miệng. Theo một số phương án, dạng liều đơn nhất có thể là dạng liều rắn để dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác ở dạng liều đơn nhất để dùng cùng lúc cho đối tượng. Theo một số phương án, dạng liều đơn nhất như vậy có thể được dùng theo đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh được điều trị. Các đường dùng thích hợp bao gồm dùng qua đường miệng, qua đường trực tràng, mũi, dùng tại chỗ (bao gồm trong má và dưới lưỡi), dùng qua da, dùng trong âm đạo và dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dùng dưới da, dùng trong cơ, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong da, dùng nội tủy mạc và dùng ngoài màng cứng), và các đường dùng tương tự. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án, dạng liều đơn nhất có thể được dùng trong tĩnh mạch, dùng dưới da, hoặc dùng trong cơ. Theo một số phương án, dạng liều đơn nhất là sinh khả dụng qua đường miệng và có thể được dùng qua đường miệng. Theo một số phương án, dạng liều đơn nhất có thể là dạng liều rắn để dùng qua đường miệng.

Hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó), kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác có thể được dùng theo đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh được điều trị. Đường dùng thích hợp bao gồm dùng qua đường miệng, qua đường trực tràng, mũi, dùng tại chỗ (bao gồm trong má và dưới lưỡi), dùng qua da, dùng trong âm đạo và dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dùng dưới da, dùng trong cơ, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong da, dùng nội tủy mạc và dùng ngoài màng cứng), và các đường dùng tương tự. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ có thể được dùng trong tĩnh mạch, dùng dưới da, hoặc dùng trong cơ. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ là sinh khả dụng qua đường miệng và có thể được dùng qua đường miệng.

Hợp chất được bọc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó), kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác có thể được dùng theo đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh được điều trị. Đường dùng thích hợp bao gồm dùng qua đường miệng, qua đường trực tràng, mũi, dùng tại chỗ (bao gồm trong má và dưới lưỡi), dùng qua da, dùng trong âm đạo và dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dùng dưới da, dùng trong cơ, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong da, dùng nội tủy mạc và dùng ngoài màng cứng), và các đường dùng tương tự. Theo một số phương án, hợp chất được bọc lộ có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án, hợp chất được bọc lộ có thể được dùng trong tĩnh mạch, dùng dưới da, hoặc dùng trong cơ. Theo một số phương án, hợp chất được bọc lộ là sinh khả dụng qua đường miệng và có thể được dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được bào chế ở dạng viên nén, có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu hiệu để điều trị HIV. Theo một số phương án, viên nén có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu hiệu để điều trị HIV, như chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit hoặc phi nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza vị trí không xúc tác (hoặc dị lập thể), chất tăng cường được động học, và tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, được bào chế ở dạng viên nén, có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu hiệu để điều trị HIV. Theo một số phương án, viên nén có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu hiệu để điều trị HIV, như chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit hoặc phi nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza vị trí không xúc tác (hoặc dị lập thể), chất tăng cường được động học, và tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, được bào chế ở dạng chế phẩm dung dịch, có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu hiệu để điều trị HIV. Theo một số phương án,

viên nén có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu hiệu để điều trị HIV, như chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit hoặc phi nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza vị trí không xúc tác (hoặc dị lập thể), chất tăng cường được động học, và tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, được bào chế ở dạng hỗn dịch, có thể tùy ý chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu hiệu để điều trị HIV. Theo một số phương án, viên nén có thể chứa một hoặc nhiều hợp chất khác hữu hiệu để điều trị HIV, như chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit hoặc phi nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza vị trí không xúc tác (hoặc dị lập thể), chất tăng cường được động học, và tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, các viên nén này là thích hợp để dùng một lần mỗi ngày.

Liệu pháp phối hợp HIV

Trong các phương án nêu trên, chất trị liệu khác có thể là chất chống HIV được chọn từ nhóm gồm các dược chất phối hợp để điều trị HIV, các dược chất khác để điều trị HIV, chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit hoặc phi nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza vị trí không xúc tác (hoặc dị lập thể), chất ức chế sự đi vào của HIV, chất ức chế sự trưởng thành của HIV, chất đảo ngược giai đoạn tiềm ẩn, hợp chất hướng đích vỏ capsit của HIV, các chất trị liệu trên cơ sở miễn dịch, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), kháng thể HIV, kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể”, chất ức chế protein gian bào HIV p17, chất đối kháng IL-13, chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza A, chất ức chế protein disulfua isomeraza, chất đối kháng thụ thể C5a bổ trợ, chất ức chế ADN metyltransferaza, chất điều biến gen HIV vif, chất đối kháng đimer hóa Vif, chất ức chế yếu tố lây nhiễm virus HIV-1, chất ức chế protein TAT, chất điều biến HIV-1 Nef, chất điều biến Hck tyrosin kinaza, chất ức chế kinaza-3

dòng kết hợp (MLK-3), chất ức chế ghép nối HIV-1, chất ức chế protein Rev, chất đối kháng integrin, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến yếu tố ghép nối, chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, chất ức chế HIV ribonucleaza, chất điều biến retrocyclin, chất ức chế CDK-9, chất ức chế nonintegrin 1 nắm giữ ICAM-3 hình cây, chất ức chế protein GAG HIV, chất ức chế protein POL HIV, chất điều biến yếu tố hỗ trợ H, chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxtydin kinaza, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, chất kích thích proprotein convertaza PC9, chất ức chế ARN helicaza phụ thuộc ATP DDX3X, chất ức chế phức hợp mỗi enzym phiên mã ngược, chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, chất tăng cường được động học, liệu pháp gen HIV, vắc xin HIV, và tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm các dược chất phối hợp dùng cho HIV, các dược chất khác để điều trị HIV, chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza vị trí không xúc tác (hoặc dị lập thể), chất ức chế sự đi vào (dung hợp) HIV, chất ức chế sự trưởng thành của HIV, chất đảo ngược giai đoạn tiềm ẩn, chất ức chế vỏ capsid, các chất trị liệu trên cơ sở miễn dịch, chất ức chế PI3K, kháng thể HIV, và kháng thể đặc hiệu kép, và protein trị liệu “tương tự kháng thể”, và tổ hợp của chúng.

Các dược chất phối hợp HIV

Ví dụ về các dược chất phối hợp bao gồm ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabine); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirine, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabine); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabine); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabine; TDF+FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamide và emtricitabine); ODEFSEY® (tenofovir alafenamide, emtricitabine, và rilpivirine); GENVOYA® (tenofovir alafenamide, emtricitabine, cobicistat, và elvitegravir); darunavir, tenofovir alafenamide hemifumarat, emtricitabine, và cobicistat; efavirenz, lamivudine, và tenofovir disoproxil fumarat; lamivudine và tenofovir disoproxil fumarat; tenofovir và lamivudine; tenofovir alafenamide và emtricitabine; tenofovir alafenamide hemifumarat và emtricitabine; tenofovir alafenamide hemifumarat,

emtricitabine, và rilpivirine; tenofovir alafenamide hemifumarat, emtricitabine, cobicistat, và elvitegravir; COMBIVIR® (zidovudine và lamivudine; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfat và lamivudine; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; lopinavir và ritonavir); TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, và lamivudine); TRIZIVIR® (abacavir sulfat, zidovudine, và lamivudine; ABC+AZT+3TC); atazanavir và cobicistat; atazanavir sulfat và cobicistat; atazanavir sulfat và ritonavir; darunavir và cobicistat; dolutegravir và rilpivirine; dolutegravir và rilpivirine hydroclorua; cabotegravir và rilpivirine; cabotegravir và rilpivirine hydroclorua; dolutegravir, abacavir sulfat, và lamivudine; lamivudine, nevirapine, và zidovudine; raltegravir và lamivudine; doravirine, lamivudine, và tenofovir disoproxil fumarat; doravirine, lamivudine, và tenofovir disoproxil; dolutegravir + lamivudine; lamivudine + abacavir + zidovudine; lamivudine + abacavir; lamivudine + tenofovir disoproxil fumarat; lamivudine + zidovudine + nevirapine; lopinavir + ritonavir; lopinavir + ritonavir + abacavir + lamivudine; lopinavir + ritonavir + zidovudine + lamivudine; tenofovir + lamivudine; và tenofovir disoproxil fumarat + emtricitabine + rilpivirine hydroclorua; lopinavir , ritonavir, zidovudine và lamivudine; Vacc-4x và romidepsin; và APH-0812,

Các dược chất HIV khác

Ví dụ về các dược chất khác để điều trị HIV bao gồm acemannan, alisporivir, BanLec, deferiprone, Gamimmune, metenkefalin, naltrexone, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, axit 1,5-dicaffeoylquinic, rHIV7-sh1-TAR-CCR5RZ, liệu pháp gen AAV-eCD4-Ig, liệu pháp gen MazF, BlockAide, ABX-464, AG-1105, APH-0812, BIT-225, CYT-107, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, IMO-3100, IND-02, MK-1376, MK-8507, MK-8591, NOV-205, PA-1050040 (PA-040), PGN-007, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, Immuglo, và VIR-576,

Chất ức chế HIV Proteaza

Ví dụ về chất ức chế HIV proteaza bao gồm amprenavir, atazanavir, brecanavir, darunavir, fosamprenavir, fosamprenavir canxi, indinavir, indinavir sulfat, lopinavir,

nelfinavir, nelfinavir mesylat, ritonavir, saquinavir, saquinavir mesylat, tipranavir, DG-17, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, và TMC-310911,

Chất ức chế enzyme phiên mã ngược HIV

Ví dụ về chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit hoặc phi nucleotit bao gồm dapivirine, delavirdine, delavirdine mesylat, doravirine, efavirenz, etravirine, lentinan, nevirapine, rilpivirine, AIC-292, KM-023, và VM-1500. Các ví dụ khác về các chất ức chế enzym phiên mã ngược phi nucleosit được bộc lộ trong Công bố đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế Mỹ số US2016/0250215.

Ví dụ về chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit bao gồm adefovir, adefovir dipivoxil, azvudine, emtricitabine, tenofovir, tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, VIDEX[®] và VIDEX EC[®] (didanosine, ddl), abacavir, abacavir sulfat, alovudine, apricitabine, censavudine, didanosine, elvucitabine, festinavir, fosalvudine tidoxil, CMX-157, dapivirine, doravirine, etravirine, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotate, fozivudine tidoxil, lamivudine, phosphazid, stavudine, zalcitabine, zidovudine, GS-9131, GS-9148, và KP-1461,

Theo một số phương án, ví dụ về chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit bao gồm adefovir, adefovir dipivoxil, azvudine, emtricitabine, tenofovir, tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, VIDEX[®] và VIDEX EC[®] (didanosine, ddl), abacavir, abacavir sulfat, alovudine, apricitabine, censavudine, didanosine, elvucitabine, festinavir, fosalvudine tidoxil, CMX-157, dapivirine, doravirine, etravirine, OCR-5753, tenofovir disoproxil orotate, fozivudine tidoxil, lamivudine, phosphazid, stavudine, zalcitabine, zidovudine, GS-9131, GS-9148, KP-1461, và 4'-etynyl-2'-deoxyadenosine (EFdA).

Chất ức chế HIV integraza

Ví dụ về chất ức chế HIV integraza bao gồm elvitegravir, curcumin, dẫn xuất của curcumin, axit chicoric, dẫn xuất của axit chicoric, axit 3,5-dicaffeoylquinic, dẫn xuất của axit 3,5-dicaffeoylquinic, axit aurintricarboxylic, dẫn xuất của axit aurintricarboxylic, phenetyl este của axit caffeic, dẫn xuất của phenetyl este của axit caffeic, tyrphostin, dẫn xuất của tyrphostin, quercetin, dẫn xuất của quercetin, raltegravir, dolutegravir, JTK-351, bictegravir, AVX-15567, dẫn xuất diketo quinolin-4-1, chất ức chế integraza-LEDGF, ledgins, M-522, M-532, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, axit stilbenedisulfonic, T-169 và cabotegravir.

Ví dụ về chất ức chế integrase vị trí không xúc tác, hoặc dị lập thể, HIV (non-catalytic site integrase inhibitors - NCINI) bao gồm CX-05045, CX-05168, và CX-14442,

Chất ức chế sự đi vào của HIV

Ví dụ về chất ức chế sự đi vào (dung hợp) HIV bao gồm cenicriviroc, chất ức chế CCR5, chất ức chế gp41, chất ức chế gắn CD4, chất ức chế gp120, và chất ức chế CXCR4.

Ví dụ về chất ức chế CCR5 bao gồm aplaviroc, vicriviroc, maraviroc, cenicriviroc, PRO-140, adaptavir (RAP-101), nifeviroc (TD-0232), kháng thể đặc hiệu kép kháng-GP120/CD4 hoặc CCR5, B-07, MB-66, polypeptide C25P, TD-0680, và vMIP (Haimipu).

Ví dụ về chất ức chế gp41 bao gồm albuvirtide, enfuvirtide, BMS-986197, enfuvirtide biobetter, enfuvirtide biosimilar, chất ức chế dung hợp HIV-1 (P26-Bapc), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, PIE-12 trimer và sifuvirtide.

Ví dụ về chất ức chế gắn CD4 bao gồm ibalizumab và các chất tương tự CADA

Ví dụ về chất ức chế gp120 bao gồm Radha-108 (receptol) 3B3-PE38, BanLec, bentonite-based nanomedicine, fostemsavir tromethamine, IQP-0831, và BMS-663068

Ví dụ về chất ức chế CXCR4 bao gồm plerixafor, ALT-1188, N15 peptide, và vMIP (Haimipu).

Chất ức chế sự trưởng thành của HIV

Ví dụ về chất ức chế sự trưởng thành của HIV bao gồm BMS-955176 và GSK-2838232.

Chất đảo ngược giai đoạn tiềm ẩn

Ví dụ về chất đảo ngược giai đoạn tiềm ẩn bao gồm chất ức chế histon deacetylaza (HDAC), chất ức chế proteasom như velcade, chất hoạt hóa protein kinaza C (PKC), chất ức chế BET-bromodomain 4 (BRD4), ionomycin, PMA, SAHA (axit suberanilohydroxamic, hoặc suberoyl, anilide, và axit hydroxamic), IL-15, JQ1, disulfram, amphotericin B, và chất ức chế ubiquitin như chất tương tự largazol, và GSK-343,

Ví dụ về chất ức chế HDAC bao gồm romidepsin, vorinostat, và panobinostat.

Ví dụ về chất hoạt hóa PKC bao gồm indolactam, prostratin, ingenol B, và DAG-lacton.

Chất ức chế vỏ capsid

Ví dụ về chất ức chế vỏ capsid bao gồm chất ức chế polyme hóa vỏ capsid hoặc hợp chất phá vỡ vỏ capsid, chất ức chế HIV nucleocapsid p7 (NCp7) như azodicarbonamide, chất ức chế protein vỏ capsid HIV p24, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301, và dãy AVI-CAN1-15;

Các chất trị liệu trên cơ sở miễn dịch

Ví dụ về các chất trị liệu trên cơ sở miễn dịch bao gồm chất điều biến thụ thể giống toll như tlr1, tlr2, tlr3, tlr4, tlr5, tlr6, tlr7, tlr8, tlr9, tlr10, tlr11, tlr12, và tlr13; chất điều biến protein gây chết tế bào theo chương trình 1 (Pd-1); chất điều biến phối tử gây chết theo chương trình 1 (Pd-L1); chất chủ vận IL-15; DermaVir; interleukin-7; plaquenil (hydroxychloroquine); proleukin (aldesleukin, IL-2); interferon alfa; interferon alfa-2b; interferon alfa-n3; interferon alfa được pegylat hóa, interferon gamma; hydroxyurea; mycophenolate mofetil (MPA) và dẫn xuất este của nó

mycophenolate mofetil (MMF); ribavirin; rintatolimod, polymer polyetyleneimine (PEI); gepon; rintatolimod; IL-12; WF-10; VGV-1; MOR-22; BMS-936559; CYT-107, protein dung hợp interleukin-15/Fc, normferon, peginterferon alfa-2a, peginterferon alfa-2b, tái tổ hợp interleukin-15, RPI-MN, GS-9620, và IR-103,

Chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K)

Ví dụ về chất ức chế PI3K bao gồm idelalisib, alpelisib, buparlisib, CAI orotate, copanlisib, duvelisib, gedatolisib, neratinib, panulisib, perifosine, pictilisib, pilaralisib, puquitinib mesylat, rigosertib, rigosertib sodium, sonolisib, taselisib, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765, và ZSTK-474,

Kháng thể HIV, kháng thể đặc hiệu kép, và protein trị liệu “tương tự kháng thể”

Ví dụ về kháng thể HIV, kháng thể đặc hiệu kép, và protein trị liệu “tương tự kháng thể” bao gồm DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, Fab derivatives, bnABs (kháng thể HIV-1 trung hòa nói chung - broadly neutralizing HIV-1 antibodies), BMS-936559, TMB-360, và các kháng thể hướng đích HIV gp120 hoặc gp41, phân tử phức hồi kháng thể hướng đích HIV, kháng thể đơn dòng kháng CD63, kháng thể C kháng virus GB, kháng-GP120/CD4, kháng thể đặc hiệu kép CCR5, kháng thể miễn đơn kháng-nef, kháng thể kháng-Rev, kháng thể kháng-CD18 có nguồn gốc từ lạc đà, kháng thể kháng-ICAM-1 có nguồn gốc từ lạc đà, DCVax-001, kháng thể hướng đích gp140, kháng thể trị liệu HIV trên cơ sở gp41, mAbs tái tổ hợp ở người (PGT-121), ibalizumab, Immuglo, MB-66

Ví dụ về các kháng thể hướng đích HIV theo cách này bao gồm bavituximab, UB-421, C2F5, C2G12, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, 3-BNC-117, PGT145, PGT121, MDX010 (ipilimumab), VRC01, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC-HIVMAB080-00-AB, MGD-014 và VRC07.

Chất tăng cường được động học

Ví dụ về chất tăng cường được động học bao gồm cobicistat và ritonavir.

Các tác nhân điều trị bổ sung

Ví dụ về các chất trị liệu khác bao gồm hợp chất được bộc lộ trong WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (University of Pennsylvania), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) và WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Vaccine HIV

Ví dụ về vaccine HIV bao gồm vaccine peptit, vaccine protein dưới đơn vị tái tổ hợp, vaccine vector sống, vaccine ADN, vaccine peptit có nguồn gốc từ CD4, tổ hợp vaccine, rgp120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), vaccine monome gp120 HIV-1 kiểu phụ C, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, adenovirus-5 tái tổ hợp ADN đa nhánh (rAd5), Pennvax-G, Pennvax-GP, vaccine HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, vaccine được bổ sung tá được poly-ICLC, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), gp140[delta]V2,TV1+MF-59, vaccine rVSVIN HIV-1 gag, vaccine SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env Clade C+Ad4-mGag), EN41-UGR7C, EN41-FPA2, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, rcAD26,MOS1,HIV-Env, Ad26,Mod.HIV vaccine, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, IHV-001, và vaccine hạt tương tự virus như vaccine pseudovirion, CombiVICHvac, vaccine dung hợp LFn-p24 B/C, vaccine AND trên cơ sở GTU, vaccine HIV gag/pol/nef/env ADN, vaccine

kháng-TAT HIV, vắc xin polypeptit tiếp hợp, vắc xin tế bào hình cây, vắc xin AND trên cơ sở gag, GI-2010, vắc xin gp41 HIV-1, vắc xin HIV (tá dược PIKA), vắc xin peptit lai epitop I i-key/MHC loại II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, vắc xin Env đa nhánh, vắc xin MVA, Pennvax-GP, vắc xin gag HIV vector HCMV khuyết thiếu pp71, vắc xin peptit tái tổ hợp (nhiễm HIV), NCI, vắc xin rgp160 HIV, vắc xin RNActive HIV, SCB-703, vắc xin Tat Oyi, TBC-M4, vắc xin trị liệu HIV, UBI HIV gp120, Vacc-4x + romidepsin, vắc xin polypeptit biến thể gp120, vắc xin rAd5 gag-pol env A/B/C.

Liều pháp phối hợp HIV

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bọc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn chất trị liệu khác được chọn từ ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabine); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirine, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabine); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabine); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabine; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamide và emtricitabine); ODEFSEY® (tenofovir alafenamide, emtricitabine, và rilpivirine); GENVOYA® (tenofovir alafenamide, emtricitabine, cobicistat, và elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabine; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarat; tenofovir alafenamide; tenofovir alafenamide hemifumarat; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, và lamivudine); dolutegravir, abacavir sulfat, và lamivudine; raltegravir; raltegravir và lamivudine; maraviroc; enfuvirtide; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir và ritonavir); COMBIVIR® (zidovudine và lamivudine; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfat và lamivudine; ABC+3TC); TRIZIVIR® (abacavir sulfat, zidovudine, và lamivudine; ABC+AZT+3TC); rilpivirine; rilpivirine hydroclorua; atazanavir sulfat và cobicistat; atazanavir và cobicistat; darunavir và cobicistat; atazanavir; atazanavir sulfat; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; atazanavir sulfat và ritonavir; darunavir; lamivudine; prolastin; fosamprenavir; fosamprenavir canxi efavirenz; etravirine; nelfinavir; nelfinavir mesylat; interferon; didanosine; stavudine; indinavir; indinavir sulfat; tenofovir và lamivudine; zidovudine; nevirapine; saquinavir;

saquinavir mesylat; aldesleukin; zalcitabine; tipranavir; amprenavir; delavirdine; delavirdine mesylat; Radha-108 (receptol); lamivudine và tenofovir disoproxil fumarat; efavirenz, lamivudine, và tenofovir disoproxil fumarat; phosphazid; lamivudine, nevirapine, và zidovudine; abacavir; và abacavir sulfat.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một, hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn bốn chất trị liệu khác được chọn từ ATRIPLA® (efavirenz, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabine); COMPLERA® (EVIPLERA®; rilpivirine, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabine); STRIBILD® (elvitegravir, cobicistat, tenofovir disoproxil fumarat, và emtricitabine); TRUVADA® (tenofovir disoproxil fumarat và emtricitabine; TDF +FTC); DESCOVY® (tenofovir alafenamide và emtricitabine); ODEFSEY® (tenofovir alafenamide, emtricitabine, và rilpivirine); GENVOYA® (tenofovir alafenamide, emtricitabine, cobicistat, và elvitegravir); adefovir; adefovir dipivoxil; cobicistat; emtricitabine; tenofovir; tenofovir disoproxil; tenofovir disoproxil fumarat; tenofovir alafenamide; tenofovir alafenamide hemifumarat; TRIUMEQ® (dolutegravir, abacavir, và lamivudine); dolutegravir, abacavir sulfat, và lamivudine; raltegravir; raltegravir và lamivudine; maraviroc; enfuvirtide; ALUVIA® (KALETRA®; lopinavir và ritonavir); COMBIVIR® (zidovudine và lamivudine; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; abacavir sulfat và lamivudine; ABC+3TC); TRIZIVIR® (abacavir sulfat, zidovudine, và lamivudine; ABC+AZT+3TC); rilpivirine; rilpivirine hydroclorua; atazanavir sulfat và cobicistat; atazanavir và cobicistat; darunavir và cobicistat; atazanavir; atazanavir sulfat; dolutegravir; elvitegravir; ritonavir; atazanavir sulfat và ritonavir; darunavir; lamivudine; prolastin; fosamprenavir; fosamprenavir calcium efavirenz; etravirine; nelfinavir; nelfinavir mesylat; interferon; didanosine; stavudine; indinavir; indinavir sulfat; tenofovir và lamivudine; zidovudine; nevirapine; saquinavir; saquinavir mesylat; aldesleukin; zalcitabine; tipranavir; amprenavir; delavirdine; delavirdine mesylat; Radha-108 (receptol); lamivudine và tenofovir disoproxil fumarat; efavirenz, lamivudine, và tenofovir disoproxil fumarat;

phosphazid; lamivudine, nevirapine, và zidovudine; abacavir; abacavir sulfat; 4'-etynyl-2'-flo-2'-deoxyadenosin (EFdA); và Bictegravir, hoặc muối được dụng của nó.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ hiểu rõ rằng các chất trị liệu khác được liệt kê trên đây có thể được bao hàm trong nhiều hơn một nhóm được liệt kê trên đây. Các nhóm cụ thể không nhằm giới hạn chức năng của các hợp chất được liệt kê trong những nhóm này.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một hoặc hai chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit. Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit và chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit. Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, và hợp chất ức chế HIV proteaza. Theo một phương án khác, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, và chất tăng cường được động học. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với ít nhất một chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit, chất ức chế integraza, chất tăng cường được động học. Theo một phương án khác, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với một hoặc hai chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit. Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với

chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit và chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit. Theo một phương án cụ thể khác, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, và hợp chất ức chế HIV proteaza. Theo một phương án khác, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, và chất tăng cường được động học. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với ít nhất một chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit, chất ức chế integraza, và chất tăng cường được động học. Theo một phương án khác, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với hai chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide fumarat hoặc tenofovir alafenamide hemifumarat.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, bictegravir (hoặc muối được dụng của nó), hoặc 4'-etynyl-2'-flo-2'-deoxyadenosin (EFdA).

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất ức chế HIV integraza.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide fumarat hoặc tenofovir alafenamide hemifumarat.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, bictegravir (hoặc muối được dụng của nó), hoặc 4'-etynyl-2'-flo-2'-deoxyadenosin (EFdA).

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất trị liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide fumarat và tenofovir alafenamide hemifumarat, và chất trị liệu khác thứ hai được chọn từ nhóm gồm emtricitabine và lamivudine.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất trị liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide fumarat và tenofovir alafenamide hemifumarat, và chất trị liệu khác thứ hai được chọn từ nhóm gồm emtricitabine và lamivudine.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất trị liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamide, và tenofovir alafenamide hemifumarat, và chất trị liệu khác thứ hai, trong đó chất trị liệu khác thứ hai là emtricitabine. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với chất trị liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide, và tenofovir alafenamide hemifumarat,

và chất trị liệu khác thứ hai, trong đó chất trị liệu khác thứ hai là emtricitabine. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất trị liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil, và tenofovir disoproxil hemifumarat, và chất trị liệu khác thứ hai, trong đó chất trị liệu khác thứ hai là emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, và chất trị liệu khác thứ nhất và thứ hai như đã mô tả trên đây được dùng đồng thời. Tùy ý, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, và chất trị liệu khác thứ nhất và thứ hai như đã mô tả trên đây được kết hợp ở dạng liều đơn nhất để dùng cùng lúc cho đối tượng. Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, và chất trị liệu khác thứ nhất và thứ hai như đã mô tả trên đây được dùng lần lượt.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất trị liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir alafenamide, và tenofovir alafenamide hemifumarat, và chất trị liệu khác thứ hai, trong đó chất trị liệu khác thứ hai là emtricitabine. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất trị liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide, và tenofovir alafenamide hemifumarat, và chất trị liệu khác thứ hai, trong đó chất trị liệu khác thứ hai là emtricitabine. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, được kết hợp với chất trị liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil, và tenofovir disoproxil hemifumarat, và chất trị liệu khác thứ hai, trong đó chất trị liệu khác thứ hai là emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, và chất trị liệu khác thứ nhất và thứ hai như đã mô tả trên đây được dùng đồng thời. Tùy ý, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, và chất trị liệu khác thứ nhất và thứ hai như đã mô tả trên đây được kết hợp ở dạng liều đơn nhất để

dùng cùng lúc cho đối tượng. Theo các phương án khác, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, và chất trị liệu khác thứ nhất và thứ hai như đã mô tả trên đây được dùng lần lượt.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với bictegravir hoặc muối được dụng của nó.

Hợp chất như được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất bất kỳ có công thức (Ia) hoặc (Ib)) có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác trong lượng liều bất kỳ của hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) (chẳng hạn, từ 1 mg đến 1000 mg hợp chất).

Theo một số phương án, hợp chất như được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất bất kỳ có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó) có thể được kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác trong lượng liều bất kỳ của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb) (chẳng hạn, từ 1 mg đến 1000 mg hợp chất).

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 5-30 mg tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamide, và 200 mg emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, hoặc 10-30 mg tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamide, và 200 mg emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 10 mg tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamide, và 200 mg emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 25 mg tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamide, và 200 mg emtricitabine. Hợp chất như được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)) có thể được kết hợp với các chất được đề xuất ở đây trong

lượng liều bất kỳ của hợp chất (chẳng hạn, từ 1 mg đến 1000 mg hợp chất) giống như mỗi tổ hợp gồm các liều lượng được liệt kê cụ thể và riêng rẽ.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 5-30 mg tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamide, và 200 mg emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 5-10, 5-15, 5-20, 5-25, 25-30, 20-30, 15-30, hoặc 10-30 mg tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamide, và 200 mg emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 10 mg tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamide, và 200 mg emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây, hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 25 mg tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, hoặc tenofovir alafenamide, và 200 mg emtricitabine. Hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)) có thể được kết hợp với các chất được đề xuất ở đây trong lượng liều bất kỳ của hợp chất này (chẳng hạn, từ 1 mg đến 1000 mg hợp chất) tương tự như mỗi tổ hợp gồm các liều lượng được liệt kê một cách cụ thể và riêng rẽ.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 200-400 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200 mg emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, hoặc 250-400 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200 mg emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir

disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200 mg emtricitabine. Hợp chất như được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)) có thể được kết hợp với các chất được đề xuất ở đây trong lượng liều bất kỳ của hợp chất (chẳng hạn, từ 1 mg đến 1000 mg hợp chất) giống như mỗi tổ hợp gồm các liều lượng được liệt kê cụ thể và riêng rẽ.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 200-400 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200 mg emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 200-250, 200-300, 200-350, 250-350, 250-400, 350-400, 300-400, hoặc 250-400 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200 mg emtricitabine. Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 300 mg tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, hoặc tenofovir disoproxil, và 200 mg emtricitabine. Hợp chất như được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)) có thể được kết hợp với các chất được đề xuất ở đây trong lượng liều bất kỳ của hợp chất này (chẳng hạn, từ 1 mg đến 1000 mg hợp chất) giống như mỗi tổ hợp gồm các liều lượng được liệt kê cụ thể và riêng rẽ.

Theo một số phương án, hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được kết hợp với 20-80 mg bictegravir hoặc muối được dụng của nó. Hợp chất như được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó có thể được kết hợp với các chất được đề xuất ở đây trong lượng liều bất kỳ của hợp chất (chẳng hạn, từ 1 mg đến 1000 mg hợp chất) giống như mỗi tổ hợp gồm các liều lượng được liệt kê cụ thể và riêng rẽ.

Theo một phương án, kit chứa hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều

(chẳng hạn, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) chất trị liệu khác được đề xuất.

Theo một số phương án, kit chứa hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba, một hoặc hai, hoặc một đến ba) chất trị liệu khác được đề xuất.

Dược phẩm

Dược phẩm được bộc lộ ở đây chứa hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều tá dược được dụng và tùy ý các chất trị liệu khác. Dược phẩm chứa thành phần hoạt tính có thể ở dạng bất kỳ thích hợp cho phương pháp sử dụng dự định.

Theo một số phương án, dược phẩm được bộc lộ ở đây chứa hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều tá dược được dụng và tùy ý các chất trị liệu khác. Dược phẩm chứa thành phần hoạt tính có thể ở dạng bất kỳ thích hợp cho phương pháp sử dụng dự định.

Dược phẩm chứa hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, có thể được bào chế với các chất mang thông dụng (chẳng hạn, thành phần không có hoạt tính hoặc nguyên liệu tá dược) mà có thể được lựa chọn theo thực hành thông thường. Viên nén có thể chứa tá dược bao gồm chất gây trượt, chất độn, chất gắn kết và các chất tương tự. Chế phẩm chứa nước có thể được bào chế ở dạng vô trùng, và khi dự định để phân phối theo đường dùng khác ngoài dùng qua đường miệng thường có thể là đẳng trương. Tất cả các chế phẩm có thể tùy ý chứa tá dược như các tá dược nêu trong tài liệu Rowe et al, Handbook of Tá dược được dụng, 5th edition, American Pharmacists Association, 1986. Tá dược có thể bao gồm axit ascorbic và các chất oxy hóa khác, các chất chelat hóa như EDTA, hydrat cacbon như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic và các chất tương tự.

Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất được bộc lộ ở đây (chẳng hạn hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối dược dụng của nó, có thể được bào chế với các chất mang thông dụng (chẳng hạn, thành phần không có hoạt tính hoặc nguyên liệu tá dược) mà có thể được lựa chọn theo thực hành thông thường. Viên nén có thể chứa tá dược bao gồm chất gây trượt, chất độn, chất gắn kết và các chất tương tự. Chế phẩm chứa nước có thể được bào chế ở dạng vô trùng, và khi dự định để phân phối theo đường dùng khác ngoài dùng qua đường miệng thường có thể là đẳng trương. Tất cả các chế phẩm có thể tùy ý chứa tá dược như các tá dược nêu trong tài liệu Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition, American Pharmacists Association, 1986. Ví dụ, tá dược có thể bao gồm axit ascorbic và các chất oxy hóa khác, các chất chelat hóa như EDTA, hydrat cacbon như dextrin, hydroxyalkylxenluloza, hydroxyalkylmetylxenluloza, axit stearic và các chất tương tự.

Mặc dù có thể sử dụng một mình thành phần hoạt tính này, tốt hơn là nó có mặt ở dạng dược phẩm. Dược phẩm, cả dùng cho thú y và cho người, chứa ít nhất hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), cùng với một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được và tùy ý các thành phần trị liệu khác. Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, tá dược được dụng và lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác như được xác định trên đây. Theo một phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, tá dược được dụng và một thành phần trị liệu khác. (Các) chất mang là “chấp nhận được” theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của dược phẩm và không gây hại về mặt sinh lý đối với cơ thể nhận chúng.

Theo một số phương án, mặc dù có thể sử dụng một mình thành phần hoạt tính này, có thể tốt hơn nếu thành phần hoạt tính này có mặt ở dạng dược phẩm. Dược phẩm này, cả dùng trong thú y và dùng cho người, chứa ít nhất hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), cùng với một hoặc nhiều chất mang chấp nhận được và tùy ý các thành phần trị liệu khác. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, tá dược được

dụng và lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác như được xác định trên đây. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, tá dược dược dụng và một thành phần trị liệu khác. (Các) chất mang là “chấp nhận được” theo nghĩa tương thích với các thành phần khác của dược phẩm và không gây hại về mặt sinh lý đối với cơ thể nhận chúng.

Dược phẩm bao gồm các thành phần thích hợp để dùng cho nhiều đường dùng khác nhau. Chế phẩm này thuận tiện là có thể có mặt ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực dược. Phương pháp này bao gồm bước kết hợp thành phần hoạt tính (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc muối dược dụng của nó) với một hoặc nhiều thành phần không có hoạt tính (chẳng hạn, chất mang, tá dược dược dụng, v.v.). Chế phẩm có thể được bào chế bằng cách kết hợp đồng nhất và kỹ lưỡng thành phần hoạt tính với chất mang lỏng hoặc các chất mang rắn đã được nghiền mịn hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm. Các kỹ thuật và phương pháp bào chế thường được tìm thấy trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006,

Theo một số phương án, chế phẩm này bao gồm các chế phẩm thích hợp để dùng cho các đường dùng khác nhau. Thuận tiện là, chế phẩm này có thể có mặt ở dạng liều đơn vị và có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết rõ trong lĩnh vực dược. Các phương pháp như vậy bao gồm bước kết hợp thành phần hoạt tính (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó) với một hoặc nhiều thành phần không có hoạt tính (chẳng hạn, chất mang, tá dược dược dụng, v.v.). Chế phẩm có thể được bào chế bằng cách kết hợp đồng nhất và kỹ lưỡng thành phần hoạt tính với chất mang lỏng hoặc các chất mang rắn đã được nghiền mịn cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm. Các kỹ thuật và phương pháp bào chế thường được tìm thấy trong Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa., 2006,

Chế phẩm được mô tả ở đây mà thích hợp để dùng qua đường miệng có thể có mặt ở dạng các đơn vị riêng rẽ (dạng liều đơn vị) bao gồm nhưng không giới hạn ở viên nang, viên nhện hoặc viên nén, mỗi dạng chứa một lượng thành phần hoạt tính định trước.

Ví dụ, khi được sử dụng để dùng qua đường miệng, viên nén, viên ngậm dẹt, viên ngậm, hỗn dịch chứa nước hoặc dầu, bột hoặc hạt dễ phân tán, nhũ tương, viên nang cứng hoặc mềm, xi-rô hoặc cốm ngọt có thể được bào chế. Chế phẩm dự định để dùng qua đường miệng có thể được bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực để sản xuất dược phẩm và chế phẩm này có thể chứa một hoặc nhiều chất bao gồm chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo màu và chất bảo quản, để thu được dạng bào chế vị dễ chịu. Viên nén chứa thành phần hoạt tính kết hợp với tá dược được dùng không độc mà thích hợp để sản xuất viên nén là chấp nhận được. Các tá dược này có thể là, ví dụ, các chất pha loãng trợ, như canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmelloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; các chất tạo hạt và gây rã, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất kết dính, như xenluloza, xenluloza vi tinh thể, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và các chất làm trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc. Viên nén có thể không được bao hoặc có thể được bao bằng các kỹ thuật đã biết bao gồm tạo vi nang để làm chậm sự phân rã và sự hấp thụ trong đường ống dạ dày-ruột và nhờ đó tạo ra tác dụng kéo dài trong khoảng thời gian dài hơn. Ví dụ, nguyên liệu làm chậm thời gian như glyxeryl monostearat hoặc glyxeryl distearat một mình hoặc cùng với sáp có thể được sử dụng.

Theo một số phương án, dạng liều dùng qua đường miệng (chẳng hạn, viên nén) được bộc lộ ở đây, có thể được bào chế từ các kỹ thuật ép đùn nóng chảy bởi nhiệt hoặc phân tán nhờ sấy phun (spray-drying dispersion - SDD).

Theo một số phương án, viên nang cứng được nhồi bột, hạt, hoặc hạt nhỏ chứa thành phần hoạt tính kết hợp với tá dược được dùng không độc mà thích hợp để sản xuất viên nang cứng hoặc mềm được bộc lộ ở đây. Các tá dược này có thể là, ví dụ, các chất pha loãng trợ, như canxi hoặc natri cacbonat, lactoza, lactoza monohydrat, croscarmelloza natri, povidon, canxi hoặc natri phosphat; các chất tạo hạt và gây rã, như tinh bột ngô, hoặc axit alginic; các chất kết dính, như xenluloza, xenluloza vi tinh

thể, tinh bột, gelatin hoặc acacia; và các chất làm trơn, như magie stearat, axit stearic hoặc bột talc.

Theo một số phương án, viên nang cứng hoặc mềm được nạp hỗn hợp lỏng hoặc bán rắn chứa thành phần hoạt tính kết hợp với tá dược được dụng không độc mà thích hợp để sản xuất viên nang cứng hoặc mềm được bộc lộ ở đây. Các tá dược này có thể là, ví dụ, dầu hòa tan như dầu ngô, dầu vừng, hoặc dầu ngũ cốc; triglyxerit mạch trung bình và các este liên quan, như, dầu hạt cọ được tạo dẫn xuất hoặc dầu dừa; hệ lipit tự nhũ hóa (SEDDS hoặc SMEDDS), như caprylic triglyxerit hoặc propylen glycol monocaprylat; chất cải biến độ nhớt, như, rượu xetyl, rượu steryl, glyxerol stearat; và các chất hòa tan và chất hoạt động bề mặt, như polyetylen glycol, propylen glycol, glyxerin, etanol, dầu thầu dầu được polyetoxyl hóa, poloxamer, hoặc polysorbat.

Dược phẩm theo bản mô tả có thể ở dạng chế phẩm tiêm vô trùng, như hỗn dịch vô trùng dạng dầu hoặc dạng nước có thể tiêm được. Hỗn dịch này có thể được bào chế theo các phương pháp đã biết bằng cách sử dụng các chất phân tán hoặc thấm ướt thích hợp và các chất tạo hỗn dịch đã nêu trong bản mô tả này. Chế phẩm tiêm vô trùng cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng ngoài đường tiêu hóa chấp nhận được, như dung dịch trong 1,3-butan-diol hoặc được điều chế ở dạng bột đông khô. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi vô trùng thường có thể được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Dầu không bay hơi ôn hòa bất kỳ có thể được sử dụng cho mục đích này bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic cũng có thể được sử dụng trong bào chế chế phẩm tiêm.

Theo một số phương án, chế phẩm tiêm vô trùng được bộc lộ ở đây cũng có thể là dung dịch hoặc hỗn dịch tiêm vô trùng được bào chế từ bột đông khô đã hoàn nguyên trong chất pha loãng hoặc dung môi không độc dùng ngoài đường tiêu hóa chấp nhận được, như dung dịch trong 1,3-butan-diol. Trong số các chất dẫn thuốc và dung môi chấp nhận được mà có thể được sử dụng là nước, dung dịch Ringer và dung dịch natri

clorua đẳng trương. Ngoài ra, dầu không bay hơi vô trùng thường có thể được sử dụng làm dung môi hoặc môi trường tạo hỗn dịch. Dầu không bay hơi ôn hòa bất kỳ có thể được sử dụng cho mục đích này bao gồm mono- hoặc diglyxerit tổng hợp. Ngoài ra, các axit béo như axit oleic cũng có thể được sử dụng trong bào chế chế phẩm tiêm.

Chế phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dung dịch tiêm vô trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể chứa chất chống oxy hóa, chất đệm, chất kìm khuẩn và các chất tan mà khiến cho chế phẩm đẳng trương với máu của đối tượng nhận dự định; và hỗn dịch vô trùng chứa nước hoặc không chứa nước có thể bao gồm chất tạo hỗn dịch và chất làm đặc. Theo một số phương án hỗn dịch là vi hỗn dịch. Theo một số phương án hỗn dịch là hỗn dịch ở dạng nano.

Theo một số phương án, chế phẩm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, dùng trong cơ (IM) và dùng dưới da (SC)) sẽ bao gồm một hoặc nhiều tá dược. Tá dược cần phải tương thích với các thành phần khác của chế phẩm và không gây hại về mặt sinh lý đối với cơ thể nhận chúng. Ví dụ về tá dược thích hợp là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực về chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa và có thể được tìm thấy, chẳng hạn trong Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6th edition 2009.

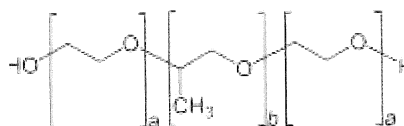
Ví dụ về tá dược hòa tan trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, chế phẩm SC hoặc IM) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polysorbat (như polysorbat 20 hoặc 80) và poloxamer (như poloxamer 338, 188, hoặc 207). Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, chế phẩm SC hoặc IM) chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, và poloxamer, cụ thể là poloxamer 338 được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, lượng poloxamer (chẳng hạn, poloxamer 338) trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa được bộc lộ ở đây nhỏ hơn khoảng 5%, như nhỏ hơn khoảng 3%, khoảng 2%, khoảng 1%, hoặc khoảng 0,5%.

Ví dụ về tá dược hòa tan trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, chế phẩm SC hoặc IM) bao gồm, nhưng không giới hạn ở, polysorbat (như polysorbat 20 hoặc 80), poloxamer (như poloxamer 338, 188, hoặc 207). Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, chế phẩm SC hoặc IM)

chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, và poloxamer được bộc lộ ở đây.

Theo một số phương án, tá dược bao gồm N-metyl-2-pyrrolidon (NMP), dimetyl sulfoxit, polyetylen glycol và/hoặc tetraglycol/glycofurol.

Nhìn chung, poloxamer là ba khối copolyme mạch thẳng không ion tổng hợp có một mạch polyoxypropylen kỵ nước ở giữa gắn với hai polypropylen oxit ưa nước, trong một số trường hợp ở tỷ lệ khối lượng 4:2:4. Theo đó, theo một số phương án, chế phẩm được bộc lộ ở đây bao gồm hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, và copolyme khối bao gồm một đoạn polyoxypropylen và hai đoạn polypropylen oxit ưa nước. Theo một số phương án, tỷ lệ của đoạn polyoxypropylen với hai đoạn polypropylen oxit ưa nước là 4:2:4 (polypropylen oxit ưa nước: polyoxypropylen: polypropylen oxit ưa nước). Poloxamer



thường được hiểu là có công thức cấu tạo sau:

, trong đó a và b là những số nguyên (chẳng hạn a bằng 2-130 và b bằng 15-67). Poloxamer 188, ví dụ, được hiểu là có phân tử lượng nằm trong khoảng từ khoảng 7680 đến khoảng 9510 Dalton (trong đó a bằng khoảng 80 và b bằng khoảng 27). International Journal of PharmTech Research, Vol.1, No.2, pp 299-303, April-June 2009. Trong một số trường hợp, poloxamer 188 có phân tử lượng trung bình bằng khoảng 8400 Daltons. Tương tự, poloxamer 338 có phân tử lượng nằm trong khoảng từ khoảng 12700 đến khoảng 17400 Da (trong đó a bằng khoảng 141 và b bằng khoảng 44).

Ví dụ về tá dược trong chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn chế phẩm SC hoặc IM) cũng có thể bao gồm polyetylen glycol. Nhìn chung, polyetylen glycol (PEG) là polyete có công thức chung $H-(O-CH_2-CH_2)_n-OH$. Theo một số phương án PEG có thể “được gắn mũ” bởi nhóm alkyl. Theo các phương án này, PEG đã gắn mũ là PEG có công thức $alkyl-(O-CH_2-CH_2)_n-O-alkyl$ (chẳng hạn $CH_3-(O-CH_2-CH_2)_n-OCH_3$). Dược phẩm theo bản mô tả có thể bao gồm PEG có phân tử lượng trung bình xấp xỉ 100 đến xấp xỉ 1000. Theo một số phương án, phân tử lượng trung bình của PEG trong dược phẩm là xấp xỉ 100 đến xấp xỉ 800. Theo một số phương án,

phân tử lượng trung bình của PEG trong dược phẩm là xấp xỉ 200 đến xấp xỉ 600. Theo một số phương án, phân tử lượng trung bình của PEG trong dược phẩm là xấp xỉ 400. Theo một số phương án, phân tử lượng trung bình của PEG trong dược phẩm là xấp xỉ 300. Theo một số phương án, phân tử lượng trung bình của PEG trong dược phẩm là xấp xỉ 200. Theo một số phương án của dược phẩm, PEG có phân tử lượng khác nhau có thể được kết hợp để thu được đặc tính hoặc các đặc tính mong muốn (chẳng hạn độ nhớt). Ví dụ cụ thể của PEG bao gồm nhưng không giới hạn ở PEG 100, PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 500, PEG 600, và v.v. PEG 100, ví dụ, dùng để chỉ polyetylen glycol có phân tử lượng trung bình bằng khoảng 100.

Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, chế phẩm SC hoặc IM) được bộc lộ ở đây là hỗn dịch chứa nước. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, chế phẩm SC hoặc IM) được bộc lộ ở đây là hỗn dịch chứa nước chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, và nước muối. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, chế phẩm SC hoặc IM) được bộc lộ ở đây là hỗn dịch chứa nước chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, nước muối, và poloxamer (như poloxamer 338, 188, hoặc 207).

Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, chế phẩm SC hoặc IM) được bộc lộ ở đây là hỗn dịch chứa nước. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, chế phẩm SC hoặc IM) được bộc lộ ở đây là hỗn dịch chứa nước chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, và nước muối. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, chế phẩm SC hoặc IM) được bộc lộ ở đây là hỗn dịch chứa nước chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, nước muối, và chất tạo hỗn dịch. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa (chẳng hạn, chế phẩm SC hoặc IM) được bộc lộ ở đây là hỗn dịch chứa nước chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, nước muối, và poloxamer (như poloxamer 338, 188, hoặc 207).

Theo một số phương án, hỗn dịch chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, trong poloxamer và nước muối được đề xuất. Theo một số phương án, nồng độ của poloxamer trong nước muối là từ khoảng 0,1 đến khoảng 20%. Theo một số phương án, nồng độ của poloxamer trong nước muối là từ khoảng 0,1 đến khoảng 10%. Theo một số phương án, nồng độ của poloxamer trong nước muối là khoảng 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, hoặc khoảng 10%. Theo một số phương án, nồng độ của poloxamer trong nước muối là khoảng 2%. Theo một số phương án, poloxamer là poloxamer 188. Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức (Ib) hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức (Ib). Theo một số phương án, hợp chất là muối natri của hợp chất có công thức (Ib).

Theo một số phương án, hỗn dịch chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, trong poloxamer và mannitol được đề xuất. Theo một số phương án, nồng độ của poloxamer trong mannitol là từ khoảng 0,1 đến khoảng 20%. Theo một số phương án, nồng độ của poloxamer trong mannitol là từ khoảng 0,1 đến khoảng 10%. Theo một số phương án, nồng độ của poloxamer trong mannitol là khoảng 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7%, 0,8%, 0,9%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, hoặc khoảng 10%. Theo một số phương án, nồng độ của poloxamer trong mannitol là khoảng 2%. Theo một số phương án, poloxamer là poloxamer 188. Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức (Ib) hoặc muối dược dụng của nó. Theo một số phương án, hợp chất là hợp chất có công thức (Ib). Theo một số phương án, hợp chất là muối natri của hợp chất có công thức (Ib).

Theo một số phương án, chế phẩm được bộc lộ ở dạng dạng liều rắn, bao gồm dạng liều rắn có thể cấy được, như dạng rắn được cấy và giải phóng chậm.

Theo một số phương án, thành phần hoạt tính (chẳng hạn hợp chất có công thức Ib) có mặt ở dạng axit tự do. Theo một số phương án, thành phần hoạt tính (chẳng hạn hợp chất có công thức Ib) có mặt ở dạng muối natri.

Theo một số phương án được phẩm được bộc lộ ở đây là chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án, chế phẩm này được dùng dưới da cho đối

tượng cần nó. Theo một số phương án, chế phẩm này được dùng trong cơ cho đối tượng cần điều trị.

Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa chứa N-metyl-2-pyrrolidon. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa về cơ bản bao gồm N-metyl-2-pyrrolidon. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa chứa dimethyl sulfoxit.

Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó và nước. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa chứa hợp chất có công thức (Ib) hoặc muối được dụng của nó và nước. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa còn chứa rượu. Theo một số phương án, rượu là etanol. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa còn chứa polyetylen glycol. Theo một số phương án, polyetylen glycol có phân tử lượng trung bình khoảng 200 g/mol. (polyetylen glycol 200). Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa còn chứa bazơ vô cơ. Theo một số phương án, bazơ vô cơ là natri hydroxit. Theo một số phương án, bazơ vô cơ là natri etoxit. Theo một số phương án chế phẩm chứa từ khoảng 0,1 đương lượng mol đến khoảng 1,5 đương lượng mol bazơ vô cơ (chẳng hạn NaOH hoặc NaOEt). Theo một số phương án, chế phẩm chứa từ khoảng 0,5 đương lượng mol đến khoảng 1,5 đương lượng mol bazơ vô cơ (chẳng hạn NaOH hoặc NaOEt). Theo một số phương án chế phẩm chứa từ khoảng 1,0 đương lượng mol đến khoảng 1,2 đương lượng mol bazơ vô cơ (chẳng hạn NaOH hoặc NaOEt). Theo một số phương án chế phẩm chứa khoảng 1,2 đương lượng mol bazơ vô cơ (chẳng hạn NaOH hoặc NaOEt).

Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa về cơ bản bao gồm hợp chất có công thức (Ib) hoặc muối được dụng của nó, nước, etanol, và polyetylen glycol 200.

Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa về cơ bản bao gồm hợp chất có công thức (Ib) hoặc muối được dụng của nó, nước, etanol, polyetylen glycol 200 (polyetylen glycole có phân tử lượng trung bình là 200 g/mol), và NaOH. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa về cơ bản bao gồm hợp

chất có công thức (Ib) hoặc muối được dụng của nó, nước, etanol, polyetylen glycol 200, và NaOEt. Theo một số phương án, chế phẩm chứa từ khoảng 0,1 đương lượng mol đến khoảng 1,5 đương lượng mol NaOH hoặc NaOEt. Theo một số phương án, chế phẩm chứa từ khoảng 0,5 đương lượng mol đến khoảng 1,5 đương lượng mol NaOH hoặc NaOEt. Theo một số phương án chế phẩm chứa từ khoảng 1,0 đương lượng mol đến khoảng 1,2 đương lượng mol NaOH hoặc NaOEt. Theo một số phương án chế phẩm chứa khoảng 1,2 đương lượng mol NaOH hoặc NaOEt.

Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa là chế phẩm dạng dung dịch chứa hỗn hợp gồm etanol, nước, và polyetylen glycol. Theo một số phương án, chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa là chế phẩm dạng dung dịch chứa hỗn hợp gồm etanol, nước, và PEG 200. Theo một số phương án, chế phẩm dung dịch chứa khoảng 5%-20% etanol, khoảng 5% đến 20% nước, và khoảng 60% đến 90% PEG 200. Theo một số phương án, chế phẩm dung dịch chứa khoảng 10%-15% etanol, khoảng 10% đến 15% nước, và khoảng 70% đến 80% PEG 200. Theo một số phương án, chế phẩm dung dịch chứa khoảng 10% etanol, khoảng 12% nước, và khoảng 78% PEG 200. Theo một số phương án, chế phẩm dung dịch còn chứa bazơ vô cơ. Theo một số phương án, chế phẩm dung dịch còn chứa natri hydroxit hoặc natri etoxit. Theo một số phương án, chế phẩm dung dịch còn chứa natri hydroxit. Theo một số phương án chế phẩm chứa từ khoảng 0,1 đương lượng mol đến khoảng 1,5 đương lượng mol bazơ vô cơ (chẳng hạn NaOH hoặc NaOEt). Theo một số phương án, chế phẩm chứa từ khoảng 0,5 đương lượng mol đến khoảng 1,5 đương lượng mol bazơ vô cơ (chẳng hạn NaOH hoặc NaOEt). Theo một số phương án chế phẩm chứa từ khoảng 1,0 đương lượng mol đến khoảng 1,2 đương lượng mol bazơ vô cơ (chẳng hạn NaOH hoặc NaOEt). Theo một số phương án chế phẩm chứa khoảng 1,2 đương lượng mol bazơ vô cơ (chẳng hạn NaOH hoặc NaOEt).

Theo một số phương án, chế phẩm dung dịch chứa 200 mg/mL hợp chất có công thức Ib với khoảng 0,1 đến khoảng 1,5 đương lượng NaOH trong khoảng 10% etanol, khoảng 12% nước, và khoảng 77% PEG được đề xuất.

Theo một số phương án, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), chứa ít nhất một tá dược được đề xuất. Tá

được có thể bao gồm etanol, triglyxerit mạch trung bình (chẳng hạn MIGLYOL 810, MIGLYOL 821, MIGLYOL 840, và v.v), Vitamin E TPGS, glyxerin, và/hoặc các dầu được dùng (chẳng hạn dầu vừng, dầu thầu dầu, dầu hướng dương, dầu thực vật, dầu đậu nành, và v.v.). Chế phẩm dùng qua đường miệng được bộc lộ ở đây có thể bao gồm tổ hợp bất kỳ của một hoặc nhiều tá dược thích hợp. Tá dược cùng nhau có thể có mặt với lượng >65% tổng khối lượng chế phẩm dùng qua đường miệng, >70% tổng khối lượng chế phẩm dùng qua đường miệng, >80% tổng khối lượng chế phẩm dùng qua đường miệng, >90% tổng khối lượng chế phẩm dùng qua đường miệng, hoặc >95% tổng khối lượng chế phẩm dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), được đề xuất. Theo một số phương án chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), khoảng 5% đến khoảng 20% etanol, khoảng 10% đến khoảng 30% Vitamin E TPGS, và khoảng 50% đến khoảng 85% MIGLYOL 812. Theo một số phương án, chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), khoảng 8% đến khoảng 15% etanol, khoảng 15% đến khoảng 25% Vitamin E TPGS, và khoảng 60% đến khoảng 77% MIGLYOL 812. Theo một số phương án chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), trong khoảng 10% etanol, khoảng 20% Vitamin E TPGS, và khoảng 70% MIGLYOL 812. Theo một số phương án, chế phẩm dùng qua đường miệng được bào chế ở dạng viên nang gelatin cứng.

Lượng thành phần hoạt tính mà có thể được kết hợp với thành phần không có hoạt tính để tạo ra dạng liều có thể thay đổi tùy thuộc vào đối tượng điều trị dự định và đường dùng cụ thể. Ví dụ, theo một số phương án, dạng liều để dùng qua đường miệng cho người có thể chứa xấp xỉ 1 đến 1000 mg nguyên liệu có hoạt tính được bào chế với lượng thích hợp và thuận tiện nguyên liệu chất mang (chẳng hạn, thành phần không có hoạt tính hoặc nguyên liệu tá dược). Theo một số phương án, nguyên liệu chất mang nằm trong khoảng từ khoảng 5 đến khoảng 95% tổng lượng chế phẩm (khối lượng: khối lượng).

Cần hiểu rằng ngoài các thành phần được đề cập cụ thể trên đây, chế phẩm theo các phương án này có thể bao gồm các chất khác thông dụng trong lĩnh vực có liên quan đến loại chế phẩm quan tâm, ví dụ các chất thích hợp để dùng qua đường miệng có thể bao gồm chất tạo hương.

Theo một số phương án, chế phẩm chứa thành phần hoạt tính được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó) trong một biến thể mà không chứa một chất mà ảnh hưởng đến tốc độ mà tại đó thành phần hoạt tính được chuyển hóa. Vì vậy, cần hiểu rằng chế phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) theo một số phương án không chứa một chất mà sẽ ảnh hưởng (chẳng hạn, làm chậm, cản trở hoặc trì hoãn) sự chuyển hóa của hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc các thành phần hoạt tính bất kỳ khác được dùng riêng biệt, lần lượt hoặc đồng thời với hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib). Cũng cần hiểu rằng theo một số phương án, phương pháp, kit, vật phẩm sản xuất và các đối tượng bất kỳ được mô tả cụ thể ở đây không chứa một chất mà sẽ ảnh hưởng (chẳng hạn, làm chậm, cản trở hoặc trì hoãn) sự chuyển hóa của hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) hoặc các thành phần hoạt tính bất kỳ khác được dùng riêng biệt, lần lượt hoặc đồng thời với hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib).

Theo một số phương án, chế phẩm chứa thành phần hoạt tính được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó) trong một biến thể không chứa một chất mà ảnh hưởng đến tốc độ mà tại đó thành phần hoạt tính được chuyển hóa. Vì vậy, cần hiểu rằng theo một số phương án, chế phẩm chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb) không chứa một chất mà sẽ ảnh hưởng (chẳng hạn, làm chậm, cản trở hoặc trì hoãn) sự chuyển hóa của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb) hoặc thành phần hoạt tính bất kỳ khác được dùng riêng biệt, lần lượt hoặc đồng thời với hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb). Cũng cần hiểu rằng theo một số phương án, các phương pháp, kit, vật phẩm sản xuất và các đối tượng bất kỳ được mô tả cụ thể ở đây không chứa một chất mà sẽ ảnh hưởng (chẳng hạn, làm chậm, cản trở hoặc trì hoãn) sự chuyển hóa của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb) hoặc thành phần hoạt tính bất kỳ

kỳ khác được dùng riêng biệt, lần lượt hoặc đồng thời với hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb).

Phương pháp sử dụng

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được bộc lộ.

Theo một số phương án, phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, được bộc lộ.

Theo một số phương án, phương pháp ức chế sự sao chép của virus HIV, điều trị AIDS hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được bộc lộ.

Theo một số phương án, phương pháp ức chế sự sao chép của virus HIV, điều trị AIDS hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, được bộc lộ.

Theo một số phương án, phương pháp ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được bộc lộ. Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ nhiễm virus HIV, như đối tượng mà có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ được biết là có liên quan đến nhiễm virus HIV.

Theo một số phương án, phương pháp ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, được bộc lộ. Theo một số phương án, đối tượng có nguy cơ nhiễm virus HIV, như đối tượng mà có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ được biết là có liên quan đến nhiễm virus HIV.

Theo một số phương án, phương pháp để điều trị nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, được bộc lộ.

Theo một số phương án, phương pháp để điều trị nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, được bộc lộ.

Theo một số phương án, phương pháp để điều trị nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm hợp chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, chất ức chế polyme hóa vỏ capsid, chất tăng cường được động học, và các dược chất khác để điều trị HIV, và tổ hợp của chúng được bộc lộ. Theo một số phương án, phương pháp để điều trị nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm các dược chất phối hợp dùng cho HIV, các dược chất khác để điều trị HIV, chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit hoặc phi nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza vị trí không xúc tác (hoặc dị lập thể), chất ức chế sự đi vào của HIV, chất ức chế sự trưởng thành của HIV, chất đảo ngược giai đoạn tiềm ẩn, hợp chất hướng đích vỏ capsit của HIV, các chất trị liệu trên cơ sở miễn dịch, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), kháng thể HIV, kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng

thể”, chất ức chế protein gian bào HIV p17, chất đối kháng IL-13, chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza A, chất ức chế protein disulfua isomeraza, chất đối kháng thụ thể C5a bổ trợ, chất ức chế ADN metyltransferaza, chất điều biến gen HIV vif, chất đối kháng dime hóa Vif, chất ức chế yếu tố lây nhiễm virus HIV-1, chất ức chế protein TAT, chất điều biến HIV-1 Nef, chất điều biến Hck tyrosin kinaza, chất ức chế kinaza-3 dòng kết hợp (MLK-3), chất ức chế ghép nối HIV-1, chất ức chế protein Rev, chất đối kháng integrin, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến yếu tố ghép nối, chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, chất ức chế HIV ribonucleaza, chất điều biến retrocyclin, chất ức chế CDK-9, chất ức chế nonintegrin 1 năm giữ ICAM-3 hình cây, chất ức chế protein GAG HIV, chất ức chế protein POL HIV, chất điều biến yếu tố bổ trợ H, chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxytidin kinaza, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, chất kích thích proprotein convertaza PC9, chất ức chế ARN helicaza phụ thuộc ATP DDX3X, chất ức chế phức hợp môi enzym phiên mã ngược, chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, chất tăng cường được động học, liệu pháp gen HIV, và vắcxin HIV, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng được bộc lộ.

Theo một số phương án, phương pháp để điều trị nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm hợp chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, chất ức chế polyme hóa vỏ capsid, chất tăng cường được động học, và các dược chất khác để điều trị HIV, và tổ hợp của chúng được bộc lộ. Theo một số phương án, phương pháp để điều trị nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người), bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị sử dụng lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb),

hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của một hoặc nhiều (chẳng hạn, một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm các được chất phối hợp dùng cho HIV, các được chất khác để điều trị HIV, chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit hoặc phi nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza vị trí không xúc tác (hoặc dị lập thể), chất ức chế sự đi vào của HIV, chất ức chế sự trưởng thành của HIV, chất đảo ngược giai đoạn tiềm ẩn, hợp chất hướng đích vỏ capsit của HIV, các chất trị liệu trên cơ sở miễn dịch, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), kháng thể HIV, kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể”, chất ức chế protein gian bào HIV p17, chất đối kháng IL-13, chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza A, chất ức chế protein disulfua isomeraza, chất đối kháng thụ thể C5a bổ trợ, chất ức chế ADN metyltransferaza, chất điều biến gen HIV vif, chất đối kháng dime hóa Vif, chất ức chế yếu tố lây nhiễm virus HIV-1, chất ức chế protein TAT, chất điều biến HIV-1 Nef, chất điều biến Hck tyrosin kinaza, chất ức chế kinaza-3 dòng kết hợp (MLK-3), chất ức chế ghép nối HIV-1, chất ức chế protein Rev, chất đối kháng integrin, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến yếu tố ghép nối, chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, chất ức chế HIV ribonucleaza, chất điều biến retrocyclin, chất ức chế CDK-9, chất ức chế nonintegrin 1 nắm giữ ICAM-3 hình cây, chất ức chế protein GAG HIV, chất ức chế protein POL HIV, chất điều biến yếu tố bổ trợ H, chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxytidin kinaza, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, chất kích thích proprotein convertaza PC9, chất ức chế ARN helicaza phụ thuộc ATP DDX3X, chất ức chế phức hợp môi enzym phiên mã ngược, chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, chất tăng cường được động học, liệu pháp gen HIV, và vắc xin HIV, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng được bộc lộ.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong trị liệu y khoa đối với nhiễm HIV (chẳng hạn HIV-1 hoặc sự sao chép của virus HIV (chẳng hạn HIV-1) hoặc AIDS hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS ở đối tượng (chẳng hạn, người)) được bộc lộ.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong trị liệu y khoa nhiễm HIV (chẳng hạn HIV-1 hoặc sự sao chép của virus HIV (chẳng hạn HIV-1) hoặc AIDS hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS ở đối tượng (chẳng hạn, người)) được bộc lộ.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó để dùng trong sản xuất thuốc để điều trị nhiễm HIV hoặc sự sao chép của virus HIV hoặc AIDS hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS ở đối tượng (chẳng hạn, người) được bộc lộ. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong điều trị phòng ngừa hoặc trị liệu nhiễm HIV hoặc AIDS hoặc để dùng trong điều trị trị liệu hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó để dùng trong sản xuất thuốc để điều trị nhiễm HIV hoặc sự sao chép của virus HIV hoặc AIDS hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS ở đối tượng (chẳng hạn, người) được bộc lộ. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong điều trị phòng ngừa hoặc trị liệu nhiễm HIV hoặc AIDS hoặc để dùng trong điều trị trị liệu hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS.

Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất thuốc để dùng cho nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người) được bộc lộ. Theo một số phương án, hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong điều trị phòng ngừa hoặc trị liệu nhiễm HIV được bộc lộ.

Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất thuốc để dùng cho nhiễm HIV ở đối tượng (chẳng hạn, người) được bộc lộ. Theo một số phương án, hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong điều trị phòng ngừa hoặc trị liệu nhiễm HIV được bộc lộ.

Theo một số phương án, trong các phương pháp sử dụng, việc sử dụng là cho đối tượng (chẳng hạn, người) cần điều trị. Theo một số phương án, trong các phương pháp sử dụng, việc sử dụng là cho đối tượng (chẳng hạn, người) mà có nguy cơ phát triển AIDS.

Hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong trị liệu được bộc lộ trong bản mô tả. Theo một phương án, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV hoặc sự sao chép của virus HIV hoặc AIDS hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS ở đối tượng (chẳng hạn, người).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong trị liệu được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV hoặc sự sao chép của virus HIV hoặc AIDS hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS ở đối tượng (chẳng hạn, người).

Hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị cũng được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị được đề xuất. Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị là người mà đã bị nhiễm HIV. Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị là người mà đã bị nhiễm HIV nhưng vẫn chưa phát triển thành AIDS. Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị là đối tượng có nguy cơ phát triển AIDS. Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị là người mà đã bị nhiễm HIV và đã phát triển thành AIDS.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị được bộc lộ ở đây. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong phương pháp điều trị nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị được đề xuất. Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị là người mà đã bị nhiễm HIV. Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị là người mà đã bị nhiễm HIV nhưng vẫn chưa phát

triển thành AIDS. Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị là đối tượng có nguy cơ phát triển AIDS. Theo một số phương án, đối tượng cần điều trị là người mà đã bị nhiễm HIV và đã phát triển thành AIDS.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dùng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (chẳng hạn một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác như được mô tả ở đây để dùng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị được đề xuất. Theo một phương án, các chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm các dược chất phối hợp dùng cho HIV, các dược chất khác để điều trị HIV, chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzyme phiên mã ngược HIV phi nucleosit hoặc phi nucleotit, chất ức chế enzyme phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza vị trí không xúc tác (hoặc dị lập thể), chất ức chế sự đi vào của HIV, chất ức chế sự trưởng thành của HIV, chất đảo ngược giai đoạn tiềm ẩn, hợp chất hướng đích vỏ capsit của HIV, các chất trị liệu trên cơ sở miễn dịch, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), kháng thể HIV, kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể”, chất ức chế protein gian bào HIV p17, chất đối kháng IL-13, chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza A, chất ức chế protein disulfua isomeraza, chất đối kháng thụ thể C5a bổ trợ, chất ức chế ADN metyltransferaza, chất điều biến gen HIV vif, chất đối kháng dime hóa Vif, chất ức chế yếu tố lây nhiễm virus HIV-1, chất ức chế protein TAT, chất điều biến HIV-1 Nef, chất điều biến Hck tyrosin kinaza, chất ức chế kinaza-3 dòng kết hợp (MLK-3), chất ức chế ghép nối HIV-1, chất ức chế protein Rev, chất đối kháng integrin, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến yếu tố ghép nối, chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, chất ức chế HIV ribonucleaza, chất điều biến retrocyclin, chất ức chế CDK-9, chất ức chế nonintegrin 1 nắm giữ ICAM-3 hình cây, chất ức chế protein GAG HIV, chất ức chế protein POL HIV, chất điều biến yếu tố bổ trợ H, chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxytidin kinaza, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, chất kích thích proprotein convertaza PC9, chất ức chế ARN helicaza phụ thuộc ATP DDX3X, chất ức chế phức hợp môi enzyme phiên mã ngược, chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, chất tăng cường được động học, liệu pháp gen HIV, và vắc xin HIV, hoặc tổ

hợp bất kỳ của chúng. Theo một phương án, chất trị liệu bất kỳ khác được chọn từ nhóm gồm hợp chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, chất ức chế polyme hóa vỏ capsid, chất tăng cường được động học, và các dược chất khác để điều trị HIV, và tổ hợp của chúng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều (chẳng hạn một, hai, ba hoặc bốn; hoặc một hoặc hai; hoặc một đến ba; hoặc một đến bốn) chất trị liệu khác như được mô tả ở đây để dùng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị được đề xuất. Theo một phương án, chất trị liệu khác đã nêu được chọn từ nhóm gồm các dược chất phối hợp dùng cho HIV, các dược chất khác để điều trị HIV, chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit hoặc phi nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza vị trí không xúc tác (hoặc dị lập thể), chất ức chế sự đi vào của HIV, chất ức chế sự trưởng thành của HIV, chất đảo ngược giai đoạn tiềm ẩn, hợp chất hướng đích vỏ capsid của HIV, các chất trị liệu trên cơ sở miễn dịch, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), kháng thể HIV, kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể”, chất ức chế protein gian bào HIV p17, chất đối kháng IL-13, chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza A, chất ức chế protein disulfua isomeraza, chất đối kháng thụ thể C5a bổ trợ, chất ức chế ADN metyltransferaza, chất điều biến gen HIV vif, chất đối kháng dime hóa Vif, chất ức chế yếu tố lây nhiễm virus HIV-1, chất ức chế protein TAT, chất điều biến HIV-1 Nef, chất điều biến Hck tyrosin kinaza, chất ức chế kinaza-3 dòng kết hợp (MLK-3), chất ức chế ghép nối HIV-1, chất ức chế protein Rev, chất đối kháng integrin, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến yếu tố ghép nối, chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, chất ức chế HIV ribonucleaza, chất điều biến retrocyclin, chất ức chế CDK-9, chất ức chế nonintegrin 1 nắm giữ ICAM-3 hình cây, chất ức chế protein GAG HIV, chất ức chế protein POL HIV, chất điều biến yếu tố bổ

trợ H, chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxytidin kinaza, chất ức chế kinaza phụ thuộc xyclin, chất kích thích proprotein convertaza PC9, chất ức chế ARN helicaza phụ thuộc ATP DDX3X, chất ức chế phức hợp mỗi enzym phiên mã ngược, chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, chất tăng cường được động học, liệu pháp gen HIV, và vắc xin HIV, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng. Theo một phương án, chất trị liệu khác này được chọn từ nhóm gồm hợp chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, chất ức chế polyme hóa vỏ capsid, chất tăng cường được động học, và các dược chất khác để điều trị HIV, và tổ hợp của chúng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất trị liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide, và tenofovir alafenamide hemifumarat, và chất trị liệu khác thứ hai, trong đó chất trị liệu khác thứ hai là emtricitabine, được đề xuất để dùng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất trị liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil, và tenofovir disoproxil hemifumarat, và chất trị liệu khác thứ hai, trong đó chất trị liệu khác thứ hai là emtricitabine, được đề xuất để dùng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất trị liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm tenofovir alafenamide fumarat, tenofovir alafenamide, và tenofovir alafenamide hemifumarat, và chất trị liệu khác thứ hai, trong đó chất trị liệu khác thứ hai là emtricitabine, được đề xuất để dùng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị. Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với chất trị

liệu khác thứ nhất được chọn từ nhóm gồm tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil, và tenofovir disoproxil hemifumarat, và chất trị liệu khác thứ hai, trong đó chất trị liệu khác thứ hai là emtricitabine, được đề xuất để dùng trong phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa nhiễm HIV ở đối tượng cần điều trị.

Theo một phương án cụ thể, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, được đề xuất để dùng trong ngăn ngừa mắc phải nhiễm HIV khi cá nhân bị phơi nhiễm với virus này và/hoặc giữ cho virus này không thiết lập sự lây nhiễm vĩnh viễn và/hoặc ngăn ngừa sự xuất hiện của triệu chứng bệnh và/hoặc để ngăn ngừa virus khởi đạt đến mức có thể phát hiện được trong máu, ví dụ để phòng ngừa trước phơi nhiễm (pre-exposure prophylaxis - PrEP) hoặc phòng ngừa sau phơi nhiễm (post-exposure prophylaxis - PEP). Theo đó, theo một số phương án, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) được đề xuất. Ví dụ, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Theo một số phương án, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm bước sử dụng dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, được đề xuất để sử dụng để ngăn ngừa mắc phải nhiễm HIV khi cá nhân bị phơi nhiễm với virus và/hoặc giữ cho virus này không thiết lập sự lây nhiễm vĩnh viễn và/hoặc ngăn ngừa sự xuất hiện của triệu chứng bệnh và/hoặc để ngăn ngừa virus khởi đạt đến mức có thể phát hiện được trong máu, ví dụ để phòng ngừa trước phơi nhiễm (PrEP) hoặc phòng ngừa sau phơi nhiễm (PEP). Theo đó, theo một số phương án, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) được đề xuất. Ví dụ, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (Ia),

(Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó. Theo một số phương án, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất trị liệu khác. Theo một số phương án, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm bước sử dụng được phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, và tá được dụng.

Theo một số phương án, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với thực hành tình dục an toàn. Theo một số phương án, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm bước sử dụng cho cá thể có nguy cơ mắc phải HIV. Ví dụ về các cá thể có nguy cơ mắc phải HIV bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cá thể mà có nguy cơ lây truyền HIV qua đường tình dục.

Theo một số phương án, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm bước sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với thực hành tình dục an toàn. Theo một số phương án, phương pháp làm giảm nguy cơ mắc phải HIV (chẳng hạn, HIV-1 và/hoặc HIV-2) bao gồm bước sử dụng cho cá thể có nguy cơ mắc phải HIV. Ví dụ về cá thể có nguy cơ mắc phải HIV bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cá thể mà có nguy cơ lây truyền HIV qua đường tình dục.

Theo một số phương án, giảm nguy cơ mắc phải HIV là ít nhất khoảng 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, hoặc 95%. Theo một số phương án, giảm nguy cơ mắc phải HIV là ít nhất khoảng 75%. Theo một số phương án, giảm nguy cơ mắc phải HIV là khoảng 80%, 85%, hoặc 90%.

Theo một phương án khác, việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất thuốc để điều trị nhiễm HIV ở người đang nhiễm hoặc có nguy cơ bị nhiễm được bộc lộ.

Theo một số phương án, việc sử dụng hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, để sản xuất thuốc để điều trị nhiễm HIV ở người đang nhiễm hoặc có nguy cơ bị nhiễm được bộc lộ.

Hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong điều trị trị liệu hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS cũng được bộc lộ ở đây.

Theo một số phương án, được bộc lộ ở đây là hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong điều trị trị liệu hoặc làm chậm sự tấn công của AIDS.

Hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong điều trị phòng ngừa hoặc trị liệu nhiễm HIV cũng được bộc lộ ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, để dùng trong điều trị phòng ngừa hoặc trị liệu nhiễm HIV được bộc lộ ở đây.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng làm công cụ nghiên cứu (chẳng hạn để nghiên cứu sự ức chế enzym phiên mã ngược HIV ở đối tượng hoặc *in vitro*).

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó có thể được sử dụng làm công cụ nghiên cứu (chẳng hạn, để nghiên cứu sự ức chế enzym phiên mã ngược HIV ở đối tượng hoặc *in vitro*).

Đường dùng

Hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, (trong bản mô tả này còn được gọi là thành phần hoạt tính) có thể được dùng theo đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh được điều trị. Đường dùng thích hợp bao gồm dùng qua đường miệng, qua đường trực tràng, mũi, dùng tại chỗ (bao gồm trong má và dưới lưỡi), dùng qua da, dùng trong âm đạo và dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dùng dưới da, dùng trong cơ, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong da, dùng nội tủy mạch và dùng ngoài màng cứng), và đường dùng tương tự. Cần hiểu rõ rằng đường dùng được ưu tiên có thể thay đổi tùy theo, ví dụ, tình trạng bệnh của đối tượng nhận.

Theo một số phương án, hợp chất được bọc lộ có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án, hợp chất được bọc lộ có thể được dùng trong tĩnh mạch, dùng dưới da, hoặc dùng trong cơ. Theo một số phương án, hợp chất được bọc lộ là sinh khả dụng qua đường miệng và có thể được dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, (trong bản mô tả này còn được gọi là thành phần hoạt tính) có thể được dùng theo đường dùng bất kỳ thích hợp với tình trạng bệnh được điều trị. Đường dùng thích hợp bao gồm dùng qua đường miệng, qua đường trực tràng, mũi, dùng tại chỗ (bao gồm trong má và dưới lưỡi), dùng qua da, dùng trong âm đạo và dùng ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dùng dưới da, dùng trong cơ, dùng trong tĩnh mạch, dùng trong da, dùng nội tủy mạc và dùng ngoài màng cứng), và đường dùng tương tự. Cần hiểu rõ rằng đường dùng được ưu tiên có thể thay đổi tùy theo, ví dụ, tình trạng bệnh của đối tượng nhận. Theo một số phương án, hợp chất được bọc lộ có thể được dùng ngoài đường tiêu hóa. Theo một số phương án, hợp chất được bọc lộ có thể được dùng trong tĩnh mạch, dùng dưới da, hoặc dùng trong cơ. Theo một số phương án, hợp chất được bọc lộ là sinh khả dụng qua đường miệng và có thể được dùng qua đường miệng.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, có thể được dùng với xi-ranh thích hợp để dùng hợp chất. Theo một số phương án, xi-ranh này là xi-ranh dùng một lần. Theo một số phương án, xi-ranh này là có thể tái sử dụng. Theo một số phương án, xi-ranh này được nạp sẵn với hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, có thể được dùng với dụng cụ tiêm tự động chứa xi-ranh. Theo một số phương án, xi-ranh là xi-ranh dùng một lần. Theo một số phương án, xi-ranh này là có thể tái sử dụng. Theo một số phương án, xi-ranh này được nạp sẵn với hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó.

Phác đồ liều

Hợp chất, như hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dùng của nó, có thể được dùng cho đối tượng theo phác đồ liều hữu hiệu trong một khoảng thời gian mong muốn hoặc trong một thời gian, như ít nhất khoảng một ngày, ít nhất khoảng một tuần, ít nhất khoảng một tháng, ít nhất khoảng 2 tháng, ít nhất khoảng 3 tháng, ít nhất khoảng 4 tháng, ít nhất khoảng 6 tháng, hoặc ít nhất khoảng 12 tháng hoặc dài hơn. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng hằng ngày hoặc theo lịch trình gián đoạn. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng theo lịch trình hằng tháng. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng hai tháng một lần. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng ba tháng một lần. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng bốn tháng một lần. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng năm tháng một lần. Theo một phương án, hợp chất được sử dụng sáu tháng một lần.

Theo một số phương án, hợp chất, như hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dùng của nó, có thể được dùng cho đối tượng theo phác đồ liều hữu hiệu trong một khoảng thời gian mong muốn hoặc trong thời gian, như ít nhất khoảng một ngày, ít nhất khoảng một tuần, ít nhất khoảng một tháng, ít nhất khoảng 2 tháng, ít nhất khoảng 3 tháng, ít nhất khoảng 4 tháng, ít nhất khoảng 6 tháng, hoặc ít nhất khoảng 12 tháng hoặc dài hơn. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng hằng ngày hoặc theo lịch trình gián đoạn. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng theo lịch trình hằng tháng. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng hai tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng ba tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng bốn tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng năm tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng sáu tháng một lần.

Theo một số phương án, hợp chất, như hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dùng của nó, có thể được dùng cho đối tượng ít nhất khoảng một tháng, ít nhất khoảng 4 tháng, hoặc ít nhất khoảng 6 tháng. Theo một số phương án, hợp chất (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dùng của nó), có thể được dùng dưới da cho đối tượng trong ít nhất khoảng một tháng. Theo một số phương án, hợp chất (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dùng của nó), có thể được dùng

dưới da hoặc dùng trong cơ cho đối tượng ít nhất khoảng 4 tháng, hoặc ít nhất khoảng 6 tháng. Theo một số phương án, hợp chất (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó), có thể được dùng dưới da cho đối tượng ít nhất khoảng một tháng. Theo một số phương án, hợp chất (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó), có thể được dùng dưới da hoặc dùng trong cơ cho đối tượng ít nhất khoảng 3 tháng một lần.

Liều lượng hoặc tần suất dùng liều của hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó, có thể được điều chỉnh trong toàn bộ quá trình điều trị, dựa trên phán quyết của bác sỹ điều trị.

Theo một số phương án, liều dùng hoặc tần suất dùng liều của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó, có thể được điều chỉnh trong toàn bộ quá trình điều trị, dựa trên phán quyết của bác sỹ điều trị.

Hợp chất có thể được dùng cho đối tượng (chẳng hạn, người) với lượng hữu hiệu. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng một lần mỗi ngày.

Theo một số phương án, hợp chất có thể được dùng cho đối tượng (chẳng hạn, người) với lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng một lần mỗi ngày. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng hằng tháng. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng ba tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng bốn tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất được sử dụng sáu tháng một lần.

Hợp chất như được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib)), hoặc muối được dụng của nó, có thể được dùng với lượng liều lượng hữu hiệu. Ví dụ, lượng liều lượng có thể là từ 1 mg đến 1000 mg hợp chất. Theo một số phương án, lượng liều lượng là khoảng 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140, hoặc 150 mg hợp chất. Theo một số phương án lượng liều lượng là khoảng 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, hoặc 1000 mg.

Theo một số phương án, hợp chất như được bộc lộ ở đây (chẳng hạn, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, có thể được

dùng với lượng liều lượng hữu hiệu. Ví dụ, lượng liều lượng có thể là từ 1 mg đến 1000 mg hợp chất. Theo một số phương án, lượng liều lượng này là khoảng 1, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 105, 110, 120, 130, 140, hoặc 150 mg hợp chất. Theo một số phương án, lượng liều lượng này là khoảng 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, hoặc 1000 mg.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được dùng một liều mỗi ngày. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được dùng một liều mỗi ngày khoảng 1 mg.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được dùng hằng tháng. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được dùng hằng tháng ở liều lượng khoảng 100 mg.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được dùng sáu tháng một lần. Theo một số phương án, hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb)), hoặc muối được dụng của nó, được dùng 6 tháng một lần ở liều khoảng 600 mg.

Kit và vật phẩm sản xuất

Bản mô tả đề cập đến kit chứa hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, kit này có thể chứa một hoặc nhiều chất trị liệu khác như được mô tả trên đây. Kit có thể còn chứa hướng dẫn sử dụng, *chẳng hạn*, để dùng trong ức chế enzym phiên mã ngược HIV, như để dùng trong điều trị nhiễm HIV hoặc AIDS hoặc làm công cụ nghiên cứu. Hướng dẫn sử dụng thường là hướng dẫn sử dụng dạng văn bản, mặc dù phương tiện lưu trữ điện tử (chẳng hạn, đĩa từ hoặc đĩa quang) chứa hướng dẫn cũng có thể chấp nhận được.

Theo một số phương án, bản mô tả đề cập đến kit chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dụng của nó. Theo một phương án, kit có thể chứa một hoặc nhiều chất trị liệu khác như được mô tả trên đây. Kit có thể còn chứa hướng dẫn sử dụng, *chẳng hạn*, để dùng trong ức chế enzym phiên mã ngược

HIV, như để dùng trong điều trị nhiễm HIV hoặc AIDS hoặc làm công cụ nghiên cứu. Hướng dẫn sử dụng thường là hướng dẫn sử dụng dạng văn bản, mặc dù phương tiện lưu trữ điện tử (chẳng hạn, đĩa từ hoặc đĩa quang) chứa hướng dẫn cũng có thể chấp nhận được.

Bản mô tả cũng đề cập đến kit dược dụng chứa một hoặc nhiều đồ chứa chứa hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó. Tùy ý, các đồ chứa như vậy có thể đi kèm với thông báo ở dạng được quy định bởi cơ quan có thẩm quyền quy định về việc sản xuất, sử dụng hoặc bán dược phẩm, thông báo mà phản ánh sự phê chuẩn bởi cơ quan này đối với việc sản xuất, sử dụng hoặc bán để dùng cho người. Mỗi hợp phần (nếu có nhiều hơn một hợp phần) có thể được đóng gói trong các đồ chứa riêng rẽ hoặc một số hợp phần có thể được kết hợp trong một đồ chứa ở đó cho phép phản ứng chéo và đảm bảo thời hạn sử dụng. Kit có thể ở dạng liều đơn vị, các bao gói lớn (chẳng hạn, bao gói đa liều) hoặc liều dưới đơn vị. Kit cũng có thể bao gồm nhiều liều đơn vị của hợp chất và hướng dẫn sử dụng và được đóng gói thành những lượng đủ để bảo quản và sử dụng trong nhà thuốc (chẳng hạn, nhà thuốc bệnh viện và nhà thuốc bào chế).

Theo một số phương án, bản mô tả cũng đề cập đến kit dược dụng chứa một hoặc nhiều đồ chứa chứa hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối dược dụng của nó. Tùy ý các đồ chứa như vậy có thể đi kèm với thông báo ở dạng được quy định bởi cơ quan có thẩm quyền quy định về việc sản xuất, sử dụng hoặc bán dược phẩm, thông báo mà phản ánh sự phê chuẩn bởi cơ quan này đối với việc sản xuất, sử dụng hoặc bán để dùng cho người. Mỗi hợp phần (nếu có nhiều hơn một hợp phần) có thể được đóng gói trong các đồ chứa riêng rẽ hoặc một số hợp phần có thể được kết hợp trong một đồ chứa ở đó cho phép phản ứng chéo và đảm bảo thời hạn sử dụng. Kit có thể ở dạng liều đơn vị, các bao gói lớn (chẳng hạn, bao gói đa liều) hoặc liều dưới đơn vị. Kit cũng có thể bao gồm nhiều liều đơn vị của hợp chất và hướng dẫn sử dụng và được đóng gói thành những lượng đủ để bảo quản và sử dụng trong nhà thuốc (chẳng hạn, nhà thuốc bệnh viện và nhà thuốc bào chế).

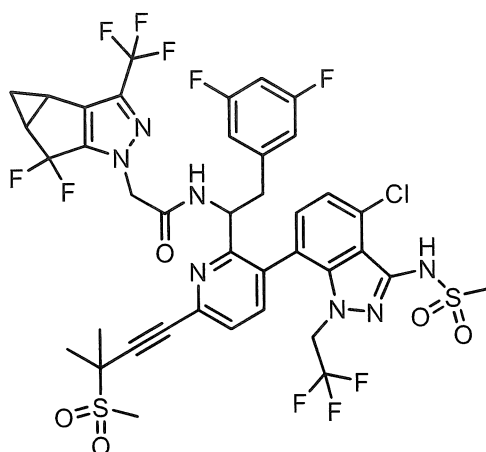
Vật phẩm sản xuất chứa một liều đơn vị của hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib), hoặc muối dược dụng của nó, trong bao gói thích hợp để dùng trong các phương

pháp được mô tả ở đây cũng được bộc lộ. Bao gói thích hợp là đã biết trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, lọ nhỏ, lọ, ống, chai, bình, bao gói mềm dẻo và các bao gói tương tự. Vật phẩm sản xuất có thể còn được vô trùng và/hoặc bịt kín.

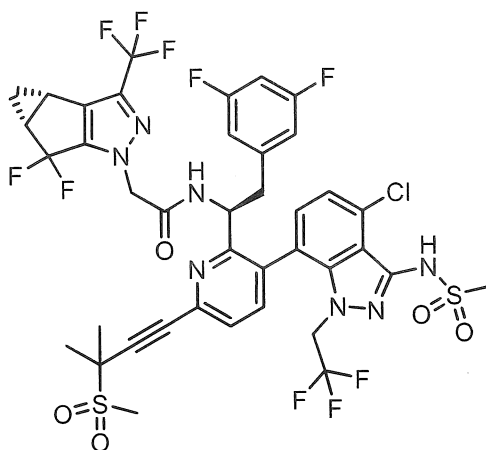
Theo một số phương án, sáng chế đề cập đến vật phẩm sản xuất chứa một liều đơn vị của hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và/hoặc (IIb), hoặc muối được dùng của nó, trong bao gói thích hợp để dùng trong các phương pháp được mô tả ở đây. Bao gói thích hợp là đã biết trong lĩnh vực và bao gồm, ví dụ, lọ nhỏ, lọ, ống, chai, bình, bao gói mềm dẻo và các bao gói tương tự. Vật phẩm sản xuất có thể còn được vô trùng và/hoặc bịt kín.

Mô tả các kí hiệu chỉ dẫn

Tên của hợp chất có công thức (Ia) và (Ib) theo sáng chế được gọi bằng cách sử dụng ChemBioDraw Ultra 11.

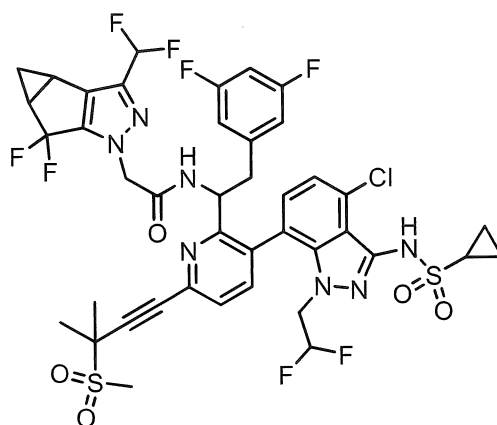


là N-(1-(3-(4-clo-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-(5,5-diflo-3-(triflômetyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit.

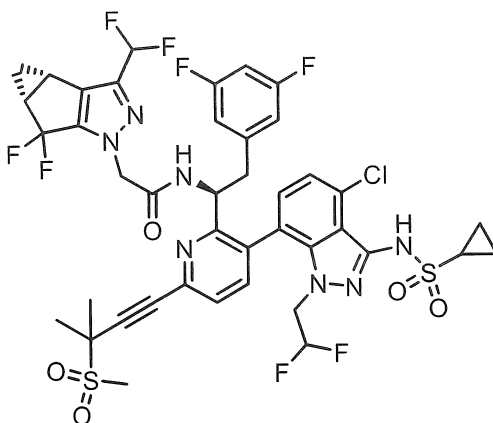


là N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit.

Tên của hợp chất có công thức (IIa) và (IIb) trong bản mô tả được gọi bằng cách sử dụng ChemBioDraw Ultra 14.



là N-(1-(3-(4-clo-3-(xyclopropansulfonamido)-1-(2,2-difloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)-etyl)-2-(3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]-xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit.



là N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(xyclopropansulfonamido)-1-(2,2-difloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit.

Tổng hợp hợp chất có công thức (Ia), (Ib), (IIa), và (IIb)

Bản mô tả cũng đề cập đến quy trình và các hợp chất trung gian hữu hiệu để điều chế hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó.

Trừ khi được chỉ ra theo cách khác, các phương pháp và kỹ thuật nêu trong bản mô tả thường được thực hiện theo các phương pháp thông thường đã biết trong lĩnh vực và như được mô tả trong các tài liệu tham khảo chung khác và cụ thể hơn mà được trích dẫn và thảo luận trong toàn bộ bản mô tả. Xem, *e.g.*, Loudon, Organic Chemistry, 5th edition, New York: Oxford University Press, 2009; Smith, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 7th edition, Wiley-Interscience, 2013,

Trong một số trường hợp, quy trình được bộc lộ ở đây bao gồm bước tạo muối của hợp chất theo sáng chế.

Trong một số trường hợp, các hợp chất trung gian hữu hiệu để điều chế hợp chất có công thức (Ia) hoặc (Ib) theo sáng chế được đề xuất. Ví dụ, các hợp chất trung gian như vậy bao gồm hợp chất bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của các hợp chất từ 1 đến 23 hoặc muối của chúng. Theo một số phương án, các hợp chất trung gian được chọn từ hợp chất 8a, 12, 14, 19, 20, 21, 22, 23, và/hoặc 23b, tổ hợp của chúng, hoặc muối của chúng.

Theo một số phương án, các hợp chất trung gian hữu hiệu để điều chế hợp chất có công thức (IIa) hoặc (IIb) theo sáng chế được đề xuất. Ví dụ, các hợp chất trung gian này bao gồm hợp chất bất kỳ trong số hoặc tổ hợp của các hợp chất 1, 10, 20 và 25-37 hoặc muối của chúng. Theo một số phương án, các hợp chất trung gian được chọn từ hợp chất 20, 32, 34, 35, 36, và/hoặc 37, tổ hợp của chúng, hoặc muối của chúng.

Hợp chất như được mô tả ở đây có thể được tinh chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực, bao gồm các phương pháp sắc ký, như sắc ký lỏng hiệu năng cao (high performance liquid chromatography - HPLC), sắc ký điều chế lớp mỏng, sắc ký nhanh qua cột, sắc ký lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography - SFC), và sắc ký trao đổi ion. Bất kỳ pha tĩnh thích hợp nào cũng có thể được sử dụng, bao gồm pha thông thường và pha đảo cũng như các nhựa ion. Điển hình nhất là, các hợp chất được bộc lộ là được tinh sạch thông qua sắc ký silicagel và/hoặc nhôm. Xem, *chẳng hạn*, Introduction to Modern Liquid Chromatography, 2nd ed., ed. L. R. Snyder and J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; và Thin Layer Chromatography, E. Stahl (ed.), Springer-Verlag, New York, 1969.

Trong bất kỳ quy trình điều chế các hợp chất nào, có thể cần thiết và/hoặc mong muốn để bảo vệ nhóm nhạy hoặc nhóm phản ứng trên bất kỳ phân tử nào liên quan. Điều này có thể đạt được bằng các nhóm bảo vệ thông thường như được mô tả trong các tài liệu tiêu chuẩn, như T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis," 4th ed., Wiley, New York 2006. Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ ở giai đoạn thích hợp sau đó bằng cách sử dụng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Các thực thể hóa học ví dụ trong các phương pháp theo các phương án sẽ được mô tả bằng cách tham khảo để minh họa các sơ đồ tổng hợp về việc điều chế nói chung của chúng ở trong bản mô tả này và các ví dụ cụ thể sau đây. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực sẽ nhận ra rằng các biến đổi được thể hiện trên các sơ đồ dưới đây có thể được thực hiện theo thứ tự bất kỳ mà tương thích với chức của các nhóm nhô ra cụ thể. Mỗi phản ứng minh họa trong các sơ đồ chung tốt hơn là thực hiện ở nhiệt độ từ khoảng 0 °C đến nhiệt độ hồi lưu của dung môi hữu cơ được sử dụng.

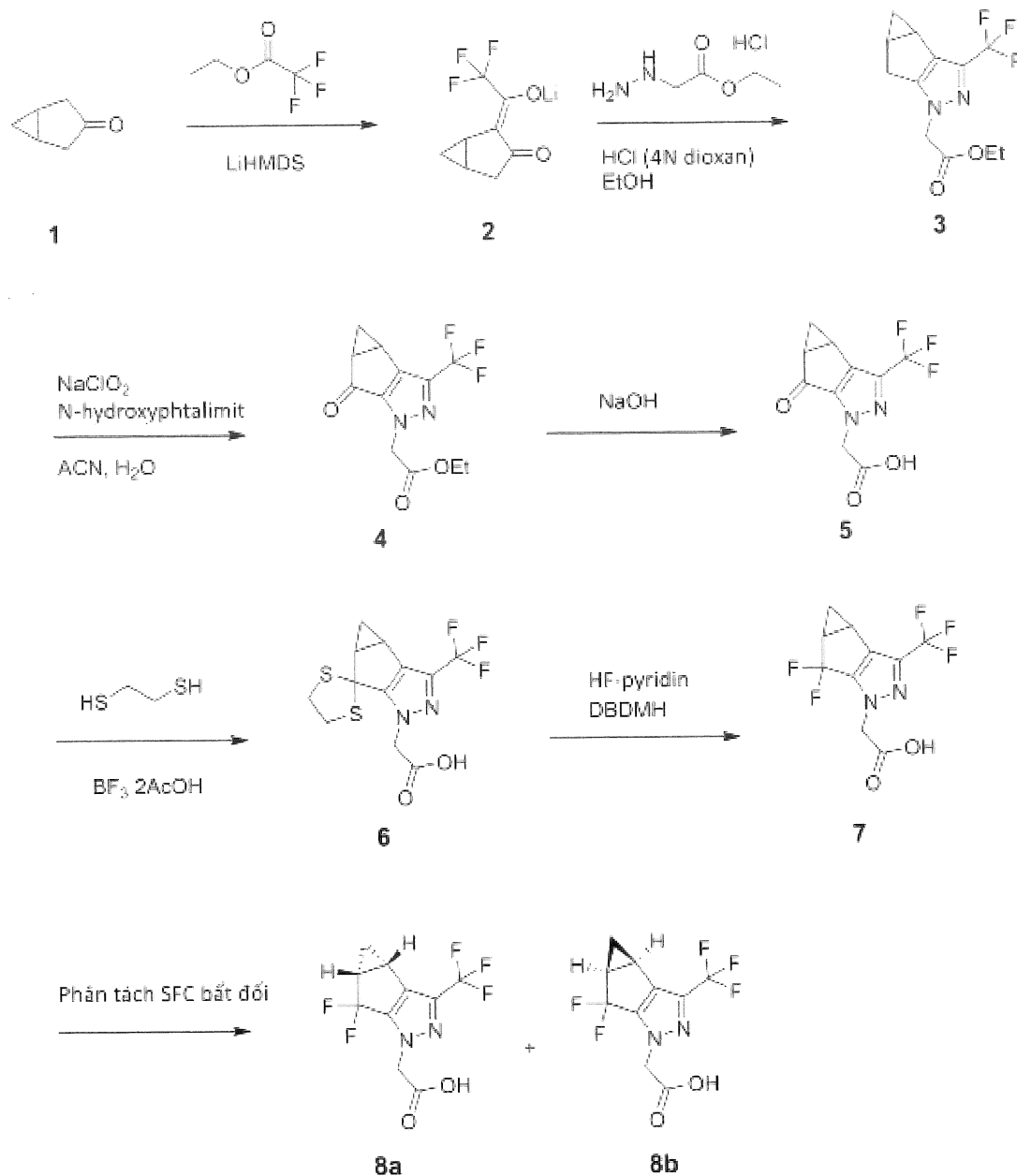
Hợp chất được bộc lộ ở đây có thể thể hiện đồng phân atropi do sự án ngữ không gian ảnh hưởng đến tốc độ quay của trục quanh liên kết đơn. Mỗi đồng phân cấu hình thu được có thể được quan sát như các thực thể khác biệt bởi các kỹ thuật mô tả đặc trưng như NMR và HPLC. Hợp chất được bộc lộ ở đây có thể tồn tại ở dạng hỗn hợp gồm các đồng phân atropi. Tuy nhiên, việc phát hiện đồng phân atropi tùy thuộc vào các yếu tố như nhiệt độ, dung môi, điều kiện tinh chế, và thời gian biểu của kỹ thuật sắc ký. Tốc độ chuyển đổi lẫn nhau ở nhiệt độ trong phòng có chu kỳ bán rã từ vài phút đến vài giờ, vài giờ đến vài ngày, hoặc vài ngày đến vài năm. Tỷ lệ đồng phân atropi ở trạng thái cân bằng có thể là không đồng nhất. Dữ liệu đặc trưng được thể hiện ở đây có thể không thể hiện trạng thái cân bằng tùy thuộc vào điều kiện phân lập và mô tả đặc trưng mà có thể bao gồm nhưng không giới hạn ở việc xử lý, dung môi được sử dụng, và nhiệt độ.

Việc tổng hợp điển hình của hợp chất theo sáng chế được mô tả trong sơ đồ dưới đây, và các ví dụ cụ thể kèm theo. Các ví dụ kèm theo chỉ nhằm mục đích minh họa, và không nhằm giới hạn sáng chế theo cách bất kỳ.

Điều chế axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (8a) và axit 2-((3bR,4aS)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (8b):

Ví dụ 1

Điều chế hợp chất 8a và 8b

Tổng hợp lithi 2,2,2-triflo-1-(3-oxobixyclo[3,1,0]hexan-2-yliden)etan-1-olat (2):

Nạp bixyclo[3,1,0]hexan-3-on (95,6 g, 0,99 mol) và etyl 2,2,2-trifloaxetat (113,2 mL, 0,95 mol) và THF (50 mL) vào bình phản ứng. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 0°C. LiHMDS (Lithi bis(trimetylsilyl)amit) (1L dung dịch 1,0M trong THF, 1 mol) được bổ sung qua phễu tiếp liệu ở tốc độ để duy trì nhiệt độ bên trong ở $\leq 1^\circ\text{C}$. Sau khi bổ sung xong, hexan (235 mL) được bổ sung theo dòng ổn định nhờ phễu tiếp

liệu và được khuấy trong 15 phút. Chất rắn tạo thành được thu hồi bằng cách lọc, được rửa bằng hexan (3 x 400 mL), và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này.

Tổng hợp etyl 2-(3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]-xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (3):

Nạp vào bình phản ứng lithi 2,2,2-triflo-1-(3-oxobixyclo[3,1,0]hexan-2-yliden)etan-1-olat (177,2 g, 0,89 mol) và EtOH (etanol) (779 mL). Nhiệt độ được đưa đến và được duy trì ở 0 °C. HCl trong dioxan (4,0 N, 443 mL) được bổ sung qua phễu tiếp liệu sau đó bổ sung muối HCl của etyl hydrazinoaxetat rắn (138,4 g, 0,90 mol). Nhiệt độ phản ứng được điều chỉnh đến 35 °C. Sau 1 h, thể tích phản ứng được giảm đi ~40% bằng cách cất ở áp suất giảm. Nước (1,3 L) được bổ sung đồng thời khuấy mạnh và nhiệt độ được điều chỉnh đến 15 °C. Chất rắn tạo thành được thu hồi bằng cách lọc, được rửa bằng nước (3 x 500 mL), hexan (3 x 400 mL), và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 275,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp etyl 2-(5-oxo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]-xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (4):

Nạp vào bình phản ứng etyl 2-(3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (291,2 g, 1,06 mol), axetonitril (1,65 L) và nước (825 mL) mà trong đó N-hydroxyphtalimit (17,4 g, 0,103 mol) và NaClO₂ (41,0 g, 0,45 mol, ~20% tổng lượng được bổ sung) đã được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50 °C và NaClO₂ còn lại (163,0 g, 1,80 mol) được bổ sung vào trong năm lần trong 2 h. Sau khi nguyên liệu ban đầu phản ứng hết, nhiệt độ được điều chỉnh đến 20 °C và dung dịch nước natri bisulfit (40% w/w, 350 mL) được bổ sung qua phễu tiếp liệu. Etyl axetat (1,75 L) được bổ sung và các lớp được tách riêng. Lớp nước được chiết ngược bằng EtOAc (etyl axetat) (500 mL). Các lớp hữu cơ được gộp lại và được rửa bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa (500 mL) và hỗn hợp nước/nước muối ở tỷ lệ 1:1 (500 mL). Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và được làm bay hơi đồng thời với IPAc (isopropyl axetat) (300 mL). Chất rắn thô được kết tinh từ hỗn hợp gồm IPAc /heptan. Chất rắn tạo thành được thu hồi bằng cách lọc, được rửa bằng heptan, và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 289,0 $[M+H]^+$.

Tổng hợp axit 2-(5-oxo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]-xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (5):

Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2M (167 mL) vào dung dịch chứa etyl 2-(5-oxo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (80,40 g, 278,95 mmol) trong 2-MeTHF (2-metyltetrahydrofuran) (167 mL). Sau 25 phút khuấy ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với 2-MeTHF và được axit hóa từ từ bằng cách bổ sung nhỏ giọt HCl đậm đặc. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được chiết bằng một phần 2-MeTHF nữa. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa, sau đó làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc. Dầu thu được được xử lý trong etyl axetat. Hexan được bổ sung kèm theo khuấy mạnh cho đến khi quan sát thấy sự tạo thành chất rắn. Chất rắn được tách bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 259.00 $[M-H]^-$.

Tổng hợp axit 2-(3-(triflometyl)-4,4a-dihydrospiro[xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-5,2'-[1,3]dithiolan]-1(3bH)-yl)axetic (6):

Bổ sung 1,2-etandithiol (1,07 mL, 12,68 mmol) vào dung dịch chứa axit 2-(5-oxo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (3,0 g, 11,5 mmol) trong DCM (diclometan) (25 mL) sau đó bổ sung phức hợp bo triflorua-axit axetic (4,0 mL, 28,8 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước (60 mL) và 2-MeTHF (60 mL) vào hỗn hợp phản ứng. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc. Chất thô được hòa tan trong etyl axetat (2 mL) và dung dịch được pha loãng với hexan (12 mL) kèm theo khuấy mạnh để tạo ra chất rắn. Chất rắn được tách bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 337,12 $[M+H]^+$.

Tổng hợp axit 2-(5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]-xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (7):

Bổ sung pyridin hydroflorua (5,0 mL) vào huyền phù chứa 1,3-dibromo-5,5-dimetylhydantoin (12,75 g, 44,6 mmol) trong DCM (35 mL) ở 0°C. Huyền phù được

khuấy ở 0 °C trong 10 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa axit 2-(3-(triflometyl)-4,4a-dihydrospiro[xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-5,2'-[1,3]dithiolan]-1(3bH)-yl)axetic (5,00 g, 14,9 mmol) vào huyền phù này. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 15 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (300 mL) kèm theo khuấy mạnh. Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp nước được axit hóa đến độ pH ~1 bằng HCl đậm đặc. Pha nước được chiết bằng ba phần MTBE (metyl *tert*-butyl ete). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc. Chất rắn thu được được xử lý trong MTBE (16 mL) và được lọc để loại bỏ chất rắn tạo thành bất kỳ. Dung dịch sau đó được chiết bằng 2N NaOH (16 mL). Lớp nước được pha loãng với nước (16 mL) kèm theo khuấy mạnh và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Chất rắn thu được được loại bỏ bằng cách lọc. Lớp nước được axit hóa bằng cách bổ sung từ từ nhỏ giọt HCl đậm đặc đến độ pH ~1 kèm theo khuấy mạnh để tạo ra chất kết tủa rắn. Chất rắn được tách bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 281,12 [M+H]⁺.

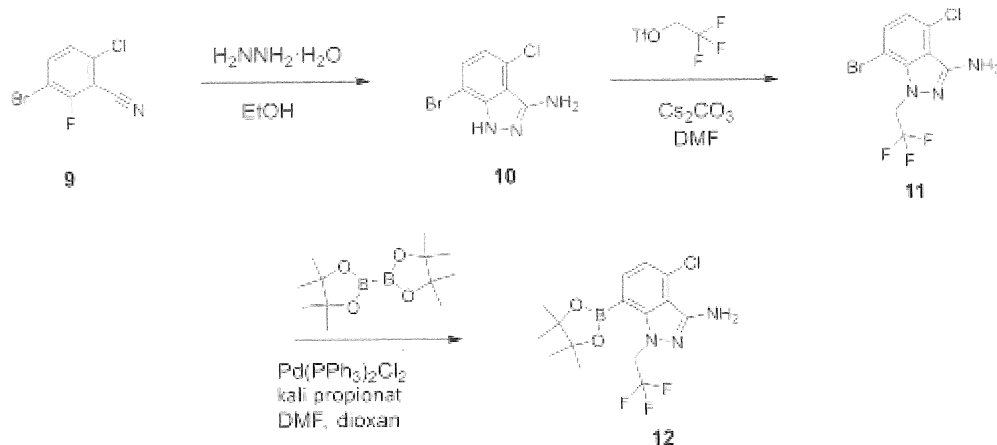
Tổng hợp axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (**8a**) và axit 2-((3bR,4aS)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (**8b**):

Axit 2-(5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]-xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic được tách thành các chất đồng phân đối ảnh cấu thành của nó, hợp chất nêu ở đề mục này, bằng SFC bất đối trong các điều kiện sau: Thiết bị: SFC điều chế Thar 350; cột: ChiralPak IC-10 u, 300×50mmI.D; Pha động: 35% Isopropanol(0,1% NH₃·H₂O) và CO₂; Tốc độ dòng: 200 mL / phút; Nhiệt độ cột: 38 °C; Phát hiện UV: 220 nm; Chuẩn bị mẫu: hợp chất được hòa tan trong isopropanol đến ~ 45 mg/mL; Bơm mẫu: 6,5 mL trên một lần bơm. SFC phân tích [pha động: A là CO₂ và B là Isopropanol (0,05% DEA); Gradient: B 20%; A; Tốc độ dòng: 2,35 mL/phút; cột: Chiralpak IC-3, 150×4,6 mm, 3um; bước sóng: 254 nm] **8a**: t= 3,39 phút, **8b**: t= 2,17 phút.

Hợp chất **8a** - ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 4,93 (s, 2H), 2,52 – 2,43 (m, 2H), 1,44 – 1,38 (m, 1H), 1,15 (m, 1H).

Ví dụ 2

Điều chế hợp chất 12

Tổng hợp 7-bromo-4-clo-1H-indazol-3-amin (10):

Bổ sung hydrazin monohydrat (5,77 mL) vào 3-bromo-6-clo-2-flobenzonitril (13,9 g, 59,3 mmol) trong EtOH (etanol) (60 mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80 °C trong 3 h. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, EtOH (20 mL) được bổ sung để cho phép khuấy. Chất rắn được tách bằng cách lọc, được rửa bằng EtOH lạnh, và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 247,9 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 7-bromo-4-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-3-amin (11):

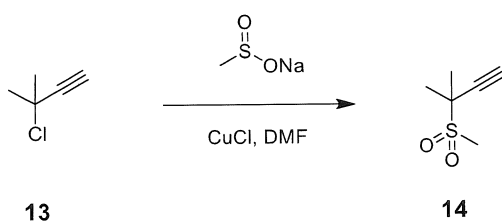
Nạp vào bình phản ứng 7-bromo-4-clo-1H-indazol-3-amin (397,2 g, 1,6 mol) và Cs_2CO_3 (1052 g, 3,2 mol) sau đó pha loãng với DMF (dimetylformamit) (4000 mL). Bổ sung từ từ 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (463,2 g, 1,9 mol) vào bình này qua phễu tiếp liệu. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được để khuấy trong 1 giờ, ở thời điểm này, H_2O (16 L) được bổ sung từ từ. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được để khuấy trong 12 giờ ở 15 °C. Huyền phù đặc được lọc và chất rắn đã thu hồi được tạo huyền phù trong DMF (800 mL). Bổ sung H_2O (4800 mL) vào và chất rắn thu được được thu hồi bằng cách lọc và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 330,1 $[M+H]^+$.

Tổng hợp 4-clo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-3-amin (12):

Nạp 7-bromo-4-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-3-amin (15,00 g, 45,66 mmol), bis(pinacolato)diboron (17,39 g, 68,49 mmol), kali propionat (15,36 g, 136,98 mmol), dioxan (90 mL) và DMF (dimetylformamit) (30 mL) vào bình phản ứng. Bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,64g, 0,91 mmol) được bổ sung và dung dịch phản ứng được loại khí bằng cách thổi argon vào trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 105 °C trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ môi trường, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm Celite và silicagel, rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được rửa bằng dung dịch LiCl 5% và nước muối. Các lớp hữu cơ được tách riêng, làm khô, và cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Phần còn lại được xử lý bằng IPAc/heptan (1/10) ở 60 °C sau đó làm nguội đến nhiệt độ môi trường và được khuấy trong 15 h. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc và làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 376,7 [M+H]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,69 (d, 1H), 7,06 (d, 1H), 5,55 (s, 2H), 5,45 (q, 2H), 1,32 (s, 12H).

Ví dụ 3

Điều chế hợp chất 14

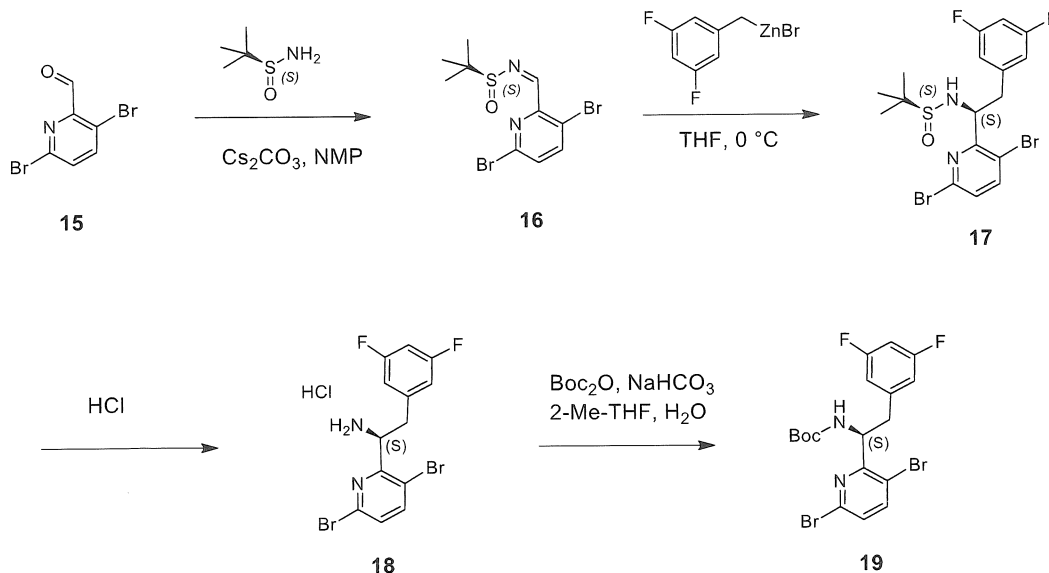


Tổng hợp 3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn (14):

Bổ sung nhỏ giọt 3-clo-3-metylbut-1-yn (15,00 g, 146,3 mmol, 16,4 mL) vào huyền phù được khuấy chứa natri metansulfinat (18,47 g, 175,5 mmol) và đồng(I) clorua (1,45 g, 14,6 mmol) trong DMF (dimetylformamit) (50 mL). Hỗn hợp phản ứng thu được được gia nhiệt đến 40°C và được khuấy trong 16 h. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng EtOAc. Dung dịch này được rửa bằng nước và nước muối. Lớp hữu cơ được thu hồi và làm khô trên natri sulfat, sau đó được lọc. Dung dịch được cô đặc trong điều kiện chân không và được tinh chế bằng cách sắc ký trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. Mp: 114,8–115,5°C. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 3,04 (s, 3H), 2,58 (s, 1H), 1,67 (s, 6H).

Ví dụ 4

Điều chế hợp chất 19



Tổng hợp (S)-N-((3,6-dibromopyridin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (16):

3,6-Dibromopicolinaldehyt (76,0g, 0,287 mol) và (S)-2-metylpropan-2-sulfinamit (36,51g, 0,301 mol) được gộp lại trong NMP (*N*-metyl-2-pyrrolidon) (200 mL). Bổ sung Cs_2CO_3 (41,94g, 0,316 mol) ở dạng chất rắn làm một lần vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy 2h sau đó làm lạnh đến 5 °C. Bổ sung nước (1,3 L) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn dịch thu được được khuấy trong 1h, chất rắn được tách bằng cách lọc, được rửa bằng nước (5x100mL) và được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 368,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (S)-N-((S)-1-(3,6-dibromopyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit (17):

Nạp (S)-N-((3,6-dibromopyridin-2-yl)metylen)-2-metylpropan-2-sulfinamit (65,5 g, 177,95 mmol) sau đó là DMF (dimetylformamit) (260 mL) vào bình phản ứng. Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút cho đến khi đồng nhất và dung dịch được làm lạnh đến 8°C. Bổ sung (3,5-diflobenzyl)kẽm bromua (0,5 M trong THF (tetrahydrofuran), 516,04 mL) nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng trong 90 phút. Hỗn hợp được khuấy trong 2,5h nữa. Bổ sung 5% AcOH (axit axetic) trong nước (640 mL)

trong 10 phút sau đó bổ sung CPME (xyclopentyl metyl ete) (320 mL) làm một lần vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa bằng 5% AcOH (320 mL) sau đó xử lý với 0,5M NaOH (330 mL) và được rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được thu hồi, làm khô bằng Na_2SO_4 , và được lọc. Bổ sung MeOH (metanol) (33 mL) vào hỗn hợp thô này. Bổ sung nhỏ giọt 3M HCl trong CPME (128 mL) vào hỗn hợp đang khuấy trong 15 phút. Sau khi khuấy trong 1h, chất kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được pha loãng với hexan (300 mL) và sản phẩm được chiết bằng nước (450 mL). Lớp nước được bazơ hóa bằng 8M NaOH và được chiết bằng CPME (375 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này trong dung dịch mà được sử dụng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo. MS (m/z) 497,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp (S)-1-(3,6-dibromopyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etan-1-amin (18):

Dung dịch thu được chứa (S)-N-((S)-1-(3,6-dibromopyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-metylpropan-2-sulfinamit được pha loãng với CPME đến thể tích 700 mL, axetonitril (350 mL) được bổ sung vào. HCl đậm đặc (37%, 16,4 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch đang khuấy này. Huyền phù đặc được khuấy mạnh trong 4h. Chất rắn được lọc và được rửa bằng 2:1 CPME (xyclopropyl metyl ete):ACN để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 393,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

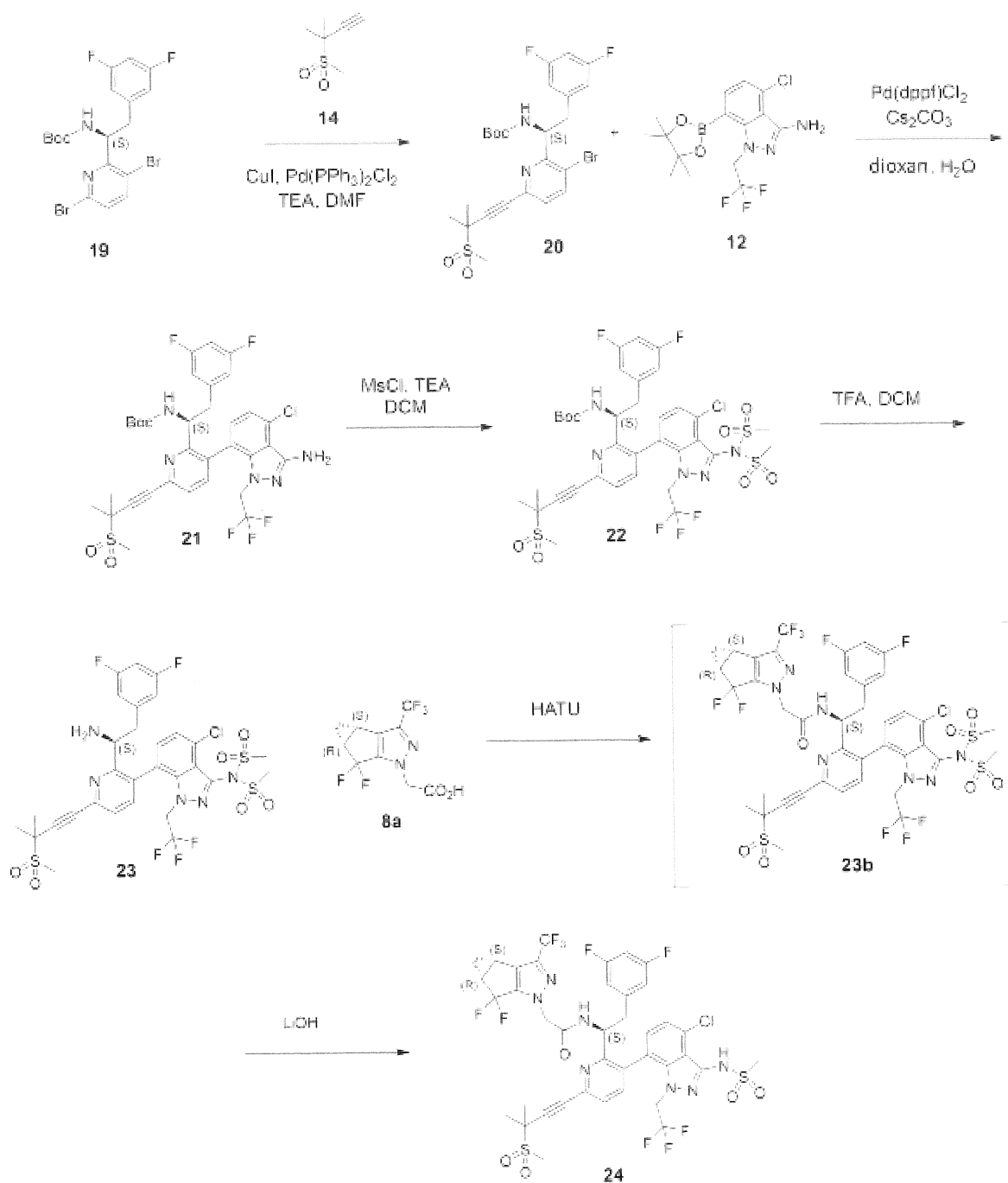
Tổng hợp tert-butyl (S)-(1-(3,6-dibromopyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-carbammat (19):

Nạp 2-MeTHF (190 mL), nước (190 mL) và (S)-1-(3,6-dibromopyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etan-1-amin (46,9 g, 0,11 mol) vào bình phản ứng, sau đó bổ sung từng phần NaHCO_3 (30,34 g, 0,36 mol). Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến 5 °C và di-tert-butyl dicacbonat (27,47 g, 0,13 mol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 2h và nhiệt độ môi trường trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết bằng MTBE (metyl tert-butyl ete). Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô và cô đặc. Hợp chất thô được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silic oxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 492,8 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,85 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,90 – 6,72 (m, 3H), 5,33 (dd, 1H), 3,10 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 1,36 (s, 9H).

Ví dụ 5

Điều chế hợp chất có công thức (Ib) (hợp chất 24)



Tổng hợp tert-butyl (S)-1-(3-bromo-6-(3-methyl-3-(methylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-difluorophenyl)etyl)carbamate (20)

Nạp *tert*-butyl (S)-(1-(3,6-dibromopyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-carbammat (50,00 g, 101,8 mmol), 3-metyl-3-metylsulfonyl-but-1-yn (17,86 g, 122,2 mmol), DMF (dimetylformamit) (90 mL) và Et₃N (trimetylamin) (42,5 mL, 305,4 mmol) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50 °C. Bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (2,14 g, 3,1 mmol) và đồng(I) iodia (0,58 g, 3,1 mmol) được bổ sung. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng với MeCN (axetonitril) (200 mL) và sau đó 7% dung dịch nước NH₄Cl (200 mL) được bổ sung nhỏ giọt. Huyền phù đặc được tạo thành và được điều chỉnh đến nhiệt độ môi trường. Sau 3h, chất rắn được thu hồi bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng MeCN/nước (1:1, 75 mL) hai lần và MTBE (metyl *tert*-butyl ete) (75 mL). Chất rắn được làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 556 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7,84 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,29 – 7,15 (m, 1H), 6,70 – 6,55 (m, 2H), 5,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 5,57 – 5,45 (m, 1H), 3,21 – 3,05 (m, 4H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 1,80 (s, 6H), 1,40* (s, 7H), 1,30* (s, 2H). *biểu thị sự có mặt của đồng phân atropi ở tỷ lệ 4,6:1.

Tổng hợp *tert*-butyl (S)-(1-(3-(3-amino-4-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbammat (21):

Tert-butyl (S)-(1-(3-bromo-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)-pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbammat (1000,0 mg, 1,79 mmol), 4-clo-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-3-amin (808,5 mg, 2,15 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (65,6 mg, 0,09 mmol), và xesi cacbonat (876,7 mg, 2,69 mmol) được nạp vào bình thót cổ đáy tròn và được đặt trong môi trường khí argon. Dioxan (10 mL) và nước (2 mL) được bổ sung, và huyền phù được loại khí bằng cách thổi argon vào trong 60 giây. Sau khi loại khí, bình phản ứng được lắp với thiết bị ngưng tụ hồi lưu và được gia nhiệt đến 80°C qua đêm. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và lớp nước được loại bỏ. Lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện chân không, và phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 726,1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7,69 – 7,55 (m),

7,55 – 7,42 (m), 7,16 – 7,06 (m), 7,07 – 6,96 (m), 6,89 (d), 6,60 (tt), 6,44 (dd), 6,20 (d), 6,16 (d), 6,08 (s), 5,69 – 5,53 (m), 5,29 (s), 5,26 (d), 4,95 – 4,85 (m), 4,64 (q), 4,59 – 4,46 (m), 4,36 – 4,19 (m), 3,94 – 3,76 (m), 3,64 – 3,54 (m), 3,18 (s), 3,17 (s), 3,01 – 2,84 (m), 2,78 – 2,68 (m), 1,86 – 1,82 (m), 1,38 (s), 1,34 (s), 1,26 (s), 1,23 (s), 1,15 (s).

Tổng hợp tert-butyl (S)-(1-(3-(4-clo-3-(N-(metylsulfonyl)metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (22):

Tert-butyl (S)-(1-(3-(3-amino-4-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (37,89 g, 52,18 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (380 mL) kèm theo khuấy ở nhiệt độ môi trường. Bổ sung trietylamin (21,82 mL, 156,54 mmol) vào hỗn hợp này, sau đó bổ sung từ từ metansulfonyl clorua (8,08 mL, 104,36 mmol). Khi phản ứng xảy ra hoàn toàn, nước (200 mL) được bổ sung và được khuấy trong 0,5 giờ. Lỏng hữu cơ được tách và lỏng nước được chiết một lần bằng metylen clorua. Lỏng hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên MgSO_4 , được lọc và cô đặc đến một thể tích nhỏ. Hexan được bổ sung. Huyền phù lỏng được gạn. Chất rắn còn lại được làm khô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z): 882,69 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,87 (d), 7,83 (d), 7,76 (s), 7,74 (s), 7,69 (s), 7,67 (s), 7,65 (s), 7,52 – 7,47 (m), 7,46 (s), 7,37 (d), 7,33 (d), 7,11 – 7,03 (m), 4,79 – 4,55 (m), 4,51 (t), 4,36 (dt), 4,20 – 4,05 (m), 3,64 (s), 3,62 (s), 3,60 (s), 3,59 (s), 3,23 (s), 3,04 (d), 3,01 (d), 2,95 – 2,83 (m), 1,81 (s), 1,34 (s), 1,29 (s), 0,98 (s).

Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(metylsulfonyl)metansulfonamit (23):

Bổ sung axit trifloaxetic (80 mL) vào tert-butyl (S)-(1-(3-(4-clo-3-(N-(metylsulfonyl)metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamat (39 g, 44 mmol) được hòa tan trong metylen clorua (120 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy

ở nhiệt độ môi trường trong 50 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với metylen clorua và được đổ từ từ vào dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa đã được làm lạnh trong đá. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên MgSO_4 , được lọc và cô đặc đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z): 782,84 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d) δ 7,61 (d), 7,54 – 7,44 (m), 7,40 (d), 7,33 (d), 7,20 (d), 6,66 – 6,57 (m), 6,44 (d), 6,33 (d), 6,17 (d), 4,64 (s), 3,68 (s), 3,64 (s), 3,61 (s), 3,55 (s), 3,19 (s), 3,05 (dd), 2,85 – 2,72 (m), 1,86 (s), 1,62 (s).

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(metylsulfonamido)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (24):

(S)-N-(7-(2-(1-Amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-indazol-3-yl)-N-(metylsulfonyl)metansulfonamit (1757 mg, 2,25 mmol), axit 2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (666 mg, 2,36 mmol), và HATU (1-[bis(dimetylaminometylen)]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxit hexaflophosphat) (854 mg, 2,25 mmol) được nạp vào bình thót cổ đáy tròn và được hòa tan trong DMF (dimetylformamit) (10,0 mL). Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,80 mL, 4,49 mmol) vào dung dịch này ở tốc độ nhỏ giọt nhanh. Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút để thu được hợp chất trung gian **23b** không được phân lập (MS (m/z) 1046,65 $[\text{M}+\text{H}]^+$). Bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2N (5,0 mL) vào dung dịch này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm phân bố giữa nước và etyl axetat. Lớp hữu cơ được thu hồi và được rửa bằng hai phần dung dịch lithi clorua 5% sau đó rửa bằng nước muối. Lớp hữu cơ được tách, làm khô trên natri sulfat, được lọc và cô đặc trong điều kiện chân không. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột trên silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này ở dạng chất rắn vô định hình. MS (m/z) 968,24 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,87 – 7,57 (m), 7,33 – 7,09 (m), 6,80 – 6,70 (m), 6,54 (d), 6,47 (d), 6,37

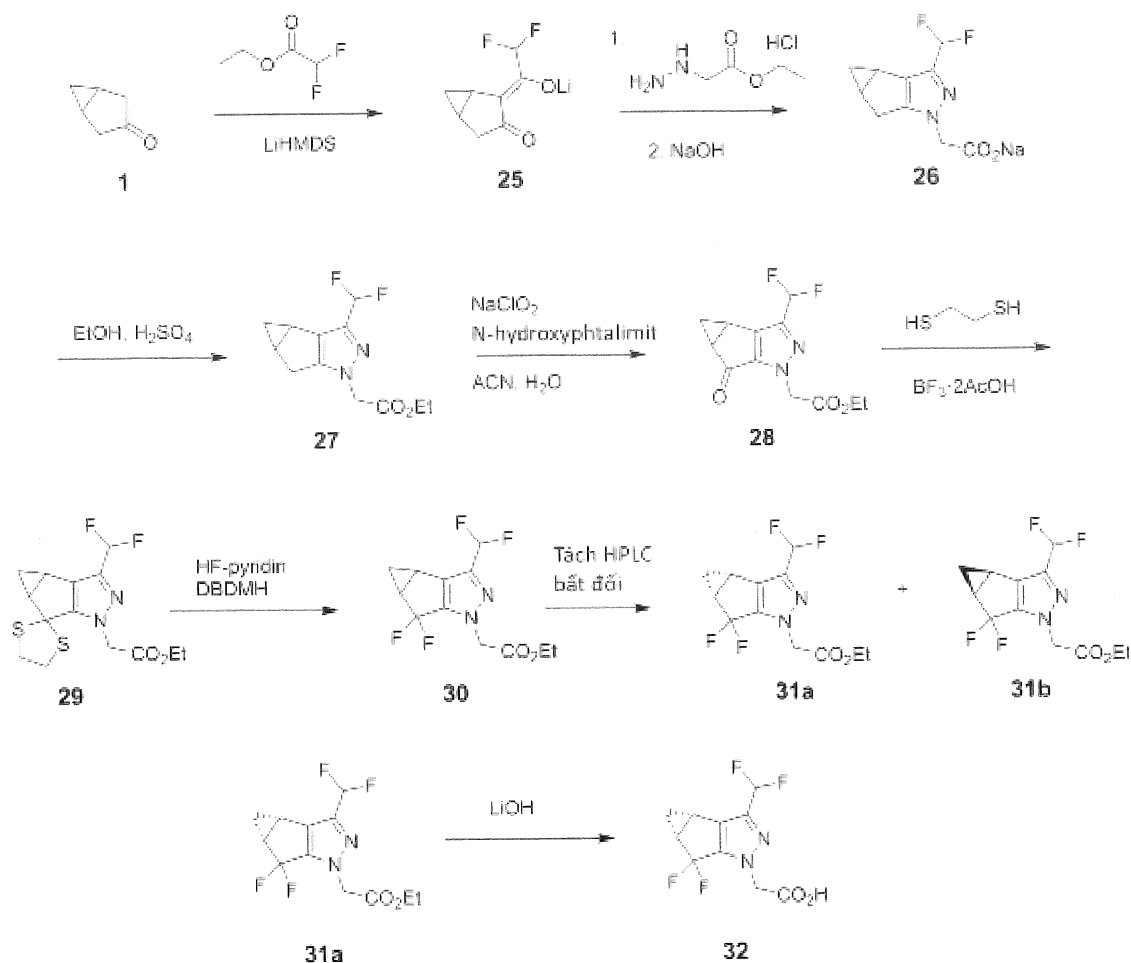
– 6,19 (m), 5,02-4,94(m), 4,90 – 4,70 (m), 4,70 – 4,51 (m), 3,94 (dq), 3,32-3,28 (m), 3,23 (d), 3,07 (dd, $J = 13,1, 7,6$ Hz), 2,93 (dd), 2,68 – 2,35 (m), 1,81 (s), 1,41 (q), 1,12 – 1,00 (m). ^{19}F NMR (377 MHz, metanol- d_4) δ –63,65 , –71,78 (t), –72,35 (t), –82,75 (dd), –105,70 (ddd), –111,73 – –113,10 (m).

Để mô tả đặc trưng kỹ hơn hợp chất có công thức **23b**, hợp chất này được tách. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.20 (d), 8,99 (d), 7,96 (d), 7,83 (d), 7,80 (d), 7,76 (d), 7,45 (d), 7,41 (d), 7,31 (d), 7,02 (tt), 6,92 (m), 6,91 (d), 6,48 (m), 4,92 (m) 4,88 (d), 4,79 (d), 4,73 (d), 4,71 (m), 4,69 (m), 4,62 (m), 4,60 (m), 4,38 (dq), 4,12 (dq), 3,68 (s), 3,66 (s), 3,63 (s), 3,58 (s), 3,26 (s), 3,12 (dd), 3,05 (dd), 2,97 (dd), 2,78 (dd), 2,59 (m), 2,53 (m), 1,75 (s), 1,39 (m), 0,98 (m).

Điều chế axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (32)

Ví dụ 6

Điều chế hợp chất 32



Tổng hợp lithi 2,2-diflo-1-(3-oxobixyclo[3,1,0]hexan-2-yliden)etan-1-olat (25):

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp được nêu để tổng hợp hợp chất **2** bằng cách sử dụng etyl 2,2-difloaxetat. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 6,17 (t, $J = 53,6$ Hz, 1H), 2,78-2,73 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 1H), 2,25-2,24 (m, 1H), 1,70-1,69 (m, 1H), 1,22-1,14 (m, 1H), 0,31-0,27 (m, 1H).

Tổng hợp natri 2-(3-(diflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa-[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (26):

Me-THF (1,32L) được bổ sung vào bình phản ứng có dung tích 4L, sau đó bổ sung lithi 2,2-diflo-1-(3-oxobixyclo[3,1,0]hexan-2-yliden)etan-1-olat (247g, 1,32mol). HCl (4N trong dioxan) (0,685L, 2,74mol) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp được giữ ở nhiệt độ bên trong khoảng 20 °C. Sau khi bổ sung etyl hydrazinoaxetat hydroclorua (212,05g, 1,372 mol), hỗn hợp thu được được khuấy ở 20 °C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 50 °C qua đêm. Bổ sung từ từ dung dịch nước NaOH 10N (0,548 L, 5,48 mol) vào hỗn hợp phản ứng và nhiệt độ bên trong được duy trì ở 20 °C. Sau khi bổ sung, 300ml MeTHF được bổ sung, và hỗn dịch thu được được khuấy ở 20°C trong 3 giờ. Hỗn dịch này được làm kiệt và được lọc. Bánh lọc được rửa bằng hexan (1 L) và được làm khô trong tủ sấy chân không ở 56°C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo. MS (m/z) 229.1 [M–Na+H]⁺.

Tổng hợp etyl 2-(3-(diflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa-[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (27):

Etyl 2-(3-(diflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat từ bước trước đó được nạp vào bình phản ứng có dung tích 4 L và sau đó bổ sung EtOH (3,5 L) và H₂SO₄ đậm đặc (152 ml, 2,74 mol). Hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ. EtOH được giảm đến 150ml trong điều kiện chân không. H₂O (500ml) được bổ sung từ từ vào. Chất rắn được thu hồi và được rửa bằng H₂O và NaHCO₃, và sau đó rửa bằng hexan (500ml). Chất rắn được làm khô trong lò ở 45 °C để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 257,1 [M+H]⁺.

Tổng hợp etyl 2-(3-(diflometyl)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (28):

Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp được nêu để tổng hợp hợp chất 4 bằng cách sử dụng etyl 2-(3-(diflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat. MS (m/z) 271,1 [M+H]⁺.

Tổng hợp etyl 2-(3-(diflometyl)-4,4a-dihydrospiro[xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-5,2'-[1,3]dithiolan]-1(3bH)-yl)axetat (29):

Bổ sung etan-1,2-dithiol (88,0 g, 0,94 mol) vào etyl 2-(3-(diflometyl)-5-oxo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (148,5 g, 0,55 mol) trong DCM (2,0 L) làm một lần, sau đó bổ sung $\text{BF}_3 \cdot 2\text{AcOH}$ (175,8 g, 0,94 mol) vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 h. Hệ thống được làm lạnh đến 0°C và được dừng phản ứng bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa (1000 ml). Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối (500 ml) và làm khô trên Na_2SO_4 . Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không và phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z): 347,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tổng hợp etyl 2-(3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (30):

Dung dịch chứa DBDMH (99 g, 0,35 mol) trong DCM (120 mL) được làm lạnh đến -8°C trong chai teflon. HF/Py (120 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Dung dịch chứa etyl 2-(3-(diflometyl)-4,4a-dihydrospiro[xyclopropa-[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-5,2'-[1,3]dithiolan]-1(3bH)-yl)axetat (40 g, 0,12 mol) trong DCM (80 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong khoảng thời gian 15 phút ở -78°C . Hỗn hợp thu được được khuấy trong 30 phút sau đó làm ấm từ từ đến -30°C và được khuấy trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng được đổ từ từ vào dung dịch nước NaHCO_3 (500 mL) và được chiết bằng EA (500 mLx3). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% (500 mL), nước muối (500 mL) và làm khô trên Na_2SO_4 . Dung môi được loại bỏ trong điều kiện chân không để thu được sản phẩm thô, mà được tinh chế tiếp theo bằng sắc ký cột để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z): 293,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Tách etyl 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (31a) và etyl 2-((3bR,4aS)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (31b):

Etyl 2-(3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]-xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat được tách khỏi các chất đồng phân đối ảnh cấu thành, hợp chất nêu ở đề mục này, bằng HPLC bất đối trong các điều kiện sau: Cột: ChiralPak AD; Pha động: Hex/3C EtOH = 95/5; Nhiệt độ trong phòng; Phát hiện UV: 250 nm. HPLC phân tích [pha động: Hex/3C EtOH = 95/5; Tốc độ dòng: 0,75 mL/phút; cột: Chiralpak AD-H, 150×4,6 mm, 5μm; bước sóng: 220 nm] **31a**: t_r = 5,30 phút, **31b**: t_r = 7,00 phút.

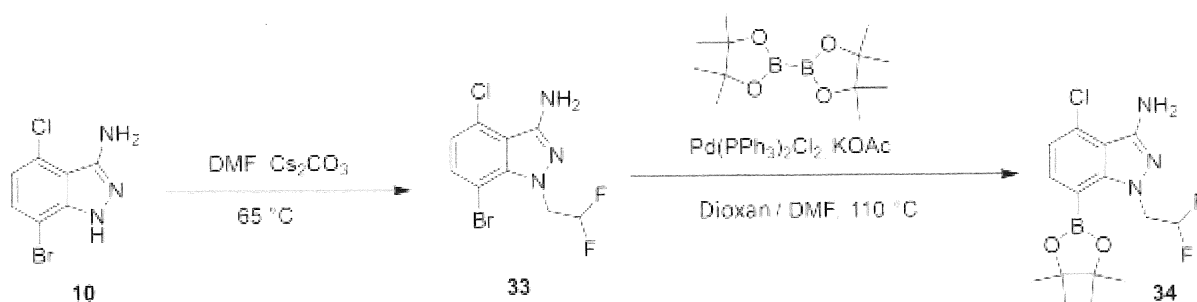
Hợp chất **31a** - ¹H NMR (400 MHz, Cloroform-*d*) δ 6,63 (t, J = 54,8 Hz, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,24 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 2,48-2,45 (m, 2H), 1,38-1,36 (m, 1H), 1,28 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 1,13-1,12 (m, 1H).

Tổng hợp axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (**32**):

Bổ sung LiOH (5,13 g, 213,5 mmol) vào dung dịch chứa etyl 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetat (26 g, 89,0 mmol) trong THF (180 mL), MeOH (90 mL) và nước (90 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 4 h. Hỗn hợp được cô đặc để loại bỏ hầu hết THF và MeOH, pha nước được axit hóa bằng 1N HCl để điều chỉnh độ pH đến 2-3, sau đó được chiết bằng EA (600 mL×2). Pha hữu cơ được tách và gộp lại, làm khô trên Na₂SO₄, được lọc và cô đặc trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 265,0 [M+H]⁺.

Ví dụ 7

Điều chế hợp chất 34



Tổng hợp 7-bromo-4-clo-1-(2,2-difloetyl)-1H-indazol-3-amin (**33**):

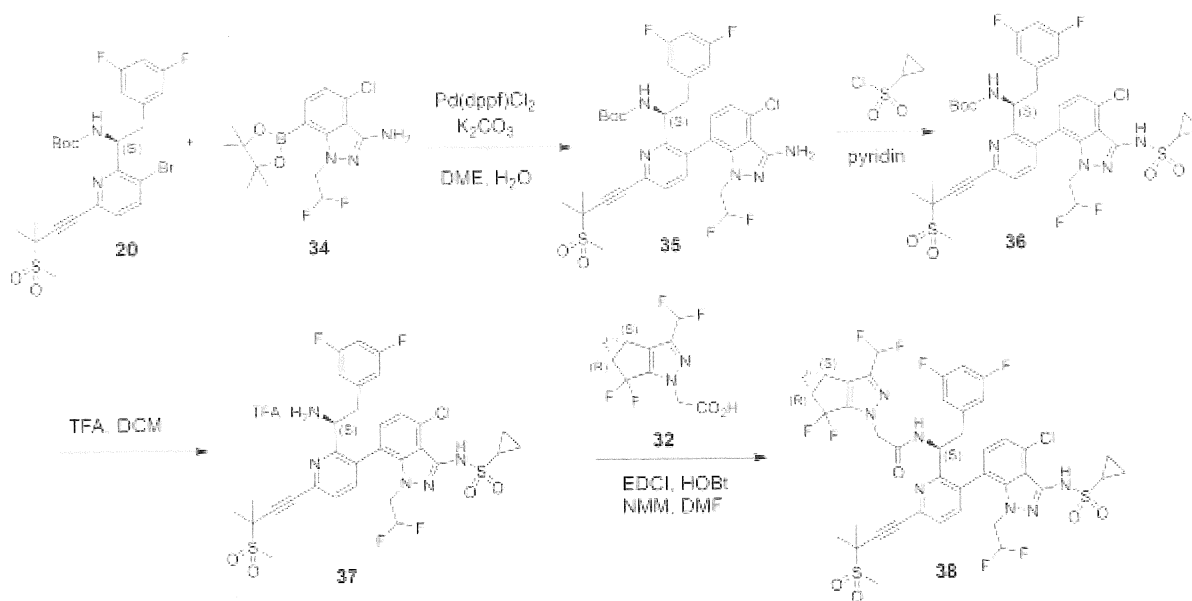
Bổ sung 7-bromo-4-clo-1H-indazol-3-amin (130 g, 527,40 mmol, 1,00 đương lượng), N,N-dimetylformamit (1300 mL), Cs₂CO₃ (260 g, 797,99 mmol, 1,50 đương lượng) vào bình thót cổ đáy tròn 4 cổ có dung tích 2000-mL đồng thời khuấy trong 20 phút, sau đó bổ sung 1,1-diflo-2-iodoetan (122 g, 635,59 mmol, 1,20 đương lượng). Hỗn hợp thu được được khuấy qua đêm ở 65°C, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được dừng phản ứng bằng cách bổ sung 3 L nước/đá, được chiết bằng 3x1,5 L etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1x1,5 L of H₂O, 1x1,5 L nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, cô đặc trong điều kiện chân không, và kết tinh từ etanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*) 312,1 [M+H]⁺.

Tổng hợp 4-clo-1-(2,2-difloetyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (34):

Bổ sung 7-bromo-4-clo-1-(2,2-difloetyl)-1H-indazol-3-amin (80 g, 257,63 mmol, 1,00 đương lượng), 1,4-dioxan (800 mL), N,N-dimetylformamit (800 mL), KOAc (76 g, 774,40 mmol, 3,00 đương lượng), 4,4,5,5-tetrametyl-2-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1,3,2-dioxaborolan (197 g, 775,78 mmol, 3,00 đương lượng) và Pd(PPh₃)₂Cl₂ (8 g, 11,40 mmol, 0,04 đương lượng) vào bình thót cổ đáy tròn 4 cổ có dung tích 3000-mL được thổi và duy trì với khí nitơ trơ. Hỗn hợp được khuấy trong 4 h ở 110°C, sau đó làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, được dừng phản ứng bằng cách bổ sung 5 L nước/đá, được chiết bằng 2x2 L etyl axetat. Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng 1x1 L H₂O, 1x1 L nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và cô đặc trong điều kiện chân không. Phần còn lại được đưa lên cột silicagel rửa giải bằng etyl axetat/xăng (1:10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (*m/z*): 358 [M+H]⁺. ¹H-NMR: (DMSO-d₆, 300MHz, ppm): δ7,63-7,66 (1H, d), 7,00-7,03 (1H, d), 6,06-6,43 (1H, t), 5,46 (2H, s), 4,90-5,01 (2H, t), 1,34 (12H, s).

Ví dụ 8

Điều chế hợp chất có công thức (IIb) (hợp chất 38)



Tổng hợp tert-butyl (S)-1-(3-(3-amino-4-clo-1-(2,2-difloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamam (35):

Tert-butyl (S)-1-(3-bromo-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbamam (300 mg, 0,53 mmol), 4-clo-1-(2,2-difloetyl)-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-indazol-3-amin (250 mg, 0,7 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) (14 mg, 0,016 mmol), và kali cacbonat (186 mg, 1,35 mmol) được nạp vào ống dùng trong lò vi sóng và được đặt trong môi trường argon. Dimetoxyetan (2,5 mL) và nước (0,3 mL) được bổ sung, và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 130 °C trong thiết bị phản ứng dùng trong lò vi sóng (Biotage® Initiator+) trong 7 phút. Làm lạnh hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng, và làm phân bố giữa EtOAc và HCl 0,1 N. Lớp nước được loại bỏ và lớp hữu cơ được cô đặc trong điều kiện chân không. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z) 708,20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,91 – 7,50 (m), 7,28 – 6,89 (m), 6,88 – 6,65 (m), 6,56 (dd), 6,46 – 6,17 (m), 6,08 – 5,60 (m), 4,76 – 4,47 (m), 4,04 – 3,73 (m), 3,73 – 3,41 (m), 3,22 (s), 3,17 – 2,69 (m), 1,80 (s), 1,29 (d), 0,98 (d).

Tổng hợp tert-butyl (S)-(1-(3-(4-clo-3-(xyclopropansulfonamido)-1-(2,2-difloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbammat (36):

Tert-butyl (S)-(1-(3-(3-amino-4-clo-1-(2,2-difloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbammat (700 mg, 0,99 mmol) và 4-dimetylaminopyridin (24 mg, 0,2 mmol) được hòa tan trong pyridin (2 mL) kèm theo khuấy ở nhiệt độ môi trường. Bổ sung xyclopropan-1-sulfonyl clorua (222 μ L, 2,2 mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 70 °C cho đến khi phản ứng xảy ra hoàn toàn. Nước được bổ sung và được khuấy trong 1 giờ, và chất kết tủa tạo thành được thu hồi bằng cách lọc chân không sau đó được hòa tan trong metylen clorua, làm khô trên MgSO_4 , được lọc và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng cách sắc ký trên silic oxit để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z): 812,44 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,93 – 7,58 (m), 7,50 – 7,15 (m), 7,00 (dd), 6,82 – 6,51 (m), 6,47 – 6,29 (m), 6,18 – 5,65 (m), 4,77 – 4,43 (m), 4,31 – 4,08 (m), 3,99 – 3,63 (m), 3,22 (s), 3,18 – 2,71 (m), 1,80 (s), 1,28 (s), 1,20 – 0,76 (m).

Tổng hợp (S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-(2,2-difloetyl)-1H-indazol-3-yl)xyclopropansulfonamit (37):

Bổ sung axit trifloaxetic (3 mL) vào dung dịch chứa tert-butyl (S)-(1-(3-(4-clo-3-(xyclopropansulfonamido)-1-(2,2-difloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)carbammat (705 mg, 0,87 mmol) trong metylen clorua (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ sau đó được đổ từ từ vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 , được lọc và cô đặc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này. MS (m/z): 712,34 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,93 - 7,58 (m), 7,50 - 7,15 (m), 7,00 (dd), 6,82 - 6,51 (m), 6,47 - 6,29 (m), 6,18 - 5,65 (m), 4,77 - 4,43 (m), 4,31 - 4,08 (m), 3,99 - 3,63 (m), 3,22 (d), 3,18 - 2,71 (m), 1,80 (d), 1,28 (s), 1,20 - 0,76 (m).

Tổng hợp N-((S)-1-(3-(4-clo-3-(xyclopropansulfonamido)-1-(2,2-difloetyl)-1H-indazol-7-yl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-2-yl)-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-2-((3bS,4aR)-5,5-diflo-3-(triflometyl)-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetamit (38):

(S)-N-(7-(2-(1-amino-2-(3,5-diflophenyl)etyl)-6-(3-metyl-3-(metylsulfonyl)but-1-yn-1-yl)pyridin-3-yl)-4-clo-1-(2,2-difloetyl)-1H-indazol-3-yl)xyclopropansulfonamit (514 mg, 0,72 mmol), axit 2-((3bS,4aR)-3-(diflometyl)-5,5-diflo-3b,4,4a,5-tetrahydro-1H-xyclopropa[3,4]xyclopenta[1,2-c]pyrazol-1-yl)axetic (191 mg, 0,72 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (49 mg, 0,36 mmol) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (180 mg, 0,94 mmol) được nạp vào bình thót cổ đáy tròn và được hòa tan trong DMF (10 mL). n-metylmorpholin (0,20 mL, 1,8 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 30 phút. Nước được bổ sung và được khuấy trong 1 giờ. Chất kết tủa tạo thành được thu hồi bằng cách lọc chân không sau đó được hòa tan trong metylen clorua, làm khô trên MgSO₄, được lọc và cô đặc. Phần còn lại được tinh chế bằng RP-HPLC để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng muối TFA. MS (m/z) 958,88 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,90 – 7,56 (m), 7,30 – 7,07 (m), 6,91 – 6,54 (m), 6,54 – 6,39 (m), 6,37 – 6,21 (m), 6,16 – 5,70 (m), 4,85 – 4,57 (m), 4,34 – 4,12 (m), 3,87 – 3,41 (m), 3,23 (s), 3,17 – 3,02 (m), 3,00 – 2,77 (m), 2,57 – 2,37 (m), 1,81 (s), 1,50 – 0,84 (m).

Ví dụ sinh học

Ví dụ A

Thử nghiệm A: Thử nghiệm chống virus ở tế bào MT4

Để thử nghiệm chống virus, 0,4 µL hợp chất có nồng độ thử nghiệm gấp 189 lần trong dãy hợp chất đã pha loãng 3 lần theo dãy nồng độ trong DMSO được bổ sung vào 40 µL môi trường sinh trưởng tế bào (RPMI 1640, 10% FBS, 1% Penicillin-Streptomycin, 1% L-Glutamine, 1% HEPES) trong mỗi lỗ của đĩa 384 lỗ (10 nồng độ) làm bốn mẫu lặp.

Các phân phân ước 1 mL của tế bào MT4 được lây nhiễm trước trong 3 giờ ở

37°C với 25 μ L môi trường sinh trưởng tế bào (đã được lây nhiễm mock) hoặc dịch mới pha loãng theo tỷ lệ 1:250 của dung dịch gốc ABI cô đặc HIV-IIIb (0,004 m.o.i.). Các tế bào đã lây nhiễm và chưa lây nhiễm được pha loãng trong môi trường sinh trưởng tế bào và 35 μ L (2000 tế bào) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm.

Đĩa thử nghiệm sau đó được giữ trong tủ ủ ở điều kiện 5% CO₂ được tạo ẩm ở 37°C. Sau 5 ngày trong tủ ủ, 25 μ L chất phản ứng CellTiter-Glo™ có nồng độ 2X (catalog # G7573, Promega Biosciences, Inc., Madison, WI) được bổ sung vào mỗi lỗ của đĩa thử nghiệm. Việc dung giải tế bào được thực hiện bằng cách ủ ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút và sau đó mức độ quang hóa được đọc bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa (PerkinElmer). Các giá trị EC₅₀ được tính toán là nồng độ hợp chất gây ra sự giảm 50% tín hiệu phát quang, cho thấy mức độ sao chép HIV-1.

Ví dụ B

Thử nghiệm B: Thử nghiệm tính độc tế bào

Tính độc của hợp chất và giá trị CC₅₀ tương ứng được xác định bằng cách sử dụng quy trình tương tự như được mô tả trong thử nghiệm chống virus (Thử nghiệm A) chỉ khác là tế bào chưa lây nhiễm được sử dụng.

Hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính chống virus (thử nghiệm A) như được mô tả trong bảng dưới đây so với hợp chất A và hợp chất B.

Hợp chất	EC ₅₀ (nM)	CC ₅₀ (nM)
Hợp chất 24	0,185	30068
Hợp chất 38	0,399	55218
Hợp chất A	1,715	21839
Hợp chất B	2,991	14491

Ví dụ C

Thử nghiệm C. Phân tích dược động học sau khi dùng trong tĩnh mạch cho chuột cống Sprague-Dawley và chó Beagle và khỉ Cynomologous

Vật phẩm thử nghiệm và chế phẩm

Hợp chất 24 và 38 dùng qua đường IV được bào chế trong 5% etanol, 20% PG, 45% PEG 300, 30% nước có độ pH 2 (0,01N HCl) ở 0,5 mg/mL. Dạng liều lượng tiêm truyền chứa hợp chất A và hợp chất B dùng trong tĩnh mạch được bào chế trong dung dịch tiêm truyền chứa 5% etanol, 45% PEG 400 và 50% nước (độ pH 2,0) ở 0,5 mg/mL. Tất cả các chế phẩm IV ở dạng dung dịch.

Động vật được sử dụng

Mỗi nhóm chuột cống dùng liều IV gồm 3 chuột cống đực SD. Ở thời điểm dùng liều, các động vật thường có cân nặng nằm trong khoảng từ 0,317 đến 0,355 kg. Các động vật được cho nhịn ăn qua đêm trước khi dùng liều và kéo dài tới 4 giờ sau khi dùng liều. Mỗi nhóm chó dùng liều IV gồm 3 con chó beagle chưa tham gia thí nghiệm bao giờ. Ở thời điểm dùng liều, các động vật có cân nặng ~ 10-12 kg. Các động vật được cho nhịn ăn qua đêm trước khi dùng liều và kéo dài tới 2 giờ sau khi dùng liều.

Mỗi nhóm khỉ cynomolgus (cyno) dùng liều IV bao gồm 3 con khỉ cyno đực chưa từng dùng liều. Ở thời điểm dùng liều, các động vật có cân nặng ~3,2-4 kg. Các động vật được cho nhịn ăn qua đêm trước khi dùng liều và kéo dài tới 2 giờ sau khi dùng liều.

Liều lượng

Đối với nhóm tiêm truyền IV, hợp chất thử nghiệm được dùng bằng cách tiêm truyền trong tĩnh mạch trong 30 phút. Tốc độ tiêm truyền được điều chỉnh theo thể trọng của mỗi động vật để phân phối liều 1 mg/kg ở 2 mL/kg.

Thu nhận mẫu

Loại mẫu máu tĩnh mạch (xấp xỉ 0,4 mL mỗi mẫu đối với chuột cống và 1,0 mL đối với chó) được lấy từ mỗi động vật ở các thời điểm cụ thể sau khi dùng liều.

Các mẫu máu được thu hồi vào các ống nghiệm Vacutainer™ (Becton-Disckinson Corp, New Jersey, USA) chứa EDTA làm chất chống đông tụ và được đặt ngay lập tức lên đá ướt cho đến khi ly tâm để tách huyết thanh. Bắt đầu ly tâm trong vòng 1 giờ sau khi thu nhận. Tất cả các mẫu được đặt trong 96 ống nghiệm trong các lỗ và được giữ trên đá khô trước khi lưu trữ ở xấp xỉ -70°C.

Xác định nồng độ của hợp chất có công thức (I) trong huyết tương

Phương pháp LC/MS/MS được sử dụng để xác định nồng độ của hợp chất thử nghiệm trong huyết tương.

Tính toán

Phân tích dược động học không phân ngăn được thực hiện trên dữ liệu nồng độ trong huyết tương theo thời gian. Tóm tắt về các thông số dược động học được chỉ ra trong các bảng dưới đây.

Hợp chất	Chuột công CL (L/h/kg)	Chuột công V _{ss} (L/kg)	Chuột công t _{1/2} (h)	Chó CL (L/h/kg)	Chó V _{ss} (L/kg)	Chó t _{1/2} (h)	Khỉ Cyno CL (L/h/kg)	Khỉ Cyno V _{ss} (L/kg)	Khỉ Cyno t _{1/2} (h)
Hợp chất 24	0,05	1,8	28	0,07	1,6	22	0,24	2,7	12
Hợp chất 38	0,08	1,8	19	0,33	1,77	7	0,21	2,1	9,5
Hợp chất A	0,50	1,0	2	0,25	0,8	4	0,45	1,18	2,3
Hợp chất B	0,43	1,4	3	0,28	1,3	6	0,42	1,59	3,4
CL: độ thanh thải quan sát được; V _{ss} : thể tích phân bố ở trạng thái ổn định; t _{1/2} : chu kỳ bán rã cuối									

Hợp chất	Chuột cống $C_{\max}$	Chuột cống AUC_{inf} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	Chó $C_{\max}$	Chó AUC_{inf} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)	Khỉ Cyno Nồng độ tối đa $C_{\max}$	Khỉ Cyno AUC_{inf} ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)
Hợp chất 24	1,8	19	2,2	14,8	1,3	4,5
Hợp chất 38	2,4	13	1,6	3,3	1,3	4,9
Hợp chất A	1,4	2,7	2,1	5	1,8	2,6
Hợp chất B	1,1	2,7	1,4	4,3	1,4	2,9
AUC_{inf} : Diện tích dưới đường cong từ thời điểm $t = 0$ đến vô cực; $C_{\max}$: Nồng độ cực đại trong huyết tương						

Ví dụ D

Thử nghiệm D. Độ ổn định chuyển hóa ở tế bào gan người được nuôi cấy

Hợp chất thử nghiệm đã được đánh dấu phóng xạ, trong đó triti được đưa vào cấu trúc thay cho một hoặc nhiều hydro, được điều chế theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực.

Hợp chất đã đánh dấu phóng xạ được ủ trong tế bào gan đã được bảo quản lạnh đông và gom lại ở nồng độ cơ chất là $0,25 \mu\text{M}$ và nồng độ hoạt chất phóng xạ là 10 uCi/mL . Nồng độ tế bào gan cuối cùng là 1 triệu tế bào/mL. Hỗn hợp phản ứng tế bào gan/hợp chất được hòa tan trong dung dịch đệm InVitroGRO™ KHB (catalog # Z99074, BioreclamationIVT, Inc., Baltimore, MD) ở độ pH 7,4. Việc ủ được thực hiện trong hai mẫu lặp. Mẫu đối chứng không chứa tế bào và mẫu đối chứng dương tính được bao gồm trong mẫu ủ. Tiến hành ủ đồng thời lắc nhẹ trong thiết bị ủ 37°C trong điều kiện không khí ẩm gồm 95% không khí/5% CO_2 (v/v). Các phần phân ước (100 mL) được lấy ra sau 0, 1, 3, và 6 giờ và được bổ sung vào 200 mL dung dịch dừng phản ứng mà chứa 0,1% (v/v) TFA trong 5% nước/95% axetonitril (v/v). Các mẫu

được đặt trên thiết bị lắc trong 10 phút, sau đó ly tâm ở 3000 g trong 30 phút. Các mẫu dịch nổi được phân tích trên thiết bị phân tích Dionex HPLC/PerkinElmer Flow Scintillation Analyzer như được mô tả dưới đây.

Sắc lý lỏng–sắc ký phóng xạ

Thực hiện định lượng bằng cách so sánh các chất chuyển hóa đã được đánh dấu phóng xạ và các đỉnh gốc trên thiết bị phân tích Radiomatic 625TR Flow Scintillation Analyzer kết hợp với hệ thống sắc ký Dionex/Chromeleon. Cột là Phenomenex Synergi fusion RP (150 x 4,6 mm, 4 mm) được duy trì ở 32 độ bách phân. Pha động A bao gồm 0,1% (v/v) TFA trong 99% nước/1% axetonitril (v/v). Pha động B bao gồm 0,1% (v/v) TFA trong 5% nước/95% axetonitril (v/v). Tốc độ dòng là 1 mL/phút bằng cách sử dụng thể tích bơm mẫu là 100 mL. Gradient là như sau: Pha động B được tăng tuyến tính từ đến 75% trong 47 phút, được duy trì ở 75% trong 3 min, được điều chỉnh lại về 2%, được duy trì ở 2% trong 10 phút.

Độ ổn định chuyển hóa được xác định bằng cách xác định sự thay đổi mức độ dư tương đối chất chuyển hóa và chất gốc theo thời gian và từ đó tính được tỷ lệ biến mất của hợp chất gốc. Dữ liệu về độ ổn định được sử dụng để tính toán độ thanh thải dự báo qua gan ở người theo các phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Giá trị độ thanh thải dự báo qua gan ở người được chỉ ra trong bảng dưới đây.

	Độ thanh thải dự báo qua gan ở người (L/hr/kg)
Hợp chất 24	0,01
Hợp chất 38	0,02
Hợp chất A	0,09
Hợp chất B	0,04

Những nhận xét sau đây có thể được suy ra từ dữ liệu so sánh nêu trên:

Hợp chất 24 có hiệu lực lớn hơn trong thử nghiệm chống virus HIV so với các hợp chất A và B (hiệu lực hơn khoảng 9 và khoảng 16 lần, tương ứng). Hợp chất 24

có chu kỳ bán rã cuối *in vivo* ở chuột cống dài hơn so với các hợp chất A và B (dài hơn khoảng 14 và khoảng 9 lần, tương ứng). Hợp chất 24 có độ thanh thải *in vivo* ở chuột cống thấp hơn so với các hợp chất A và B (thấp hơn khoảng 10 và khoảng 8,6 lần, tương ứng). Hợp chất 24 có chu kỳ bán rã cuối *in vivo* ở chó dài hơn so với các hợp chất A và B (dài hơn khoảng 5 và khoảng 4 lần, tương ứng). Hợp chất 24 có độ thanh thải *in vivo* ở chó thấp hơn so với hợp chất A và B (thấp hơn khoảng 3 và khoảng 4 lần, tương ứng). Hợp chất 24 ổn định hơn trong tế bào gan người với độ thanh thải dự báo qua gan thấp hơn so với các hợp chất A và B (ổn định hơn khoảng 9 và khoảng 4 lần, tương ứng).

Dữ liệu trên đây chứng tỏ rằng hợp chất 24, có hiệu lực chống virus được cải thiện và profin được động học được cải thiện (được chứng minh bởi chu kỳ bán rã dài hơn ở chuột cống và chó và độ thanh thải dự báo thấp hơn ở người) khi so với các hợp chất A và B.

Ngoài ra, hợp chất 38 có hiệu lực lớn hơn trong thử nghiệm chống virus HIV so với các hợp chất A và B (hiệu lực lớn hơn khoảng 4 và khoảng 8 lần, tương ứng). Hợp chất 38 có chu kỳ bán rã cuối cùng *in vivo* ở chuột cống dài hơn so với các hợp chất A và B (dài hơn khoảng 9,5 và khoảng 6,3 lần, tương ứng). Hợp chất 38 có độ thanh thải *in vivo* ở chuột cống thấp hơn so với các hợp chất A và B (thấp hơn khoảng 6,3 và khoảng 5,4 lần, tương ứng). Hợp chất 38 có độ thanh thải *in vivo* tương tự và chu kỳ bán rã cuối ở chó tương tự so với các hợp chất A và B. Hợp chất 38 ổn định hơn ở tế bào gan người với độ thanh thải dự báo qua gan thấp hơn so với hợp chất A và B (ổn định hơn khoảng 4,5 và khoảng 2 lần, tương ứng).

Dữ liệu trên đây chứng tỏ rằng hợp chất 38, có hiệu lực chống virus được cải thiện và profin được động học được cải thiện (mà được chứng minh bởi chu kỳ bán rã ở chuột cống và chó dài hơn và độ thanh thải dự báo ở người thấp hơn) khi so sánh với các hợp chất A và B.

Đáp ứng được lý cụ thể quan sát được có thể thay đổi theo và tùy thuộc vào hoạt chất cụ thể được lựa chọn hoặc sự có mặt của các chất mang được dùng, cũng như là loại chế phẩm và đường dùng được sử dụng, và các biến thể mong muốn như vậy hoặc các biến thể khác được tạo ra được dự tính theo thực hành sáng chế.

Các ví dụ được bộc lộ ở đây mô tả việc tổng hợp hợp chất được bộc lộ ở đây cũng như các hợp chất trung gian được sử dụng để điều chế hợp chất này. Cần hiểu rằng các bước riêng rẽ được mô tả ở đây có thể được kết hợp. Cũng cần hiểu rằng các mẻ riêng rẽ của một hợp chất có thể được gộp lại và sau đó tiến hành trong bước tổng hợp tiếp theo.

Ví dụ chế phẩm

Hợp chất 38 (khoảng 30 mg/kg) được điều chế ở dạng hỗn dịch chứa nước trong 2% poloxamer 338 trong nước muối (khoảng 150 mg/mL). Tiếp theo, chế phẩm này được dùng ở dạng tiêm liều đơn dưới da (SC) cho chuột cống và profin dược động học (PK) được xác định. Như có thể thấy trên Fig. 3, hợp chất 38 duy trì tốt nồng độ trên $paEC_{95}$ trong huyết tương trong > 10 tuần từ khi tiêm liều đơn SC. Dữ liệu này chứng tỏ rằng hợp chất 38 thể hiện được động học giải phóng kéo dài.

Hỗn dịch chứa hợp chất có công thức Ib trong 2% poloxamer 188 trong nước muối (200mg/mL) được điều chế. Hỗn dịch được dùng dưới da cho chó ở liều lượng 6mg/kg và profin dược động học (PK) được xác định. FIG. 4 là đồ thị nồng độ của hợp chất có công thức Ib trong huyết tương theo thời gian. Như dữ liệu được chỉ ra trên FIG. 4, hợp chất có công thức Ib có nồng độ đo được trong huyết tương ở ngày 70 cho thấy được động học giải phóng kéo dài.

Hỗn dịch chứa hợp chất có công thức Ib trong 2% poloxamer 188 trong nước muối (100mg/mL) được điều chế. Hỗn dịch này được dùng dưới da cho chó ở liều lượng 6mg/kg và profin dược động học (PK) được xác định. FIG. 5 là đồ thị thể hiện nồng độ của hợp chất có công thức Ib trong huyết tương theo thời gian. Như dữ liệu được chỉ ra trên FIG. 5, hợp chất có công thức Ib có nồng độ đo được trong huyết tương ở ngày 70 cho thấy được động học giải phóng kéo dài.

Hỗn dịch chứa muối natri của hợp chất có công thức Ib trong 2% poloxamer 188 trong nước muối (200mg/mL) được điều chế. Hỗn dịch này được dùng dưới da cho chó ở liều lượng 6mg/kg và profin dược động học (PK) được xác định. FIG. 6 là đồ thị thể hiện nồng độ của hợp chất có công thức Ib trong huyết tương theo thời gian.

Như được thấy trên FIG. 6, hợp chất có công thức Ib có nồng độ đo được trong huyết tương ở ngày 70 cho thấy được động học giải phóng kéo dài.

Dung dịch chứa hợp chất có công thức Ib trong NMP (100mg/mL) được điều chế. Dung dịch này được dùng dưới da cho chó ở liều lượng 6mg/kg và profin được động học (PK) được xác định. FIG. 7 là đồ thị thể hiện nồng độ của hợp chất có công thức Ib trong huyết tương theo thời gian. Như dữ liệu được chỉ ra trên FIG. 7, hợp chất có công thức Ib có nồng độ đo được trong huyết tương ở ngày 70 cho thấy được động học giải phóng kéo dài.

Dung dịch chứa hợp chất có công thức Ib trong NMP (200mg/ml) được điều chế. Dung dịch này được dùng dưới da cho chó ở liều lượng 6mg/kg và profin được động học (PK) được xác định. FIG. 8 là đồ thị thể hiện nồng độ của hợp chất có công thức Ib trong huyết tương theo thời gian. Như dữ liệu được chỉ ra trên FIG. 8, hợp chất có công thức Ib có nồng độ đo được trong huyết tương ở ngày 70 cho thấy được động học giải phóng kéo dài.

Dung dịch chứa muối natri của hợp chất có công thức Ib trong NMP (200mg/ml) được điều chế. Dung dịch này được dùng dưới da cho chó ở liều lượng 6mg/kg và profin được động học (PK) được xác định. FIG. 9 là đồ thị thể hiện nồng độ của hợp chất có công thức Ib trong huyết tương theo thời gian. Như dữ liệu được chỉ ra trên FIG. 9, hợp chất có công thức Ib có nồng độ đo được trong huyết tương ở ngày 70 cho thấy được động học giải phóng kéo dài.

Chế phẩm dung dịch chứa hợp chất có công thức Ib trong 10% etanol, 12% nước, và 78% PEG 200 (200mg/ml) được điều chế. Dung dịch này được dùng dưới da cho chó ở liều lượng 6mg/kg và profin được động học (PK) được xác định. FIG. 10 là đồ thị thể hiện nồng độ của hợp chất có công thức Ib trong huyết tương theo thời gian. Như dữ liệu được chỉ ra trên FIG. 10, hợp chất có công thức Ib có nồng độ đo được trong huyết tương ở ngày 28 cho thấy được động học giải phóng kéo dài.

Chế phẩm dung dịch chứa 200mg/mL hợp chất có công thức Ib với 1,2 đương lượng mol NaOH để tạo thành muối natri *in situ* trong 10% etanol, 12% nước, và 77% PEG được đề xuất. Các đối tượng được cho dùng chế phẩm này qua đường miệng ở

6mg/kg. Dung dịch chứa hợp chất có công thức Ib trong 10% etanol, 12% nước, và 7% PEG 200 (200mg/ml) với 1,2 đương lượng mol NaOH được điều chế để tạo thành muối natri *in situ*. Dung dịch được dùng dưới da cho chó ở liều lượng 6mg/kg và profin được động học (PK) được xác định. FIG. 11 là đồ thị thể hiện nồng độ của hợp chất có công thức Ib trong huyết tương theo thời gian. Như dữ liệu được chỉ ra trên FIG. 11, hợp chất có công thức Ib có nồng độ đo được trong huyết tương ở ngày 28 cho thấy được động học giải phóng kéo dài.

Chế phẩm dung dịch chứa hợp chất có công thức Ib trong 10% etanol, 13% nước, và 77% glycofurol (200 mg/mL) với 1,2 đương lượng mol NaOH được điều chế để tạo thành muối natri *in situ*. Dung dịch được dùng dưới da cho chó ở liều lượng 6 mg/kg và profin được động học (PK) được xác định. FIG. 12 là đồ thị thể hiện nồng độ của hợp chất có công thức Ib trong huyết tương theo thời gian. Như dữ liệu được chỉ ra trên FIG. 12, hợp chất có công thức Ib có nồng độ đo được trong huyết tương ở ngày 28 cho thấy được động học giải phóng kéo dài.

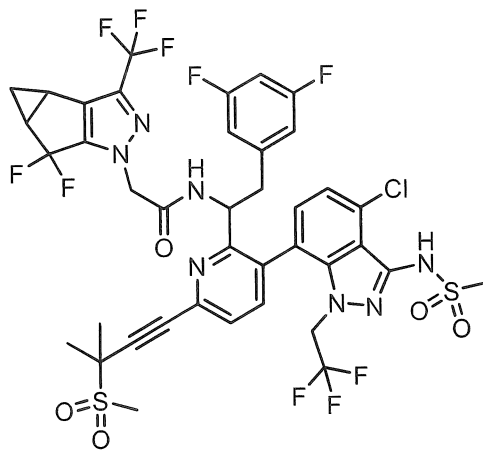
Ví dụ về chế phẩm dùng qua đường miệng

Chế phẩm dùng qua đường miệng chứa hợp chất có công thức Ib trong 10% etanol, 20% Vitamin E TPGS, và 70% MIGLYOL 812 được điều chế trong viên nang gelatin cứng được bào chế. Chó được dùng qua đường miệng liều cố định 7,5mg hợp chất có công thức Ib và profin được động học (PK) được xác định. FIG. 13 thể hiện sự thay đổi về nồng độ của hợp chất có công thức Ib trong huyết tương theo thời gian.

Tất cả các tài liệu viện dẫn, bao gồm các công bố, bằng sáng chế, và tài liệu sáng chế được kết hợp vào đây bằng cách viện dẫn, như là được kết hợp riêng rẽ bằng cách tham chiếu. Bản mô tả đề xuất tham chiếu đến các phương án và các kỹ thuật khác nhau. Tuy nhiên, cần hiểu rằng nhiều phương án và cải biến khác có thể được thực hiện mà vẫn thuộc tinh thần và phạm vi của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

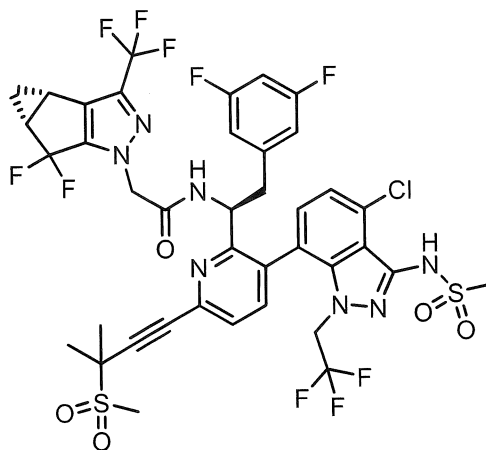
1. Hợp chất có công thức (Ia):



(Ia)

hoặc muối được dụng của nó.

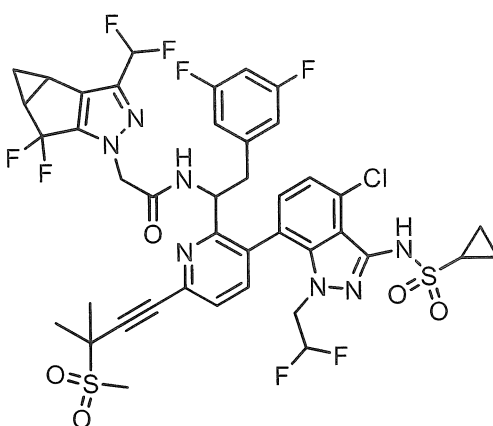
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (Ib)



(Ib)

hoặc muối được dụng của nó.

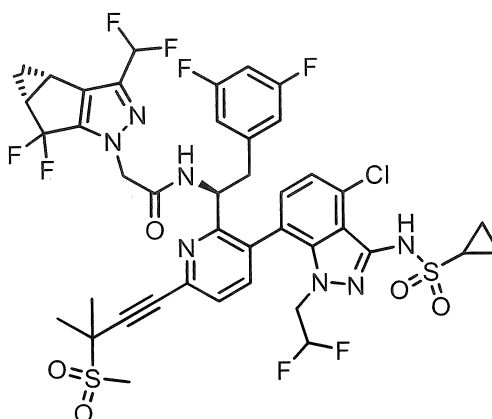
3. Hợp chất có công thức (IIa):



(IIa)

hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó hợp chất này là hợp chất có công thức (IIb):



(IIb)

hoặc muối được dụng của nó.

5. Dược phẩm chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-4, hoặc muối được dụng của nó, và tá dược được dụng,

dược phẩm này tùy ý còn chứa một, hai, ba hoặc bốn chất trị liệu khác, tùy ý trong đó chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm các dược chất phối hợp dùng cho HIV, các dược chất khác để điều trị HIV, chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit hoặc phi nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit hoặc nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế HIV integraza vị trí không xúc tác (hoặc dị lập thể), chất ức chế sự đi vào của HIV, chất ức chế sự trưởng thành của HIV, chất đảo ngược giai đoạn tiềm ẩn, hợp chất hướng đích vô

capsit của HIV, các chất trị liệu trên cơ sở miễn dịch, chất ức chế phosphatidylinositol 3-kinaza (PI3K), kháng thể HIV, kháng thể đặc hiệu kép và protein trị liệu “tương tự kháng thể”, chất ức chế protein gian bào HIV p17, chất đối kháng IL-13, chất điều biến peptidyl-prolyl cis-trans isomeraza A, chất ức chế protein disulfua isomeraza, chất đối kháng thụ thể C5a bổ trợ, chất ức chế ADN metyltransferaza, chất điều biến gen HIV vif, chất đối kháng dime hóa Vif, chất ức chế yếu tố lây nhiễm virus HIV-1, chất ức chế protein TAT, chất điều biến HIV-1 Nef, chất điều biến Hck tyrosin kinaza, chất ức chế kinaza-3 dòng kết hợp (MLK-3), chất ức chế ghép nối HIV-1, chất ức chế protein Rev, chất đối kháng integrin, chất ức chế nucleoprotein, chất điều biến yếu tố ghép nối, chất điều biến protein 1 chứa miền COMM, chất ức chế HIV ribonucleaza, chất điều biến retrocyclin, chất ức chế CDK-9, chất ức chế nonintegrin 1 năm giữ ICAM-3 hình cây, chất ức chế protein GAG HIV, chất ức chế protein POL HIV, chất điều biến yếu tố bổ trợ H, chất ức chế ubiquitin ligaza, chất ức chế deoxyxytidin kinaza, chất ức chế kinaza phụ thuộc cyclin, chất kích thích proprotein convertaza PC9, chất ức chế ARN helicaza phụ thuộc ATP DDX3X, chất ức chế phức hợp mỗi enzym phiên mã ngược, chất ức chế G6PD và NADH-oxidaza, chất tăng cường được động học, liệu pháp gen HIV, và vắc xin HIV, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng;

tùy ý trong đó chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm hợp chất ức chế HIV proteaza, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV phi nucleotit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleosit, chất ức chế enzym phiên mã ngược HIV nucleotit, chất ức chế HIV integraza, chất ức chế gp41, chất ức chế CXCR4, chất ức chế gp120, chất ức chế CCR5, chất ức chế polyme hóa vỏ capsid, chất tăng cường được động học, và các dược chất khác để điều trị HIV, hoặc tổ hợp bất kỳ của chúng.

6. Dược phẩm theo điểm 5, trong đó:

i) dược phẩm này chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất theo điểm 1 hoặc điểm 2 và trong đó chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm GS-9131, GS-9148, abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide

fumarat, tenofovir alafenamide hemifumarat, 4'-etynyl-2'-deoxyadenosin và bictegravir hoặc muối được dụng của nó,

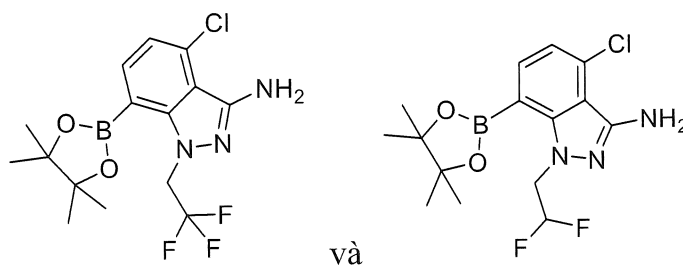
tùy ý trong đó chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide fumarate và tenofovir alafenamide hemifumarat; hoặc

ii) được phẩm này chứa lượng hữu hiệu có tác dụng trị liệu của hợp chất theo điểm 3 hoặc điểm 4 và trong đó chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm GS-9131, GS-9148, 4'-etynyl-2'-deoxyadenosin, bictegravir hoặc muối được dụng của nó, abacavir sulfat, tenofovir, tenofovir disoproxil, tenofovir disoproxil fumarat, tenofovir disoproxil hemifumarat, tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide fumarat và tenofovir alafenamide hemifumarat,

tùy ý trong đó chất trị liệu khác được chọn từ nhóm gồm 4'-etynyl-2'-deoxyadenosin, bictegravir hoặc muối được dụng của nó, tenofovir alafenamide, tenofovir alafenamide fumarat và tenofovir alafenamide hemifumarat.

7. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 5-6, trong đó dược phẩm này là chế phẩm dùng qua đường miệng hoặc chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa, tùy ý trong đó chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa được dùng dưới da hoặc trong cơ cho đối tượng cần sử dụng.

8. Hợp chất được chọn từ nhóm gồm:



9. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này là chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa và chứa:

i) nước muối và tùy ý còn chứa poloxamer, tùy ý trong đó poloxamer này là poloxamer 338 hoặc poloxamer 188, tùy ý trong đó khi poloxamer này là poloxamer 188, nồng

độ của poloxamer 188 trong nước muối là khoảng 1 % đến khoảng 10%, tùy ý khoảng 1 % đến khoảng 3%, tùy ý khoảng 2%; hoặc

ii) N-metyl-2-pyrrolidon, tùy ý trong đó chế phẩm này về cơ bản chứa N-metyl-2-pyrrolidon; hoặc

iii) dimetyl sulfoxit, tùy ý trong đó chế phẩm này về cơ bản chứa dimetyl sulfoxit; hoặc

iv) nước và/hoặc rượu, tùy ý trong đó rượu này là etanol, và/hoặc polyetylen glycol, tùy ý trong đó polyetylen glycol có phân tử lượng trung bình bằng khoảng 200 g/mol, và/hoặc bazơ vô cơ, tùy ý trong đó bazơ vô cơ này là natri hydroxit.

10. Dược phẩm theo điểm 7 hoặc điểm 9 trường hợp iv), trong đó dược phẩm này là chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa và chứa khoảng 5% đến khoảng 20% etanol, khoảng 5% đến khoảng 20% nước, và khoảng 60% đến khoảng 90% polyetylen glycol 200;

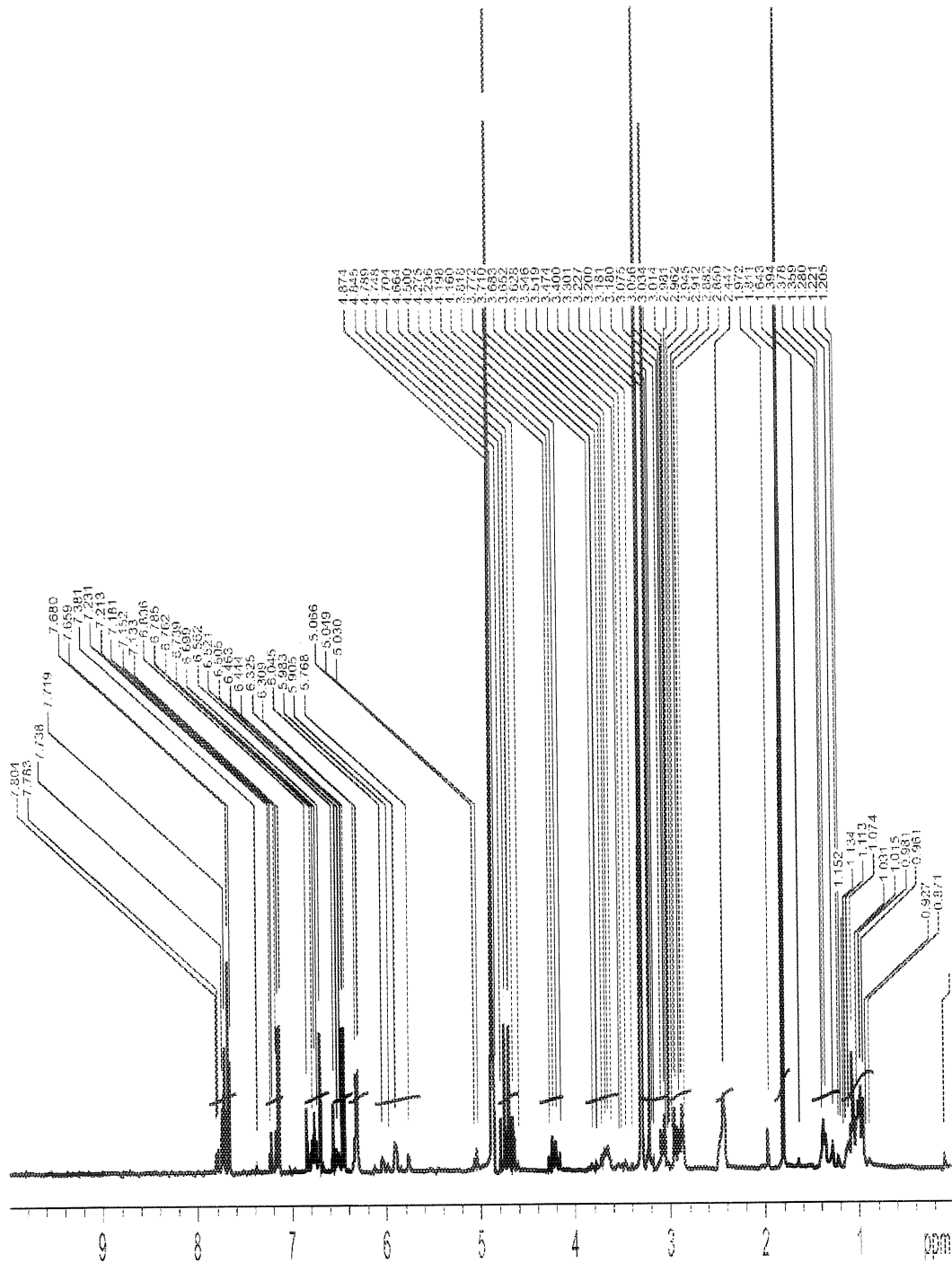
tùy ý chứa khoảng 10% đến khoảng 15% etanol, khoảng 10% đến khoảng 15% nước, và khoảng 70% đến khoảng 80% polyetylen glycol 200;

tùy ý chứa khoảng 10% etanol, khoảng 12% nước, và khoảng 78% polyetylen glycol 200.

11. Dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm 7, 9 và 10, trong đó hợp chất có mặt ở dạng muối natri.

FIG. 1

2/13

**FIG. 2**

3/13

Profin PK của hợp chất 38 sau khi tiêm liều đơn SC cho chuột cống

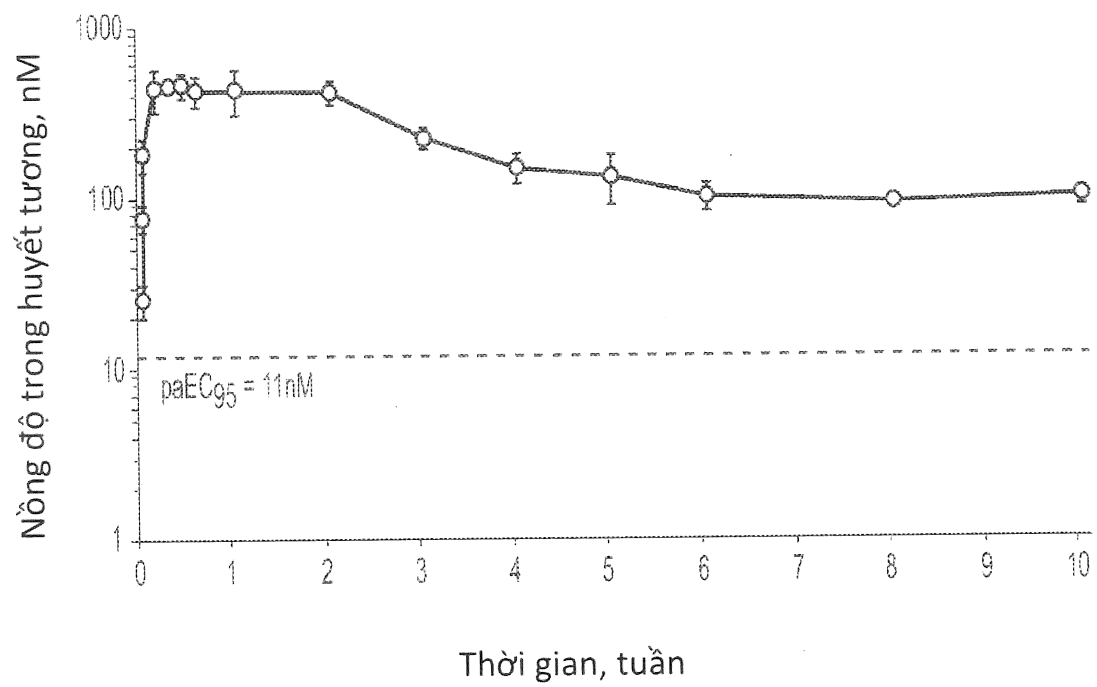
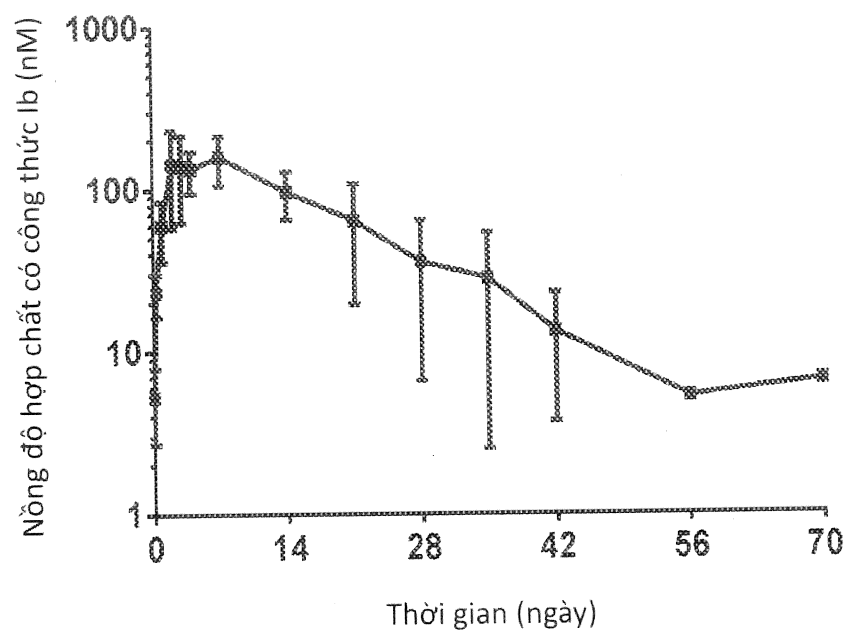


FIG. 3

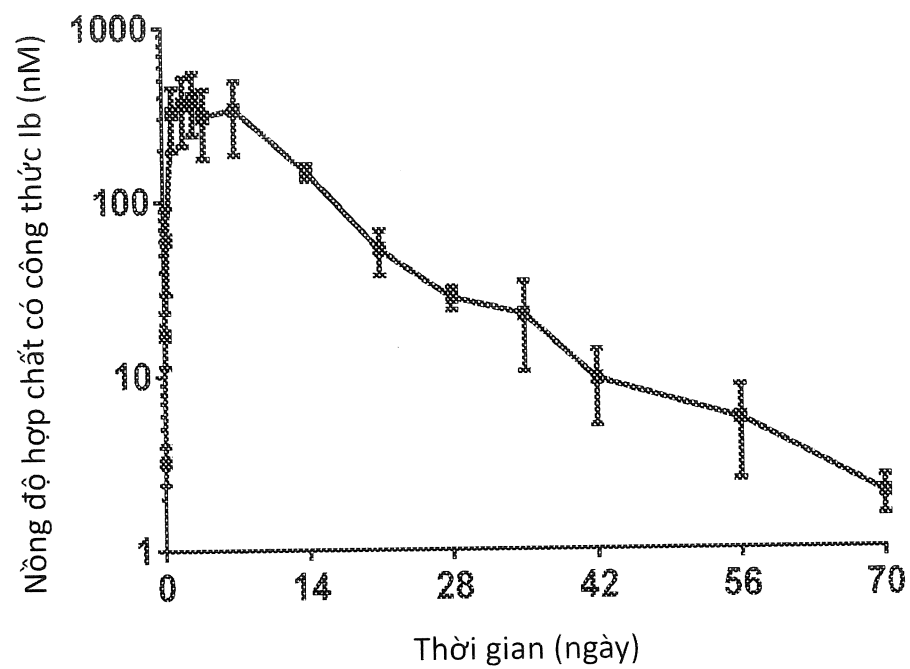
4/13

Nồng độ theo thời gian của 200 mg/mL hợp chất có công thức Ib ở dạng axit tự do được tạo hỗn dịch trong 2% Poloxamer 188 trong dung dịch nước muối sau khi cho chó dùng liều dưới da ở 6mg/kg

**FIG. 4**

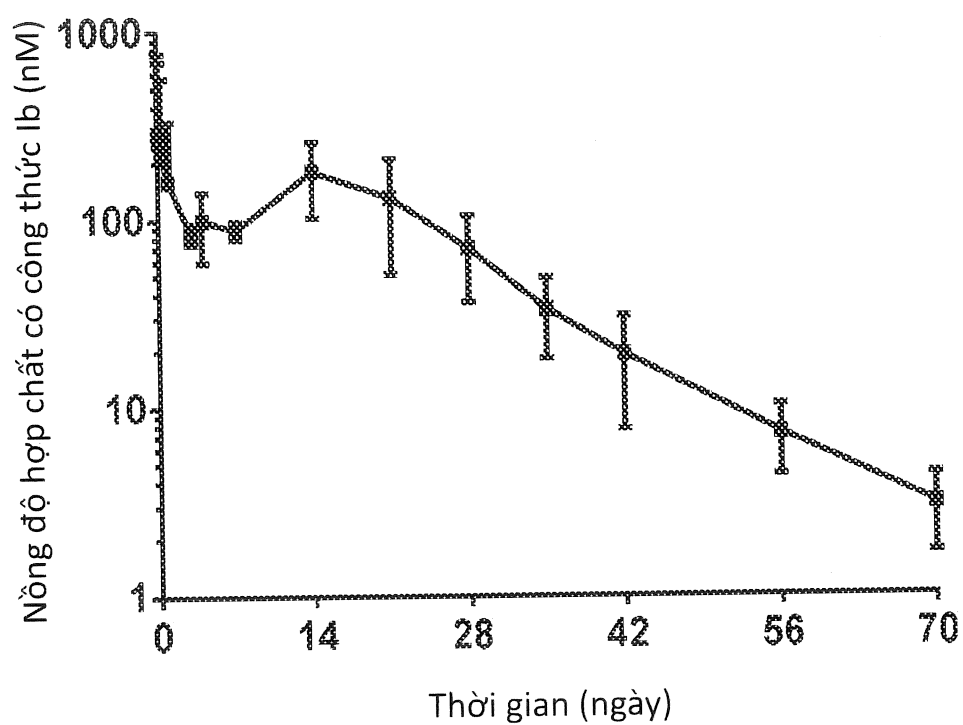
5/13

Nồng độ theo thời gian của 100 mg/mL hợp chất có công thức Ib ở dạng axit tự do được tạo hỗn dịch trong 2% Poloxamer 188 trong dung dịch nước muối sau khi cho chó dùng liều dưới da ở 6mg/kg

**FIG. 5**

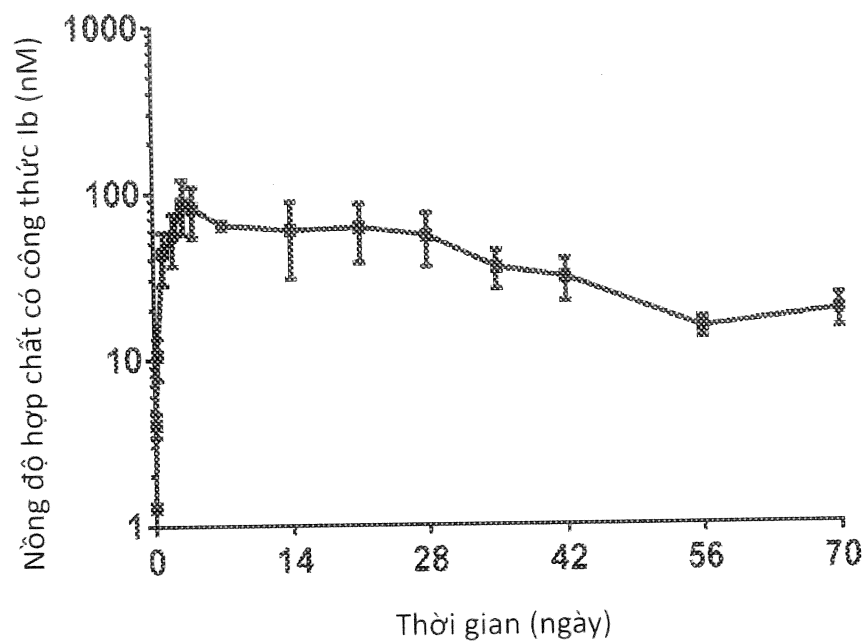
6/13

Nồng độ theo thời gian của 200 mg/mL hợp chất có công thức Ib ở dạng muối natri được tạo hỗn dịch trong 2% Poloxamer 188 trong dung dịch nước muối sau khi cho chó dùng dưới da ở 6mg/kg

**FIG. 6**

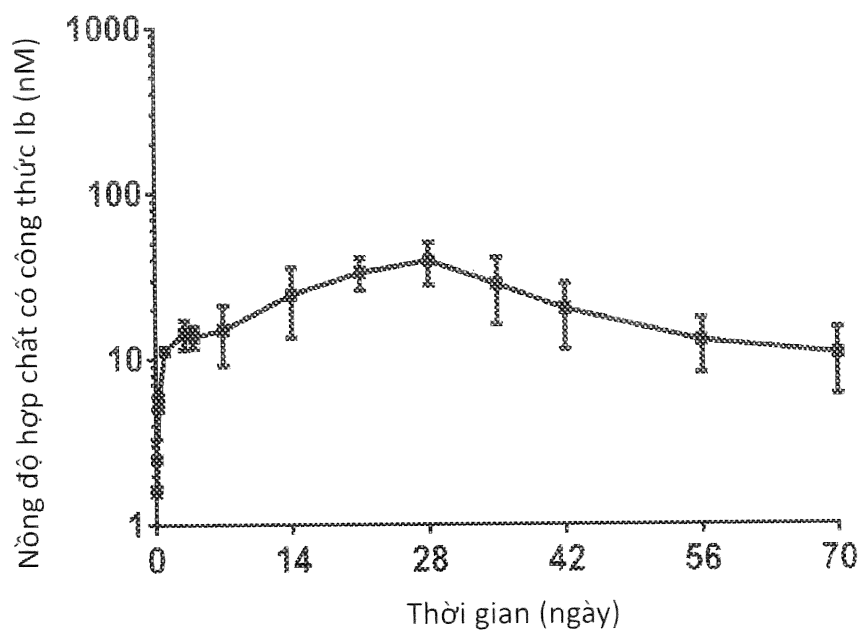
7/13

Nồng độ theo thời gian của 100 mg/mL hợp chất có công thức Ib ở dạng axit tự do được hòa tan trong NMP sau khi cho chó dùng liều dưới da ở 6mg/kg

**FIG. 7**

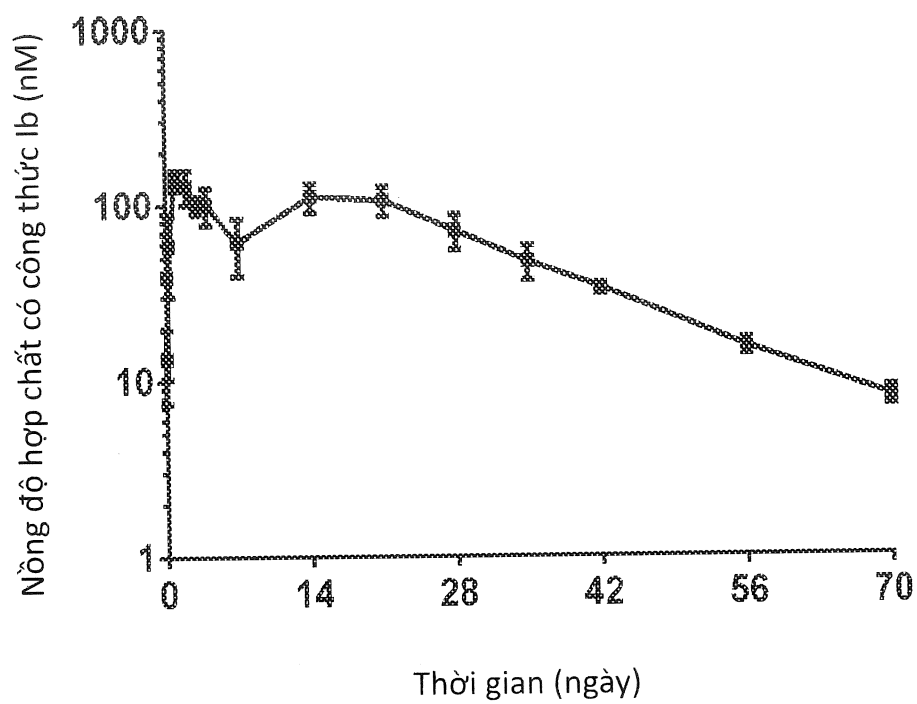
8/13

Nồng độ theo thời gian của 200 mg/mL hợp chất có công thức Ib ở dạng axit tự do được hòa tan trong NMP sau khi cho chó dùng liều dưới da ở 6 mg/kg

**FIG. 8**

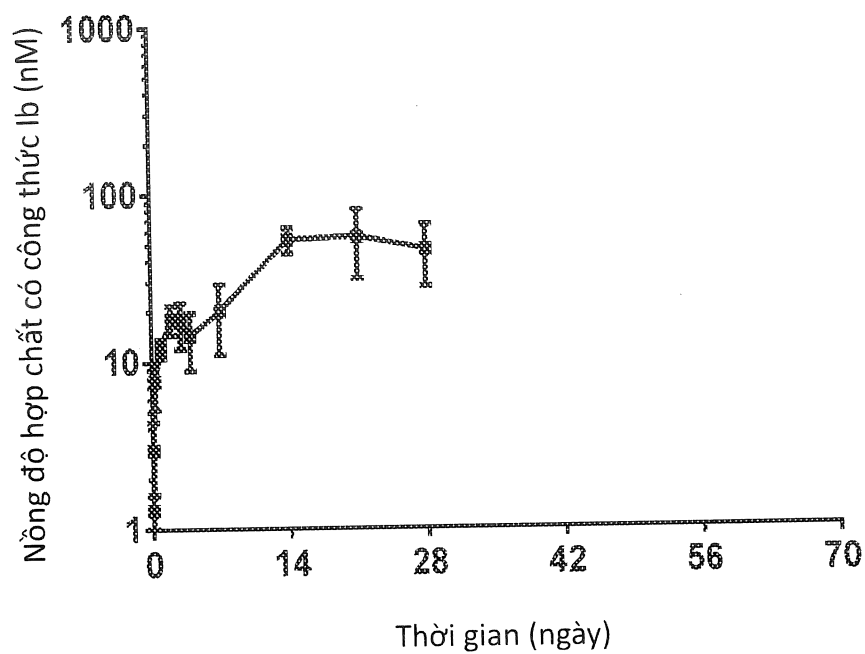
9/13

Nồng độ theo thời gian của 200 mg/mL hợp chất có công thức Ib ở dạng muối natri được hòa tan trong NMP sau khi cho chó dùng liều dưới da ở 6 mg/kg

**FIG. 9**

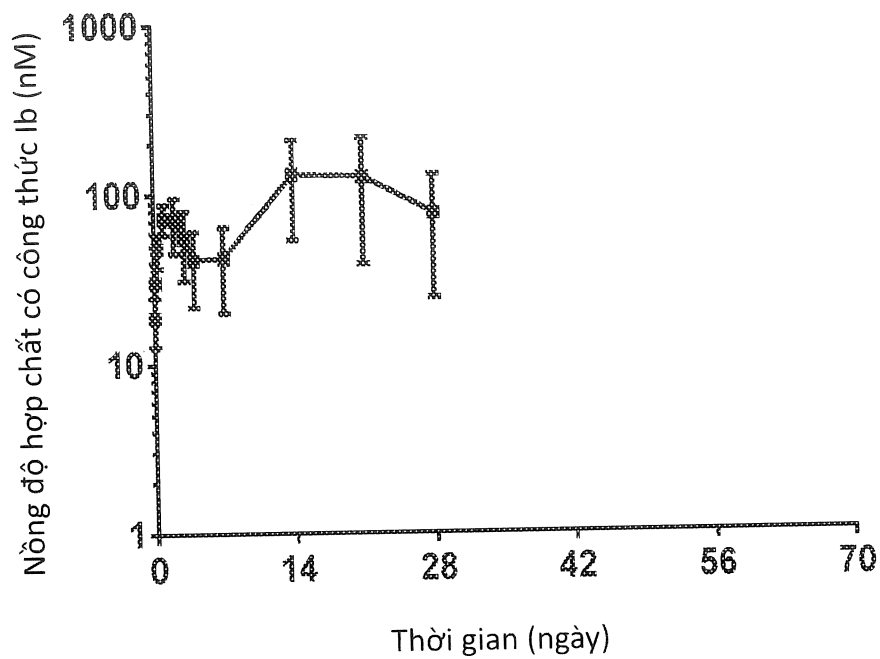
10/13

Nồng độ theo thời gian của 200 mg/mL hợp chất có công thức Ib ở dạng axit tự do được hòa tan trong 10% etanol, 12% nước và 78% PEG 200 sau khi cho chó dùng liều dưới da ở 6 mg/kg

**FIG. 10**

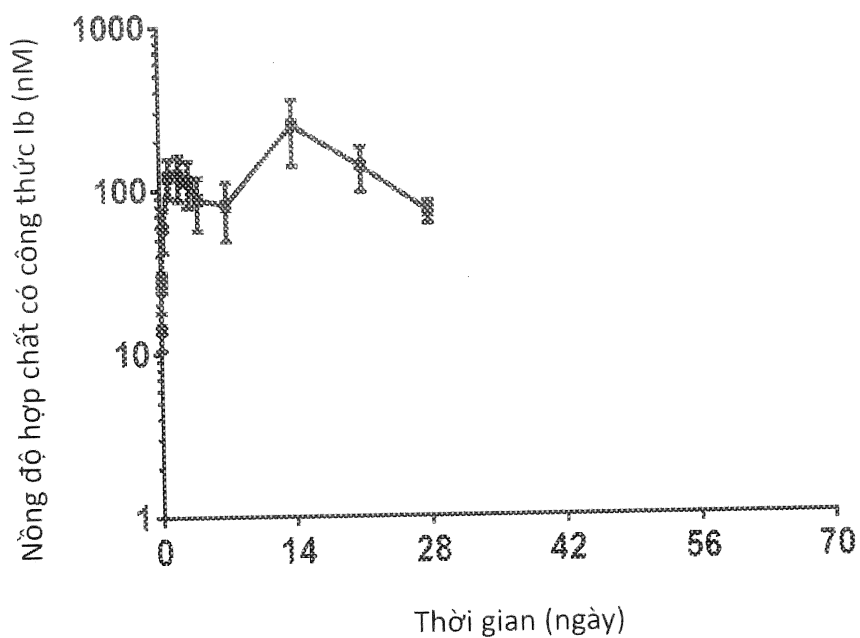
11/13

Nồng độ theo thời gian của 200mg/mL hợp chất có công thức Ib được hòa tan trong 10% etanol, 12% nước, và 77% PEG 200 với 1,2 mol đương lượng natri hydroxit sau khi cho chó dùng liều dưới da ở 6 mg/kg

**FIG. 11**

12/13

Nồng độ theo thời gian của 200 mg/mL hợp chất có công thức Ib được hòa tan trong 10% etanol, 13% nước, và 77% glycofurol với 1,2 mol đương lượng NaOH sau khi cho chó dùng liều dưới da ở 6mg/kg

**FIG. 12**

13/13

Nồng độ theo thời gian của liều cố định dùng qua đường miệng của hợp chất có công thức Ib ở dạng axit tự do được hòa tan trong 10% etanol, 20% vitamin E TPGS, 70% Miglyol 812 sau khi cho chó dùng qua đường miệng

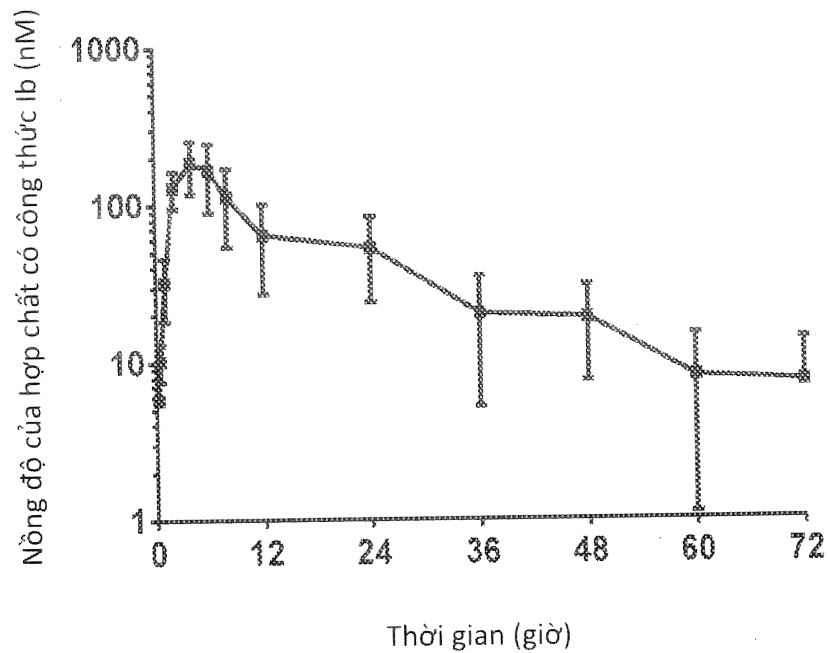


FIG. 13