

(11) 108309 A

**7(51) C 07 D 413/12,
493/04, 417/12,
263/58, 498/04,
513/04, 413/14,
491/04, 417/14
A 61 K 31/423**

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

Приоритетни данни

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 31.12.2004

(45) Отпечатано на

(46) Публикувано в бюлетин №
на

(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(72) Изобретател(и):
Dominique Louis Surleraux, Machelen
Sandrine Marie Vendeville, Bruxelles
Wim Gaston Verschueren, Berchem
Marie-Pierre T. De Bethune, Everberg
Herman Augustinus De Kock, Arendonk
Abdellah Tahri, Heverlee (BE)

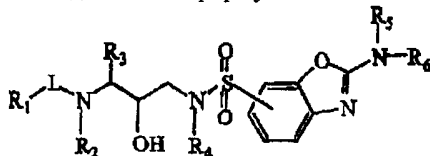
**(74) Представител по индустриална
собственост:
Георги Цветанов Перев, 1124 София,
ул. "Леонардо да Винчи" 3**

(86) № и дата на РСТ заявка:
РСТ/ЕР2002/005212, 10.05.2002

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO2002/092595, 21.11.2002

(54) ШИРОКОСПЕКТЪРНИ 2-АМИНО-БЕНЗОКСАЗОЛ-СУЛФОНАМИДНИ ИНХИБИТОРИ НА HIV-ПРОТЕАЗИ

(57) Изобретението се отнася до съединения с формула



до техни N-оксиди, соли, стереоизомерни форми, рацемични смеси, продрози, естери или метаболити, в която формула R_1 и R_8 независимо са H, евентуално заместен C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, C_{3-7} циклоалкил, арил, Het^1 , Het^2 ; R_1 може също да бъде радикал с формула $(R_{11a}R_{11b})NC(R_{10a}R_{10b})CR_9$; t има стойност 0, 1 или 2; R_2 е H или C_{1-6} алкил; L е $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NR_8-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, $-NR_8-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-O-S(=O)_2-$, $-NR_8-S(=O)_2$; R_3 е C_{1-6} алкил, арил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, или арил- C_{1-4} алкил; R_4 е H, C_{1-4} алкил- $OC(=O)-$, карбоксил, амино- $C(=O)-$, моно- или ди- $(C_{1-4}$ алкил)амино- $C(=O)-$, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкил или евентуално заместен C_{1-6} алкил; R_5 и R_6 са H или C_{1-6} алкил. Изобретението се отнася също до тяхното използване като широко-спектърни инхибитори на HIV-протеази, до методи за получаването им и до фармацевтични състави и диагностични набори, които ги съдържат, както и до комбинациите им с друго антиретровирусно средство и до използването им в анализи като референтни съединения или реактиви.

30 претензии

BG 108309 A

2654/03-ГП

ШИРОКОСПЕКТЪРНИ 2-АМИНО-БЕНЗОКСАЗОЛ-СУЛФОНАМИДНИ ИНХИБИТОРИ НА HIV-ПРОТЕАЗИ

Област на техниката

Настоящото изобретение се отнася до 2-амино-бензоксазолови сулфонамиди, тяхното използване като инхибитори на аспартатни протеази, в частност като широкоспектрни инхибитори на HIV-протеази, до методи за тяхното получаване, както и до фармацевтични състави и диагностични набори, които ги съдържат. Настоящото изобретение се отнася също до комбинации от настоящите 2-амино-бензоксазолови сулфонамиди с друго анти-ретровирусно средство. То се отнася също до тяхното използване в анализи като референтни съединения или реактиви.

Предшестващо състояние на техниката

Вирусът, предизвикващ синдрома на придобитата имунна недостатъчност (СПИН) е известен с различни имена, включително Т-лимфоцитен вирус III (HTLV-III) или вирус, свързан с лимфаденопатия (LAV), или СПИН-свързан вирус (ARV), или вирус на човешкия имунен дефицит (HIV). Досега са идентифицирани две различни семейства, т.е. HIV-1 и HIV-2. Оттук нататък, HIV ще бъде използван за генерично обозначаване на тези вируси.

Един от критичните пътища в жизнения цикъл на ретровирусите е узряването на полипротеинните прекурсори от аспартатна протеаза. Например, при HIV-вируса *gag-pol*-протеинът се разцепва от HIV-протеаза.

Правилното съзряване на прекурсорните полипротеини от аспартатната протеаза е необходимо за събирането на инфекциозните вириони, поради което аспартатната протеаза е атрактивна мишена за антивирусната терапия. В частност, HIV-протеазата е атрактивна мишена при лечението на HIV.

HIV-протеазните инхибитори (PIs) често се прилагат при пациенти със СПИН в комбинация с други анти-HIV-съединения, като например нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs), не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs), нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NtRTIs) или други протеазни инхибитори. Въпреки факта, че тези анти-ретровирусни средства са много полезни, те имат общо ограничение, а именно, че прицелните ензими в HIV-вируса са способни да мутират по такъв начин, че известните лекарства стават по-малко ефективни или дори неефективни срещу тези мутирали HIV-вируси. Или, с други думи, HIV-вирусът създава една винаги увеличаваща се резистентност спрямо наличните лекарства.

Резистентността на ретровирусите и в частност на HIV-вируса спрямо инхибитори е основната причина за неефективността на лечението. Например, половината от пациентите с комбинирана анти-HIV-терапия не се повлияват напълно от лечението, основно поради резистентност на вируса към едно или повече от използваните средства. Нещо повече, установено е, че резистентният вирус се прехвърля върху новоинфектирани индивиди, което води до значително ограничени терапевтични възможности за тези нови за лечението пациенти. Поради това, в областта има нужда от нови съединения в ретровирусното лечение, особено - в лечението на СПИН. Нуждата в областта е особено остра за

съединения, които са активни не само срещу дивия тип HIV-вирус, но и срещу все повече увеличаващите се резистентни HIV-вируси.

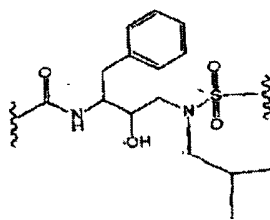
Познатите антиретровирусни средства, често прилагани в комбиниран терапевтичен режим, могат да причинят резистентност, както бе посочено по-горе. Това често може да накара лекаря да повиши плазмените нива на активните лекарства с цел да запази ефективността на антиретровирусните средства срещу мутиралите HIV-вируси. Последствие от това е твърде нежеланото увеличаване на количеството хапчета. Повишените плазмени нива също водят до увеличен риск от несъдействие към предписаната терапия. Следователно, важно е не само да има съединения с активност спрямо широка област от HIV-мутанти, а също да има малка или никаква разлика в съотношението между активността срещу мутирал HIV-вирус и активността срещу дивия тип HIV-вирус (определяно също като кратна резистентност или FR) при широка област от мутирали HIV-щамове. Така пациентът може да остане на същия лечебен режим за дълъг период от време, тъй като ще се увеличи шансът мутантен HIV-вирус да бъде чувствителен към активните съставки.

Откриването на съединения с висока потентност срещу дивия тип и множеството мутанти също е от значение, тъй като обременяването с хапчета може да бъде намалено, ако се поддържат терапевтичните нива до минимум. Един начин за намаляване на това натоварване е откриването на анти-HIV-съединения с добра бионаличност, т.е. благоприятен фармакокинетичен и метаболитен профил, така че дневната доза да бъде намалена до минимум, а оттам и броя на хапчетата, които трябва да бъдат приети.

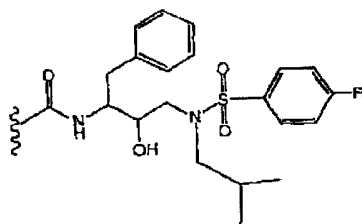
Друга важна характеристика на добрите анти-HIV-съединения е, че свързването на инхибитора към плазмените протеини има малък или дори няма никакъв ефект върху неговата потентност.

Следователно, има голяма медицинска нужда от протеазни инхибитори, способни да се борят с широк спектър от мутанти на HIV-вируса с малка разлика в кратната резистентност, които имат добра бионаличност и малко или никакво влияние върху потентността им от свързването с плазмените протеини.

Досега, налични на пазара или разработени са няколко протеазни инхибитора. Една особена сърцевинна структура (нарисувана по-долу) е разкрита в няколко от позоваванията, като например WO 95/06030, WO 96/22287, WO 96/28418, WO 96/28463, WO 96/28464, WO 96/28465 и WO 97/18205. Съединенията, разкрити там, са описани като ретровирусни протеазни инхибитори.

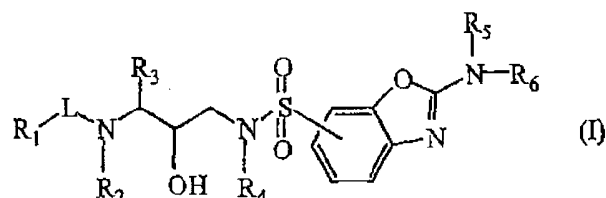


WO 99/67254 разкрива 4-заместени-фенилови сулфонамиди, способни да инхибират ретровирусни протеази, резистентни към множество лекарства ("multidrug resistant").



Изненадващо е установено, че 2-амино-бензоксазоловите сулфонамиди от настоящото изобретение имат благоприятен фармакологичен и фармакокинетичен профил. Те не само са активни срещу дивия тип HIV-вирус, но показват и широкоспектърна активност срещу различни мутирани HIV-вируси с резистентност спрямо познатите протеазни инхибитори.

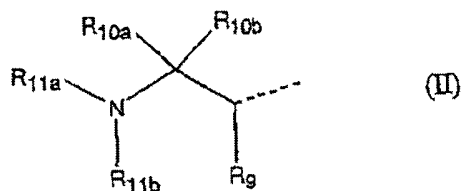
Настоящото изобретение се отнася до 2-амино-бензоксазолови протеазни инхибитори с формулата



и техните *N*-оксиди, соли, стереоизомерни форми, рацемични смеси, продроги, естери и метаболити, където

R_1 и R_6 независимо представляват водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, арил C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-6} алкил, арил, Het¹, Het¹ C_{1-6} алкил, Het², Het² C_{1-6} алкил;

R_1 може също да бъде радикал с формулата



където R_9 , R_{10a} и R_{10b} независимо представляват водород,

C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди-(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-4} алкил, евентуално заместен с арил, Het¹, Het²,

C_{3-7} циклоалкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, аминосулфонил, C_{1-4} алкилS(O)_t, хидрокси-, циано-, халоген или amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са независимо избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} алкил и Het² C_{1-4} алкил; като R₉, R_{10a} и въглеродните атоми, към които те са свързани, могат също да образуват C_{3-7} циклоалкилов радикал; когато L е -O- C_{1-6} алкандиил-C(=O)- или -NR₈- C_{1-6} алкандиил-C(=O)-, тогава R₉ може също да бъде оксо-;

R_{11a} е водород, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, арил, аминокарбонил, евентуално моно- или двойно заместен, amino- C_{1-4} алкилкарбонилокси-, евентуално моно- или двойно заместен, C_{1-4} алкилоксикарбонил, арилоксикарбонил, Het¹оксикарбонил, Het²оксикарбонил, арилоксикарбонил C_{1-4} алкил, арил C_{1-4} алкилоксикарбонил, C_{1-4} алкилкарбонил, C_{3-7} циклоалкилкарбонил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкилоксикарбонил, C_{3-7} циклоалкилкарбонилокси-, карбоксил C_{1-4} алкил-карбонилокси-, C_{1-4} алкилкарбонилокси-, арил C_{1-4} алкилкарбонилокси-, арилкарбонилокси-, арилоксикарбонилокси-, Het¹карбонил, Het¹карбонилокси-, Het¹ C_{1-4} алкилоксикарбонил, Het²карбонилокси-, Het² C_{1-4} алкилкарбонилокси-, Het² C_{1-4} алкилоксикарбонилокси- или C_{1-4} алкил, евентуално заместен с арил, арилокси-, Het², халоген или хидрокси-; където заместителите при amino-групите независимо са избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} алкил и Het² C_{1-4} алкил;

R_{11b} е водород, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, арил, Het¹, Het² или C_{1-4} алкил, евентуално заместен с халоген, хидрокси-,

- C_{1-4} алкил $S(=O)_t$, арил, C_{3-7} циклоалкил, Het^1 , Het^2 , amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са независимо избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} алкил и Het^2C_{1-4} алкил; като R_{11b} може да бъде свързан към остатъка от молекулата чрез сулфонилна група;
- всеки път и независимо t е нула, 1 или 2;
- R_2 е водород или C_{1-6} алкил;
- L е $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NR_8-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, $-NR_8-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-O-S(=O)_2-$, $-NR_8-S(=O)_2$, като или $C(=O)$ групата или $S(=O)_2$ групата е свързана към NR_2 -радикала; като C_{1-6} алкандиловият радикал евентуално е заместен със заместител, избран от хидрокси-, арил, Het^1 , Het^2 ;
- R_3 е C_{1-6} алкил, арил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, или арил C_{1-4} алкил;
- R_4 е водород, C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} алкил, евентуално заместен с един или повече заместители, всеки независимо избран от арил, Het^1 , Het^2 , C_{3-7} циклоалкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, аминосулфонил, C_{1-4} алкил $S(=O)_t$, хидрокси-, циано-, халоген и amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са независимо избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} алкил и Het^2C_{1-4} алкил;
- R_5 е водород или C_{1-6} алкил;
- R_6 е водород или C_{1-6} алкил.

Основният азот в настоящите съединения може да бъде кватернизиран с всяко средство, познато на специалистите в областта, включително и например, нисши алкил-халиди, диалкилсулфати, дълговерижни халиди и аралкил-халиди.

Когато терминът "заместен" се използва за определяне на съединенията от формула (I), той трябва да означава, че един или повече водороди при атома, посочен като "заместен", са заместени по избор от посочената група, при условие, че нормалната валентност на посочения атом не се надхвърля и че заместването води до химически стабилно съединение, т.е. съединение, което е достатъчно здраво, за да претърпи изолиране в достатъчна степен на чистота от реакционната смес и при образуване на терапевтично средство.

Според употребата тук, терминът "хало-" или "халоген" като група или част от група е генеричен за флуоро-, хлоро-, бромо- или йодо-.

Терминът "C₁₋₄алкил" като група или част от група дефинира право- или разклонено-верижни наситени въглеводородни радикали с 1 до 4 въглеродни атома, като например метил, етил, пропил, бутил и 2-метилпропил.

Терминът "C₁₋₆алкил" като група или част от група дефинира право- или разклонено-верижни наситени въглеводородни радикали с 1 до 6 въглеродни атома като групите, дефинирани за C₁₋₄алкил и пентил, хексил, 2-метилбутил, 3-метилпентил и подобни.

Терминът "C₁₋₆алкандиил" като група или част от група дефинира двувалентни право- или разклонено-верижни наситени въглеводородни

радикали с 1 до 6 въглеродни атома, като например метилен, етан-1,2-диил, пропан-1,3-диил, пропан-1,2-диил, бутан-1,4-диил, пентан-1,5-диил, хексан-1,6-диил, 2-метилбутан-1,4-диил, 3-метилпентан-1,5-диил и подобни.

Терминът " C_{2-6} алкенил" като група или част от група дефинира право- или разклоненоверижни въглеводородни радикали с 2 до 6 въглеродни атома, съдържащи поне една двойна връзка, като например етенил, пропенил, бутенил, пентенил, хексенил и други.

Терминът " C_{2-6} алкинил" като група или част от група дефинира право- или разклоненоверижни въглеводородни радикали с 2 до 6 въглеродни атома, съдържащи поне една тройна връзка, като например етинил, пропинил, бутинил, пентинил, хексинил и подобни.

Терминът " C_{3-7} циклоалкил" като група или част от група е генеричен за циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклохексил или циклохептил.

Терминът "арил" като група или част от група включва фенил и нафтил, като и двата могат евентуално да са заместени с един или повече заместители, избрани от C_{1-6} алкил, евентуално моно- или двойно заместен аминок- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси-, халоген, хидрокси-, евентуално моно- или двойно заместен аминок-, нитро-, циано-, хало- C_{1-6} алкил, карбоксил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{3-7} циклоалкил, Het^1 , евентуално моно- или двойно заместен аминокарбонил, метилтио- и метилсулфонил и фенил, евентуално заместен с един или повече заместители, всеки независимо избран от C_{1-6} алкил, евентуално моно- или двойно заместен аминок- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси-, халоген, хидрокси-, евентуално моно- или двойно заместен аминок-, нитро-, циано-, хало- C_{1-6} алкил, карбоксил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{3-7} циклоалкил, Het^1 , евентуално моно- или двойно заместен

аминокарбонил, метилтио- и метилсулфонил; като евентуалните заместители при amino-функцията са независимо избрани от C_{1-6} алкил, евентуално моно- или двойно заместен amino- C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкокси-A-, Het¹-A-, Het¹ C_{1-6} алкил, Het¹ C_{1-6} алкил-A-, Het¹окси-A-, Het¹окси C_{1-4} алкил-A-, фенил-A-, фенил-окси-A-, фенилокси C_{1-4} алкил-A-, фенил C_{1-6} алкил-A-, C_{1-6} алкилоксикарбониламино-A-, amino-A-, amino- C_{1-6} алкил и amino C_{1-6} алкил-A-, като всяка от amino-групите може евентуално да бъде моно- или, където е възможно - двойно заместена с C_{1-4} алкил, и където A е дефинирана като C_{1-6} алкандиил, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)₂-, C_{1-6} алкандиил-C(=O)-, C_{1-6} алкандиил-C(=S)- или C_{1-6} алкандиил-S(=O)₂-, като мястото на свързване на A към остатъка от молекулата е C_{1-6} алкандиоловата група в тези радикали, които съдържат такава група.

Една интересна подгрупа в дефиницията на "арил" като група или част от група включва фенил и нафтил, като и двата могат да бъдат евентуално заместени с един или повече заместители, независимо избрани от C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси-, халоген, хидрокси-, евентуално моно- или двойно заместен amino-, нитро-, циано-, хало- C_{1-6} алкил, карбоксил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{3-7} циклоалкил, Het¹, евентуално моно- или двойно заместен аминокарбонил, метилтио-, метилсулфонил, и фенил, заместен евентуално с един или повече заместители, избрани от C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси-, халоген, хидрокси, евентуално моно- или двойно заместен amino-, нитро-, циано-, хало- C_{1-6} алкил, карбоксил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{3-7} циклоалкил, Het¹, евентуално моно- или двойно заместен аминокарбонил, метилтио- и метилсулфонил; като евентуалните заместители при всяка amino-функция са независимо избрани от C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси-A-, Het¹-A-, Het¹ C_{1-6} алкил, Het¹ C_{1-6} алкил-A-, Het¹окси-A-, Het¹окси- C_{1-4} алкил-A-, фенил-A-, фенилокси-A-, фенилокси C_{1-4} алкил-A-, фенил C_{1-6} алкил-A-, C_{1-6} алкилоксикарбониламино-A-, amino-A-, amino C_{1-6}

алкил и аминок₁₋₆алкил-А-, като всяка от аминок-групите може да бъде евентуално моно- или където е възможно, двойно заместена с С₁₋₄алкил, и където А е според горното определение.

Терминът "хало-С₁₋₆алкил" като група или част от група се дефинира като С₁₋₆алкил, заместен с един или повече халогенни атоми, предпочитано хлорни или флуорни атоми, по-предпочитано флуорни атоми. Предпочитаните хало-С₁₋₆алкилови групи включват, например, трифлуорометил и дифлуорометил.

Терминът "хидрокси-С₁₋₆алкил" като група или част от група се дефинира като С₁₋₆алкил, заместен с една или повече хидроксилни групи.

Терминът "Het¹" като група или част от група се дефинира като наситен или частично ненаситен моноциклен, бициклен или трициклен хетероцикъл, предпочитано с 3 до 14 члена в пръстена, по-предпочитано с 5 до 10 члена в пръстена и най-предпочитано с 5 до 8 члена в пръстена, който съдържа един или повече хетероатомни членове на пръстена, избрани независимо от азот, кислород или сяра, и който евентуално е заместен при един или повече въглеродни атома с С₁₋₆алкил, евентуално моно- или двойно заместен аминок₁₋₆алкил, С₁₋₆ алкилокси-, халоген, хидрокси-, оксо-, евентуално моно- или двойно заместен аминок-, нитро-, циано-, халоС₁₋₆ алкил, карбоксил, С₁₋₆алкоксикарбонил, С₃₋₇циклоалкил, евентуално моно- или двойно заместен аминокарбонил, метилтио-, метилсулфонил, арил и наситен или частично ненаситен моноциклен, бициклен или трициклен хетероцикъл, съдържащ 3 до 14 члена в пръстена, който съдържа един или повече хетероатомни членове на пръстена, всеки независимо избран от азот, кислород или сяра, където евентуалните заместители при аминок-функцията независимо са избрани от С₁₋₆алкил,

евентуално моно- или двойно заместен аминок₁₋₆ алкил, С₁₋₆алкилокси-А-, Het²-А-, Het²С₁₋₆алкил, Het²С₁₋₆алкил-А, Het²окси-А-, Het²оксиС₁₋₄алкил-А-, арил-А-, арилокси-А-, арилоксиС₁₋₄алкил-А-, арилС₁₋₆алкил-А-, С₁₋₆алкилоксикарбониламино-А-, амино-А-, аминок₁₋₆алкил и аминок₁₋₆алкил-А-, като всяка от амино-групите може евентуално да бъде моно-, или където е възможно, двойно заместена с С₁₋₄алкил, като А е според горното определение.

Една интересна подгрупа в дефиницията на "Het¹" като група или част от група се определя като наситен или частично ненаситен моноциклен, бициклен или трициклен хетероцикъл, предпочитано с 3 до 12 члена на пръстена, по-предпочитано с 5 до 10 члена в пръстена и най-предпочитано с 5 до 8 члена в пръстена, който съдържа един или повече хетероатомни членове на пръстена, избрани от азот, кислород или сяра, и който евентуално е заместен при един или повече въглеродни атоми с С₁₋₆алкил, С₁₋₆алкилокси-, халоген, хидрокси-, оксо-, евентуално моно- или двойно заместен амино-, нитро-, циано-, халоС₁₋₆алкил, карбоксил, С₁₋₆алкоксикарбонил, С₃₋₇циклоалкил, евентуално моно- или двойно заместен аминокарбонил, метилтио-, метилсулфонил, арил и наситен или частично ненаситен моноциклен, бициклен или трициклен хетероцикъл с 3 до 12 члена в пръстена, който съдържа който съдържа един или повече хетероатомни членове в пръстена, всеки независимо избран от азот, кислород или сяра, където евентуалните заместители при аминок-функцията независимо са избрани от С₁₋₆алкил, С₁₋₆алкокси-А-, Het²-А-, Het²С₁₋₆алкил, Het²С₁₋₆алкил-А-, Het²окси-А-, Het²оксиС₁₋₄ алкил-А-, арил-А-, арилокси-А-, арилоксиС₁₋₄алкил-А-, арилС₁₋₆алкил-А-, С₁₋₆алкилоксикарбониламино-А-, амино-А-, аминок₁₋₆алкил и аминок₁₋₆алкил-А-, като всяка от амино-групите може евентуално да бъде моно- или където е възможно, двойно заместена с С₁₋₄алкил, и където А е според горното определение.

Терминът "Het²" като група или част от група се дефинира като ароматен моноциклен, бициклен или трициклен хетероцикъл, съдържащ предпочитано 3 до 14 члена в пръстена, по-предпочитано 5 до 10 члена в пръстена и още по-предпочитано 5 до 6 члена в пръстена, който съдържа един или повече хетероатомни членове на пръстена, независимо избрани от азот, кислород или сяра, и който може да бъде заместен при един или повече въглеродни атоми с C₁₋₆алкил, евентуално моно- или двойно заместен аминок₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилокси-, халоген, хидрокси-, евентуално моно- или двойно заместен аминок-, нитро-, циано-, халоC₁₋₆алкил, карбоксил, C₁₋₆алкоксикарбонил, C₃₋₇циклоалкил, евентуално моно- или двойно заместен аминокарбонил, метилтио-, метилсулфонил, арил, Het¹ и ароматен моноциклен, бициклен или трициклен хетероцикъл с 3 до 12 члена в пръстена; като евентуалните заместители при всяка аминок-функция са независимо избрани от C₁₋₆алкил, евентуално моно- или двойно заместен аминок₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилокси-A-, Het¹-A-, Het¹C₁₋₆алкил, Het¹C₁₋₆алкил-A-, Het¹окси-A-, Het¹оксиC₁₋₄алкил-A-, арил-A-, арилокси-A-, арилоксиC₁₋₄алкил-A-, арилC₁₋₆алкил-A-, C₁₋₆алкилоксикарбониламино-A-, аминок-A-, аминок-C₁₋₆алкил и аминок₁₋₆алкил-A-, като всяка от аминок-групите може евентуално да бъде моно- или където е възможно, двойно заместена с C₁₋₄алкил, и където A е според горното определение.

Една интересна подгрупа в дефиницията на "Het²" като група или част от група се дефинира като ароматен моноциклен, бициклен или трициклен хетероцикъл, съдържащ предпочитано 3 до 12 члена в пръстена, по-предпочитано 5 до 10 члена в пръстена и още по-предпочитано 5 до 6 члена в пръстена, който съдържа един или повече хетероатомни членове на пръстена, избрани от азот, кислород или сяра, и който евентуално може да бъде заместен при едни или повече въглеродни атома с C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилокси-, халоген, хидрокси-, евентуално моно- или двойно заместен

амино-, нитро-, циано-, хало C_{1-6} алкил, карбоксил, C_{1-6} алкоксикарбонил, C_{3-7} циклоалкил, евентуално моно- или двойно заместен аминокарбонил, метилтио-, метилсулфонил, арил, Het^1 и ароматен моноциклен, бициклен или трициклен хетероцикъл с 3 до 12 члена в пръстена; като евентуалните заместители при всяка amino-функция са независимо избрани от C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилокси-A-, Het^1 -A-, Het^1C_{1-6} алкил, Het^1C_{1-6} алкил-A-, Het^1 окси-A-, Het^1 окси C_{1-4} алкил-A-, арил-A-, арилокси-A-, арилокси C_{1-4} алкил-A-, арил C_{1-6} алкил-A-, C_{1-6} алкилоксикарбониламино-A-, amino-A-, amino- C_{1-6} алкил и amino C_{1-6} алкил-A-, като всяка от amino-групите може евентуално да бъде моно- или където е възможно, двойно заместена с C_{1-4} алкил, и където A е според горното определение.

Според употребата тук, терминът (=O) образува карбонилов радикал с въглеродния атом, към който е свързан. Терминът (=O) образува сулфоксид със сярата, към която е свързан. Терминът (=O)₂ образува сулфонил със сярата, към която е свързан.

Според употребата тук, терминът (=S) образува тиокарбонилов радикал с въглеродния атом, към който е свързан.

Според употребата тук, терминът "един или повече" отразява възможността на всички налични атоми, където е удачно, да бъдат заместени, предпочитано при един, два или три такива.

Когато всяка променлива (например халоген или C_{1-4} алкил) се среща повече от веднъж, всяко определение за нея е независимо.

Терминът "продрога" при използването му в целия текст означава фармакологично приемливите производни като естери, амиди и фосфати,

които са такива, че полученият при *ин vivo* биотрансформация продукт на производното е активното лекарствено средство според дефиницията на съединенията от формула (I). Позоваването на Goodman и Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, Biotransformation of Drugs", p 13-15), описващи продрогите, е включено тук. Продрогите на съединение от настоящото изобретение се получават чрез модифициране на функционалните групи, налични в съединението, по такъв начин, че модификациите се разцепват или чрез рутинна манипулация или *ин vivo*, до изходното съединение. Продрогите включват съединения от настоящото изобретение, в които хидроксигрупа, например хидроксигрупата при асиметричния въглероден атом, или аминоксигрупа е свързана към някаква група така, че когато продрогата се прилага при пациент, тя се разцепва до отделяне на свободен хидроксил или, съответно, аминоксиградикал.

Типични примери на продроги са описани, например в WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 и WO 99/33792 и са включени тук за позоваване.

Продрогите се характеризират с отлична водоразтворимост, повишена бионаличност и лесно се метаболизират до активните инхибитори *ин vivo*.

За терапевтично приложение солите на съединенията от формула (I) са тези, в които разменният йон е фармацевтично или физиологично приемлив. Въпреки това, солите с фармацевтично неприемлив разменен йон могат също да бъдат използвани, например при получаването или пречистването на фармацевтично приемливо съединение от формула (I). Всички соли, фармацевтично приемливи или не, са включени в обсега на настоящото изобретение.

Фармацевтично приемливите или физиологично поносими добавени солни форми, които съединенията от изобретението могат да образуват, могат да бъдат лесно получени, използвайки съответните киселини, като например неорганични киселини като хидрохалогенните киселини, например солна или бромово киселина; сярна; хемисярна, азотна; фосфорна и други такива киселини; или органични киселини, като например оцетна, аспартова, додецилсярна, хептаноева, хексаноева, никотинова, пропаноева, хидроксиоцетна, млечна, винена, оксалова, малонова, сукцинова, малеинова, фумарова, ябълчна, тартарова, лимонена, метансулфонова, етансулфонова, бензенсулфонова, *p*-толуенсулфонова, цикламова, салицилова, *p*-аминосалицилова, памоева и други подобни киселини.

Обратно, посочените киселинно-добавени соли могат да бъдат превърнати в свободната основна форма чрез третиране с подходяща основа.

Съединенията от формула (I), съдържащи кисел протон, могат също да бъдат превърнати в техните нетоксични метални или киселинно-добавени солни форми чрез третиране с подходящи органични и неорганични основи. Подходящите основни солни форми включват, например, амониевите соли, алкалните и алкалоземните метални соли, например литиевите, натриевите, калиевите, магнезиевите, калциевите соли и подобните, соли с органични киселини, например бензатиновите, *N*-метил-, -*D*-глюкамините, хидрабаминовете соли и солите с аминокиселини, като например аргинин, лизин и други.

Обратно, посочените основно-добавени солни форми могат да бъдат превърнати чрез третиране с подходяща киселина до свободната киселинна форма.

Терминът "соли" включва същи хидратите и солвентно-добавените форми, които съединенията от изобретението могат да образуват. Примери за такива форми са, например, хидрати, алкохолати и подобни.

N-оксидните форми на настоящите съединения включват съединенията от формула (I), където един или няколко азотни атома са оксидирани до т.нар. *N*-оксид.

Настоящите съединения могат да съществуват също в техните тавтомерни форми. Такива форми, въпреки че не са изрично посочени в горната формула, се считат за включени в обхвата на настоящото изобретение.

Терминът стереохимично изомерни форми на съединенията от настоящото изобретение, както е използван тук, означава всички възможни съединения, направени от същите атоми, свързани със същата последователност от връзки, но имащи различни триизмерни структури, които не са взаимозаменяеми, които съединенията от настоящото изобретение могат да притежават. Ако не е споменато или означено по друг начин, химичното обозначаване на съединение включва сместа от всички възможни стереохимични изомерни форми, които посоченото съединение притежава. Посочената смес може да съдържа всички диастереомери и/или енантиомери на основната молекулна структура на посоченото съединение. Всички стереохимично изомерни форми на съединенията от настоящото

изобретение, в чиста форма или в смес една с друга, се приемат за включени в обхвата на настоящото изобретение.

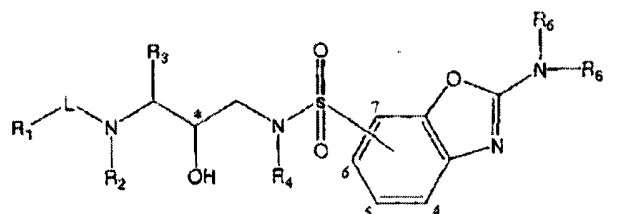
Чисти стереоизомерни форми на съединенията и междинните съединения, упоменати тук, се дефинират като изомери, по същество свободни от други енантиомерни или диастереомерни форми със същата основна молекулна структура на посочените съединения или междинни съединения. В частност, терминът "стереоизомерно чист" се отнася до съединения или междинни съединения със стереоизомерен излишък поне 80% (т.е. минимум 90% от един изомер и максимум 10% от другите възможни изомери) до стереоизомерен излишък от 100% (т.е. 100% от един изомер и никой от другите), особено съединения или междинни съединения със стереоизомерен излишък от 90% до 100%, още по-точно със стереоизомерен излишък от 94% до 100% и най-вече със стереоизомерен излишък от 97% до 100%. Терминът "енантиомерно чист" и "диастереомерно чист" следва да бъде приеман по сходен начин, и по отношение на енантиомерен излишък, съответно, на диастереомерен излишък в сместа, за която става дума.

Чисти стереоизомерни форми на съединенията и междинните съединения от това изобретение могат да бъдат получени чрез прилагане на известни в областта процедури. Например, енантиомерите могат да бъдат разделени един от друг чрез селективна кристализация на техните диастереомерни соли с оптично активни киселини или основи. Такива примери са тартарова киселина, дибензоилтартарова киселина, дитолуоилтартарова киселина и камфосулфонова киселина. Алтернативно, енантиомерите могат да бъдат разделени чрез хроматографски техники, използвайки хирално стабилни фази. Посочените чисти стереохимично-изомерни форми могат също да бъдат получени от съответните чисти

стереохимично-изомерни форми на съответните изходни материали, при условие, че реакцията настъпва стереоспецифично. Предпочитано е, ако е желан специфичен стереоизомер, посоченото съединение да бъде синтезирано чрез стереоспецифични методи на получаване. Тези методи ще използват преимуществено енантиомерно чисти изходни материали.

Диастереомерните рацемати на формула (I) могат да бъдат получени поотделно чрез конвенционални методи. Съответните методи за физично разделяне, които могат да бъдат прилагани, са например селективна кристализация и хроматография, например колонна хроматография.

На специалиста в областта е ясно, че съединенията от формула (I) съдържат поне един симетричен център и следователно могат да съществуват като различни стереоизомерни форми. Този асиметричен център е обозначен като звездичка (*) в долната фигура.



Абсолютната конфигурация на всеки асиметричен център, който може да бъде наличен в съединенията от формула (I), може да бъде обозначен чрез стереохимичните означения R и S, като това R и S обозначаване да съответства на правилата, описани в Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30. Въглеродният атом, маркиран със звездичката (*) предпочитано има R-конфигурация.

За настоящото изобретение се приема, че включва всички изотопи на атоми, явяващи се в настоящите съединения. Изотопите включват тези

атоми, които имат същия атомен брой, но различна атомна маса. Като общи пример и без ограничение, изотопите на водорода включват тритий и деутерий. Изотопите на въглерода включват C-13 и C-14.

При употребата по-надолу терминът "съединения от формула (I)", или "настоящите съединения", или сходен термин следва да включва съединенията от общата формула, техните *N*-оксиди, соли, стереоизомерни форми, рацемични смеси, продроги, естери и метаболити, както и техните кватернизирани азотни аналози.

Интересна група съединения са тези съединения съгласно формула (I), в която:

R_9 , R_{10a} и R_{10b} са, всеки независимо, водород, C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-4} алкил, евентуално заместен с арил, Het^1 , Het^2 , C_{3-7} циклоалкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди-(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, аминосулфонил, C_{1-4} алкилS(O)_{*t*}, хидрокси-, циано-, халоген или amino, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} алкил и Het^2C_{1-4} алкил; като R_9 , R_{10a} и въглеродните атоми, към които те са свързани, могат също да образуват C_{3-7} циклоалкилов радикал;

R_{11b} е водород, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, арил, Het^1 , Het^2 или C_{1-4} алкил, евентуално заместен с халоген, хидрокси-, C_{1-4} алкилS(=O)_{*t*}, арил, C_{3-7} циклоалкил, Het^1 , Het^2 , amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} алкил и Het^2C_{1-4} алкил;

като R_{11b} може да бъде свързан към остатъка от молекулата посредством сулфонилна група;

t е нула, 1 или 2;

L е $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NR_8-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, $-NR_8-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-O-S(=O)_2-$, $-NR_8-S(-O)_2$, като или $C(=O)-$ групата или $S(=O)_2$ -групата е свързана към NR_2 -радикала;

R_4 е водород, C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, или C_{1-6} алкил, евентуално заместен с един или повече заместители, избрани от арил, Het^1 , Het^2 , C_{3-7} циклоалкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди- (C_{1-4} алкил)аминокарбонил, аминосулфонил, C_{1-4} алкил $S(=O)_t$, хидрокси-, циано-, халоген и amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} алкил и Het^2C_{1-4} алкил;

Особена група съединения са тези от формула (I), за която се отнасят едно или повече от следните ограничения:

R_1 е водород, Het^1 , Het^2 , арил, Het^1C_{1-6} алкил, Het^2C_{1-6} алкил, арил C_{1-6} алкил, в частност R_1 е наситен или частично ненаситен моноциклен или бициклен хетероцикъл с 5 до 8 члена на пръстена, който съдържа един или повече хетероатомни членове в пръстена, избрани от азот, кислород или сяра, и който е евентуално заместен, или фенил, евентуално заместен с един или повече заместители;

R_2 е водород;

L е $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, като в частност L е $-O-C(=O)-$ или $-O-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, като във всеки случай $C(=O)-$ групата е свързана към NR_2 -радикала;

- R_3 е арил C_{1-4} алкил, в частност арилметил, по-точно фенилметил;
- R_4 е евентуално заместен C_{1-6} алкил, в частност незаместен C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкил, евентуално заместен с един или повече заместители, избрани от арил, Het^1 , Het^2 , C_{3-7} циклоалкил и amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са избрани от C_{1-4} алкил, арил, Het^1 и Het^2 ;
- R_5 е водород или метил;
- R_6 е водород или метил.

Специална група съединения са тези съединения от формула (I), в който R_1-L е $Het^1-C(=O)-$, Het^2-C_{1-6} алкандиил- $O-C(=O)-$, арил- $O-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$ или арил- $C(=O)-$.

Също специална група съединения са тези съединения от формула (I), в която NR_5R_6 е amino-, монометиламино- или диметиламино-.

От особен интерес са тези съединения от формула (I), в която R_1 е водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, арил C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-6} алкил, арил, Het^1 , Het^1C_{1-6} алкил, Het^2 , Het^2C_{1-6} алкил, и в частност R_1 е водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, арил C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-6} алкил, арил, Het^2 , Het^2C_{1-6} алкил.

Интересна група съединения са тези съединения от формула (I), в която R_1 е водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил, арил C_{1-6} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-6} алкил, арил, Het^1 , Het^2 , арил, Het^1C_{1-6} алкил, Het^2C_{1-6} алкил; като Het^1 е наситен или частично ненаситен моноциклен хетероцикъл с 5 или 6 члена в пръстена, който съдържа един или повече хетероатомни членове на пръстена, избрани от азот, кислород или сяра и който е евентуално заместен при един или повече въглеродни атоми.

Друга интересна група съединения са тези съединения от формула (I), в която L е $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{алкандиил}-\text{C}(=\text{O})-$.

Предпочитана група съединения са тези съединения, при които сулфонамидната група е свързана към бензоксазоловата група на 6-та позиция.

Подходяща група съединения са тези съединения от формула (I), в която R_1 е арил или арил C_{1-6} алкил; в частност ариловият радикал в определението на R_1 е заместен, освен това, с един или повече членове на пръстена, като всеки заместител е независимо избран от C_{1-4} алкил, хидрокси-, халоген-, евентуално моно- или двойно заместен amino-, евентуално моно- или двойно заместен amino C_{1-4} алкил, нитро- и цианоген; предпочитано заместителят е избран от метил, етил, хлор, йод, бром, хидрокси- и цианоген, в частност ариловият радикал съдържа 6 до 12 члена на пръстена, по-точно ариловият радикал в определението на R_1 съдържа 6 члена на пръстена.

Подходяща група съединения са тези съединения от формула (I), в която R_1 е Het^2 или $\text{Het}^2\text{C}_{1-6}$ алкил, като посоченият Het^2 в дефиницията на R_1 съдържа един или повече хетероатоми, всеки независимо избран от азот, кислород и сяра; в частност Het^2 -радикалът в дефиницията на R_1 е заместен, освен това, при един или повече членове на пръстена, всеки независимо избран от C_{1-4} алкил, хидрокси-, халоген-, евентуално моно- или двойно заместен amino- и цианоген; предпочитано заместителят е избран от метил, етил, хлор, йод, бром, хидрокси-, amino- и цианоген.

Друга подходяща група съединения са тези съединения от формула (I), в която R_1 е Het^2 или $\text{Het}^2\text{C}_{1-6}$ алкил, L е $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$

алкандиил- $C(=O)-$; в частност Het^2 -радикалът в определението на R_1 е ароматен хетероцикъл с 5 или 6 члена на пръстена, който съдържа един или повече хетероатомни членове в пръстена, всеки независимо избран от азот, кислород или сяра, по-точно Het^2 -радикалът е ароматен хетероцикъл с 5 или 6 члена на пръстена, който съдържа два или повече хетероатомни члена на пръстена, всеки независимо избран от азот, кислород или сяра.

Друга група съединения са тези от формула (I), в която R_1 е Het^1 или Het^1C_{1-6} алкил, където Het^1 в определението на R_1 съдържа един или повече хетероатоми, всеки независимо избран от азот, кислород и сяра; в частност Het^1 -радикалът в определението на R_1 е заместен, освен това, при един или повече членове в пръстена, като всеки заместител е независимо избран от C_{1-4} алкил, хидрокси-, халоген, евентуално моно- или двойно заместен amino- и цианоген; предпочитано заместителят е избран от метил, етил, хлор, йод, бром, хидрокси-, amino- и цианоген.

Подходяща група съединения са тези съединения от формула (I), в която R_1 е Het^1C_{1-6} алкил, Het^1 , като посоченият Het^1 в дефиницията на R_1 е моноциклен с 5 или 6 члена в пръстена, като Het^1 съдържа един или повече хетероатоми, всеки независимо избран от азот, кислород и сяра; в частност Het^1 -радикалът в дефиницията на R_1 е заместен, освен това, при един или повече въглеродни атоми, като всеки заместител е независимо избран от C_{1-4} алкил, хидрокси-, халоген-, евентуално моно- или двойно заместен amino- и цианоген; предпочитано заместителят е избран от метил, етил, хлор, йод, бром, хидрокси- и цианоген.

Подходяща група съединения са тези съединения от формула (I), в която R_1 е Het^1 , като посоченият Het^1 е бициклен с 8 до 10 члена в пръстена, като Het^1 съдържа един или повече хетероатоми, всеки независимо избран

от азот, кислород и сяра; в частност Het^1 -радикалът в дефиницията на R_1 е заместен, освен това, при един или повече въглеродни атоми, като всеки заместител е независимо избран от C_{1-4} алкил, хидрокси-, халоген-, евентуално моно- или двойно заместен amino- и цианоген; предпочитано заместителят е избран от метил, етил, хлор, йод, бром, хидрокси-, amino- и цианоген; в частност Het^1 -радикалът съдържа 2 или повече хетероатома, избрани от азот, сяра и кислород.

Подходяща група съединения са тези съединения от формула (I), в която R_1 е Het^1 , като посоченият Het^1 е наситена бициклена група с 5 до 10 члена в пръстена, като Het^1 съдържа един или повече хетероатоми, всеки независимо избран от азот, кислород и сяра; в частност Het^1 -радикалът в дефиницията на R_1 е заместен, освен това, при един или повече въглеродни атоми, като всеки заместител е независимо избран от C_{1-4} алкил, хидрокси-, халоген-, евентуално моно- или двойно заместен amino- и цианоген; предпочитано заместителят е избран от метил, етил, хлор, йод, бром, хидрокси-, amino- и цианоген; в частност Het^1 -радикалът съдържа 5 до 8 члена на пръстена; и по-точно Het^1 -радикалът има 6 до 8 члена на пръстена, като Het^1 съдържа 2 или повече хетероатома, избрани от азот, сяра и кислород.

Интересна група съединения са тези съединения от формула (I), в която R_1 е G или G-C_{1-6} алкил, където G е избран от тиазолил, имидазолил, оксазолил, оксадиазолил, диоксазолил, пиазолил, пиазинил, имидазолинонил, хиолинил, изохиолинил, индолил, пиридазинил, пиридинил, пиролил, пиранил, пиримидинил, фуранил, триазолил, тетразолил, бензофуранил, бензоксазолил, изоксазолил, изотиазолил, тиадиазолил, тиюфенил, тетрахидрофуорофуранил,

тетрахидропиранофуранил, бензотиофенил, карбазоил, имидазолонил, оксазолонил, индолизинил, триазинил, хиноксалинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиаморфолинил, пиразинил, тиенил, тетраhydroхинолинил, тетраhydroизохинолинил, карболинил, диоксанил, дитианил, оксоланил, диоксоланил, тетраhydroтиофенил, тетраhydroпиранил; като G е евентуално бензо-кондензиран; като G евентуално е и заместен при един или повече членове на пръстена; предпочитано G е избран от тиазолил, имидазолил, оксазолил, оксадиазолил, пиразолил, пиридинил, евентуално заместен при един или повече членове на пръстена.

Подходяща група съединения са тези съединения от формула (I), в които R_2 е водород; R_3 е алкиларил; и R_4 е C_{1-4} алкил; в частност R_2 е водород; R_3 е метиларил; и R_4 е изобутил.

Подходяща група съединения са тези съединения от формула (I) под формата на сол, като солта е избрана от трифлуороацетат, фумарат, хлороацетат и метансулфонат.

Интересна група съединения са тези съединения от формула (I) с кратна резистентност, определена съгласно методите, описани тук, в областта от 0.01 до 100 спрямо HIV-видове с поне една мутация в HIV-протеазата в сравнение с последователността на дивия вид (например M38432, K03455, gi 327742) при позиция, избрана от 10, 71 и 84; в частност поне две мутации, избрани от 10, 71 и 84, са налице в HIV-протеазата; в частност съединенията имат кратна резистентност в областта от 0.1 до 100, по-точно в областта от 0.1 до 50, подходящо в областта от 0.2 до 35.

интересна група съединения са съединения № 1-8, 10, 12-13, 18-21, 23-24, 34-37, 39, 42-50, 53, 56, 58-59, представени в настоящото изобретение.

Подходяща група съединения са съединения № 1-3, 5-8, 18, 21, 23, 35, 46, 48-50, 53, 59 и 61, представени в настоящото изобретение.

Изобретението се отнася също до фармацевтичен състав, състоящ се от твърда дисперсия, съдържаща (a) съединения съгласно претенции 1 до 10, (b) един или повече фармацевтично-приемливи водоразтворими полимери. В частност, съединението е избрано от съединения № 1-3, 5-8, 18, 21, 23, 35, 46, 48-50, 53, 59 и 61. Уместно е водоразтворимият полимер да включва хидроксипропилметилцелулоза, поливинилпиролidonов кополимер с винилацетат (PVP-VA).

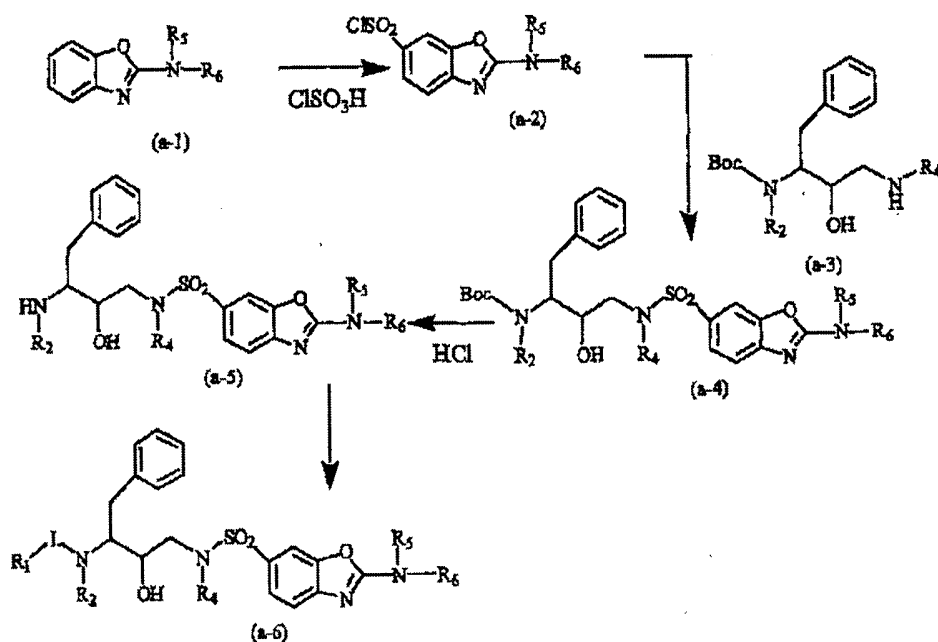
Съединенията с интересни фармакокинетични качества са тези от формула (I), съдържащи поне един заместител, избран от тиазол, имидазол и пиридин.

Съединенията от формула (I) могат най-общо да бъдат получени, използвайки процедурите, аналогични на тези, описани в WO 95/06030, WO 96/22287, WO 96/28418, WO 96/28463, WO 96/28464, WO 96/28465 и WO 97/18205.

Определени реакционни процедури за получаване на настоящите съединения са описани по-долу. В получаванията, описани по-долу, реакционните продукти могат да бъдат изолирани от средата и, ако е

необходимо, да бъдат пречистени по-нататък съгласно методологиите, известни в областта, като например екстракция, кристализация, разпрашаване и хроматография.

Схема А



2-амино-6-хлоросулфонилбензоксазоловото производно (междинно съединение **a-2**) е получено съгласно процедурата, описана в EP-A-0,445,926. Междинните съединения **a-4** са получени при реагиране на междинно съединение **a-3**, получено съгласно процедурата, описана в WO 97/18205 и посочена в схема В, с междинно съединение **a-2** в реакционно-инертен разтворител като дихлорометан и в присъствието на основа като триетиламин при ниска температура, например при $0^\circ C$. Вос-групата в междинно съединение **a-3** е защитна *tert*-бутилоксикарбонилова група. Тя може лесно да бъде заменена с друга подходяща защитна група като фталимидо- или бензилоксикарбонил.

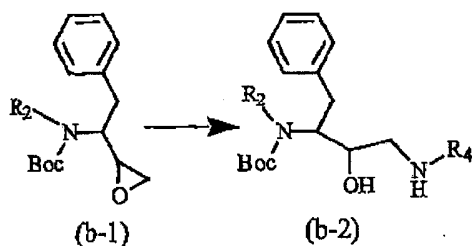
На междинни съединения **a-4** може да бъде отнета защитатат с киселина като солна киселина в изопропанол или с трифлуороцетна

киселина, в зависимост от природата на амино-групата на 2-ра позиция в бензоксазола, в подходящ разтворител като смес от етанол и диоксан, получавайки по този начин междинно съединение **a-5**. Посоченото междинно съединение **a-5** може по-нататък да реагира с междинно съединение от формула R_1-L - (отделяща се група) в присъствието на основа като триетиламин (за алкохоли с цел образуване карбамат) и евентуално в присъствието на 1-(3-диметиламинопропил)-3-етилкарбодиимид солна киселина (EDC) и 1-хидробензотриазол (HOBt) (за киселини с цел образуване на амид) или на алкохол като *трет*-бутанол, и в подходящ разтворител като дихлорометан; получавайки по този начин междинни съединения **a-6**. В частност, междинни съединения от формула $R_1-C(=O)-OH$ са подходящи за по-нататъшно реагиране с междинно съединение **a-5**.

Удобен начин за получаване на съединения от формула (I), където и двата R_5 и R_6 са водород, може да бъде аналогичен на процедурата, описана в схема **A**, където един от R_5 и R_6 се замества с подходяща защитна група, като например ацетилова или алкилоксикарбонилова група. В такъв случай отнемането на защитата може да се извърши едновременно с отнемането на защитата на азотия атом от лявата страна на молекулата.

Много от междинните съединения и изходни материали, използвани в следващите получавания, са известни съединения, докато други могат да бъдат получени съгласно известни в областта методологии за получаване на посочените или сходни съединения.

Схема В

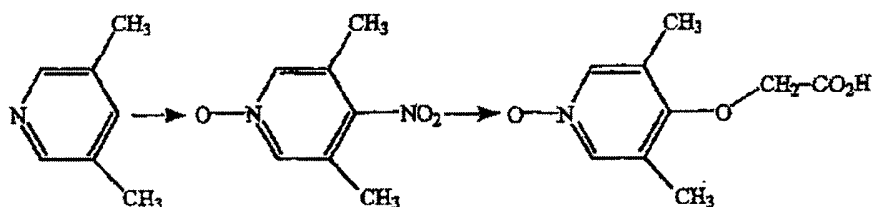


Междинно съединение **b-2**, съответстващо на междинно съединение **a-3** в схема **A**, може да бъде получено чрез добавяне на амин с формула $\text{H}_2\text{N-R}_4$ към междинно съединение **b-1** в подходящ разтворител като изопропанол.

В схема **B** енантимерно чистите съединения от формула **b-2** са получени, само ако **b-1** е енантимерно чист. Ако **b-1** е смес от стереоизомери, тогава **b-2** ще се състои от смес от стереоизомери.

Един частен пример за получаване на междинни съединения от формула $\text{R}_1\text{-L-}$ (отделяща се група), както е използвана в схема **A**, е посочена в схема **C**.

Схема С



Съединенията от формула (I) могат също да бъдат превърнати в съответните *N*-оксидни форми съгласно известните в областта процедури за превръщане на тривалентен азот в неговата *N*-оксидна форма. Посочената реакция на *N*-оксидиране може най-общо да

бъде извършена чрез реагиране на изходния материал от формула (I) с подходящ органичен или неорганичен пероксид. Подходящите неорганични пероксиди включват, например, водороден пероксид, алкални или алкалоземни пероксиди, например натриев пероксид, калиев пероксид; подходящите органични пероксиди могат да включват перокси-киселини като например бензенкарбопероксоева киселина или халоген-заместена бензенкарбопероксоева киселина, например 3-хлоробензенкарбопероксоева киселина, пероксоалканоеви киселини, например пероксооцетна киселина, алкилхидропероксиди, например *трет*-бутил-хидропероксид. Подходящи разтворители са, например, вода, нисши алканоли, например етанол и подобни, въглеводороди, например толуен, кетони, например 2-бутанон, халогенирани въглеводороди, например дихлорометан, и смеси от такива разтворители.

Настоящите съединения могат да се използват при животни, предпочитано при бозайници и в частност при хора, като фармацевтични средства самостоятелно, в смеси едно с друго или под формата на фармацевтични препарати.

Освен това, настоящото изобретение се отнася до фармацевтични препарати, които съдържат като активни съставки ефективна доза от поне едно от съединенията от формула (I) в допълнение към обичайни фармацевтично безвредни ексципиенти и допълващи средства. Фармацевтичните препарати нормално съдържат 0.1 до 90% тегловни от съединение с формула (I). Фармацевтичните препарати могат да бъдат получени по начин, познат на специалиста в областта. За тази цел поне едно съединение с формула (I), заедно с един или повече твърди или течни фармацевтични ексципиенти и/или добавки, и, ако е желателно, в

комбинация с други фармацевтично активни съединения, се изготвя в подходяща форма за приложение или за дозиране, която след това може да се прилага като фармацевтично средство в хуманната или ветеринарна медицина.

Фармацевтичните средства, съдържащи съединение съгласно изобретението, могат да бъдат прилагани орално, парентерално, например венозно, ректално, чрез инхалиране и топично, като предпочитаното приложение зависи от индивидуалния случай, например специфичния ход на заболяването, което се лекува. Предпочитано е оралното приложение.

Специалистът в областта е запознат на основата на неговите експертни познания с добавките, които са подходящи за желаня фармацевтичен състав. Освен разтворителите, гелообразуващите средства, основите за супозитории и добавките за таблетки също така приложими са и други активни съставки като антиоксиданти, диспергиращи средства, емулгатори, анти-пяно-образуватели, овкусители, консерванти, солубилизатори, средства за постигане на депо-ефект, буферни субстанции или оцветители.

Поради техните полезни фармакологични свойства, особено тяхната активност срещу "multi-drug resistant" HIV-протеазни ензими, съединенията от настоящото изобретение са приложими в лечението на индивиди, заразени с HIV и за профилактика на такива индивиди. Общо, съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат приложими в лечението на топлокръвни животни, заразени с вируси, чието съществуване се медира или зависи от протеазен ензим. Състоянията, които могат да бъдат предотвратени или лекувани със съединенията от изобретението, особено състояния, свързани с HIV и други патогенни ретровируси, включително

AIDS (=СПИН), AIDS-свързан комплекс (ARC), прогресивна генерализирана лимфаденопатия (PGL), както и хронични ЦНС-заболявания, причинени от ретровируси, като например HIV-свързана деменция и множествена склероза.

Следователно, съединенията от настоящото изобретение или всяка подгрупа от тях могат да се използват като лекарства при горепосочените състояния. Посоченото приложение като лекарства или метод за лечение включва системното приложение при заразени с HIV субекти на ефективно количество за борба със състоянието, свързано с HIV и други патогенни ретровируси, особено HIV-1. Следователно, съединенията от изобретението могат да бъдат използвани в производството на лекарствено средство, приложимо за лечение на състояния, свързани с HIV и други патогенни ретровируси, в частност – на медикаменти, приложими за лечение на пациенти, заразени с “multi-drug resistant” HIV-вирус.

В предпочитано изпълнение изобретението се отнася до използването на съединение от формула (I) или на подгрупа от съединения за производство на лекарствено средство за лечение или борба срещу инфекция или заболяване, свързано с “multi-drug resistant” ретровирусна инфекция при бозайник, в частност HIV-1 инфекция. Следователно, изобретението се отнася до метод за лечение на ретровирусна инфекция или на заболяване, свързано с “multi-drug resistant” ретровирусна инфекция, който включва приложение при бозайник с нужда от такова лечение на ефективно количество от съединение с (I) или на подгрупа такива съединения.

В друго предпочитано изпълнение настоящото изобретение се отнася до използването на съединение от формула (I) или на подгрупа такива

съединения в производството на лекарствено средство за потискане на протеаза на "multi-drug resistant" ретровирус при бозайник, заразен с такъв ретровирус, в частност с HIV-1 ретровирус.

В още едно предпочитано изпълнение изобретението се отнася до използването на съединение от формула (I) или на подгрупа такива съединения в производството на лекарствено средство за потискане на "multi-drug resistant" ретровирусна репликация, в частност на HIV-1 репликацията.

Съединенията от настоящото изобретение могат също да се използват в инхибирането *екс vivo* на проби, съдържащи HIV или за които се очаква, че са изложени на HIV. Така, настоящите съединения могат да се използват за инхибиране на HIV, наличен в проба от тъканна течност, съдържаща или съмнителна за съдържание на HIV.

Също така, като лекарствено средство може да бъде използвана и комбинацията от анти-ретровирусно съединение и съединение от настоящото изобретение. Следователно, настоящото изобретение се отнася до продукт, съдържащ (а) съединение от настоящото изобретение и (b) друго анти-ретровирусно съединение, като комбиниран препарат за едновременно, отделно или последователно приложение в лечението на ретровирусни инфекции, в частност в лечението на инфекции с "multi-drug resistant" ретровируси. Следователно, за борба или лечение на HIV-инфекции или на заболяване или инфекция, свързани с HIV-инфекции, като например СПИН (AIDS) или AIDS-свързания комплекс (ARC), съединенията от това изобретение могат да бъдат прилагани в комбинация, например със свързващи инхибитори като декстран-сулфат, сурамин, полианиони, разтворим CD4, PRO-542, BMS-806; фузионни инхибитори като T20, T1249,

5-Helix, D-пептид ADS-J1; ко-рецептор-свързващи инхибитори като например AMD 3100, AMD-3465, AMD7049, AMD3451 (Bicyclams), TAK 779; SHC-C (SCH351125), SHC-D, PRO-140RT-инхибитори като фоскарнет или продроги; нуклеозидни RTIs като например AZT, 3TC, DDC, DDI, D4T, Абакавир, FTC, DAPD, dOTC, DPC817; нуклеотидни RTIs като например PMEA, PMPA (тенофовир); NNRTIs като например невирапин, делавирдин, ефавиренц, 8 и 9-CI TIBO (тивирапин), ловирид, TMC-125, дапивирин, MKC-442, UC 781, UC 782, каправирин, DPC 961, DPC963, DPC082, DPC083, каланолид А, SJ-3366, TSAO, 4"-деаминиран TSAO, MV150, MV026048; РНК-азни Н-инхибитори като например SP1093V, PD126338; TAT-инхибитори като например RO-5-3335, K12, K37; интегразни инхибитори като например L 708906, L 731988, S-1360; протеазни инхибитори като например ампренавир и продрогата GW908, ритонавир, нелфинавир, саквинавир, индинавир, лопинавир, палинавир, BMS 186316, атазанавир, DPC 681, DPC 684, типранавир, AG1776, мозенавир, GS3333, KNI-413, KNI-272, L754394, L756425, LG-71350, PD161374, PD173606, PD177298, PD178390, PD178392, PNU 140135, TMC114 маслинова киселина, U-140690; инхибитори на гликозилирането като например кастаноспермин, деоксиножиримицин.

Комбинацията може в някои случаи да осигури синергичен ефект, като могат да се предотвратят, значително намалят или елиминират напълно вирусната инфекциозност и свързаните с нея симптоми.

Съединенията от настоящото изобретение могат също да бъдат прилагани в комбинация с имуномодулатори (например бропиримин, анти-човешко алфа-интерферон-антитяло, IL(=интерлевкин)-2, метионин-енкефалин, интерферон-алфа, HE-2000 и налтрексон), с антибиотици (например пентамидин-изотиорат), цитокини (например Th2), цитокинини

модулатори, хемокини (например CCR5) или хормони (например растежен хормон) за подобряване, борба или елиминиране на HIV-инфекцията и нейните симптоми. Алтернативно, такава комбинация може да бъде прилагана като единичен препарат, като активните съставки се освобождават от състава едновременно или поотделно.

Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат прилагани също в комбинация с модулатори на метаболизирането след приложението на лекарството при индивида. Тези модулатори включват съединения, които взаимодействат с метаболизирането в цитохромите, като цитохром P450. Известно е, че съществуват няколко изоензима на цитохром P450, един от които е цитохром P450 3A4. Ритонавир е пример за модулиране на метаболизирането от цитохром P450. Такава комбинирана терапия в различни препарати може да бъде прилагана едновременно, поотделно или последователно. Алтернативно, такава комбинация може да бъде прилагана като единичен препарат, като активните съставки се освобождават от състава едновременно или поотделно. Такъв модулатор може да бъде прилаган в същото или различно съотношение като съединението от настоящото изобретение. Предпочитано тегловното съотношение на такъв модулатор спрямо съединението от настоящото изобретение (модулатор:съединение от настоящото изобретение) е 1:1 или по-малко, по-предпочитано съотношението е 1:3 или по-малко, подходящо е съотношението 1:10 или по-малко, по-подходящо е съотношение 1:30 или по-малко.

За форма за орално приложение съединенията от настоящото изобретение се смесват с подходящи добавки като ексципиенти, стабилизатори или инертни разредители, и се изготвят посредством обичайните техники в подходящи форми за приложение като таблетки,

таблетки с покритие, твърди капсули, водни, алкохолни или маслени разтвори. Примери за подходящи инертни разтворители са гума арабикум, магнезий, магнезиев карбонат, калиев фосфат, лактоза, глюкоза или нишесте, в частност царевично нишесте. В този случай получаването може да бъде извършено в сухи и мокри гранули. Подходящи маслени ексципиенти или разтворители са растителни и животински масла, като слънчогледово масло или масло от черен дроб на треска. Подходящи разтворители за водни или алкохолни разтвори са вода, етанол, захарни разтвори или техни смеси. Полиетиленгликолите и полипропиленгликолите също са приложими като други допълващи средства за други форми за приложение.

За подкожно или венозно приложение активните съединения, и, ако е желателно, субстанции, обичайни за това приложение като солубилизатори, емулгатори и други добавки, се поставят в разтвор, суспензия или емулсия. Съединенията от формула (I) могат също да бъдат лиофилизирани и така получените лиофилизати да се използват за получаване, например, на инжекционни или инфузионни препарати. Подходящите разтворители са, например, вода, физиологичен солев разтвор и алкохоли, например етанол, пропанол, глицерол, допълнително също глюкозни разтвори като глюкозни или манитолови разтвори, или алтернативно – смеси от различните споменати разтворители.

Подходящите фармацевтични препарати за приложение под формата на аерозоли или спрейове са, например, разтвори, суспензии или емулсии на съединенията от формула (I) или на техните физиологично поносими соли във фармацевтично приемлив разтворител като етанол или вода, или смес от такива разтворители. Ако е необходимо, препаратът може да съдържа допълнително други фармацевтични добавки като съurfактанти,

емулгатори и стабилизатори, както и пропелент. Такъв препарат обикновено съдържа активното съединение в концентрация приблизително 0.1 до 50%, в частност от около 0.3 до 3% тегловни.

С цел да се повиши разтворимостта и/или стабилността на съединенията от формула (I) във фармацевтичните състави, може като предимство да се използват α -, β - или γ - циклодекстрини или техните производни. Съразтворители като алкохоли също могат да подобрят разтворимостта и/или стабилността на съединенията от формула (I) във фармацевтичните състави. В получаването на водни състави добавените соли на съответните съединения са по-подходящи поради тяхната увеличена водоразтворимост.

Подходящите циклодекстрини са α -, β - или γ - циклодекстрини (CDs) или техни етери или смеси от техни етери, като една или повече от хидроксигрупите на анхидроглюкозните единици на циклодекстрина са заместени с C_{1-6} алкил, особено метил, етил и изопропил, например произволно метилирани (3-CD; хидрокси C_{1-6} алкил, особено хидрокси-етил, хидроксипропил или хидроксибутил; карбокси C_{1-6} алкил, особено карбоксиметил или карбоксиетил, C_{1-6} алкил-карбонил, особено ацетил- C_{1-6} алкилоксикарбонил C_{1-6} алкил или карбокси C_{1-6} алкилокси C_{1-6} алкил, особено карбоксиметоксипропил или карбоксиетоксипропил; C_{1-6} алкилкарбонилокси C_{1-6} алкил, особено 2-ацетилоксипропил. От особено значение като комплексанти и/или солубилизатори са β -CD, произволно метилиран β -CD, 2,6-диметил- β -CD, 2-хидроксиетил- β -CD, 2-хидроксиетил- γ -CD, 2-хидроксипропил- γ -CD и (2-карбоксиметокси)пропил- β -CD, и особено 2-хидроксипропил- β -CD (2-HP- β -CD).

Терминът смесени етери означава циклодекстринови производни, в които поне две циклодекстринови хидроксигрупи са етерифицирани с различни групи, като например хидроксипропил и хидроксиетил.

Интересен начин за формулиране на настоящите съединения с циклодекстрин или негово производно е описан в EP-A-721,331. Въпреки че формулировките, описани там, са с противоположни активни съставки, те са също толкова интересни и при формулирането на съединенията от настоящото изобретение. Формулировките, описани там, са особено подходящи за орално приложение и съдържат антимикотик като активна съставка, достатъчно количество от циклодекстрин или негово производно като солубилизатор, водна киселинна среда като течен вехикулум и алкохолен съразтворител, който значително улеснява изготвянето на състава. Посочените препарати могат също да се направят по-апетитни чрез добавяне на фармацевтично приемливи подсладители и/или овкусители.

Други удобни начини за повишаване на разтворимостта на съединенията от настоящото изобретение във фармацевтичните състави, са описани във WO 94/05263, WO 98/42318, EP-A-499,299 и WO 97/44014, като всички те са включени тук за позоваване.

В частност, настоящите съединения могат да бъдат формулирани във фармацевтичен състав, съдържащ терапевтично ефективно количество от частици, състоящи се от твърда дисперсия, съдържаща (а) съединение от формула (I), и (b) един или повече фармацевтично приемливи водоразтворими полимери.

Терминът “твърда дисперсия” означава система в твърдо състояние (обратно на течното или газообразно състояние), съдържаща поне два компонента, като единият компонент е диспергиран повече или по-малко равномерно в другия компонент или компоненти. Когато посочената дисперсия от компоненти е такава, че системата е химически и физически еднородна или хомогенна, или се състои от една фаза според дефинициите на термодинамиката, такава твърда дисперсия се нарича “твърд разтвор”. Твърдите разтвори са предпочитани химически системи, поради това че компонентите в тях са обикновено лесно бионалични в организмите, при които се прилагат.

Терминът “твърда дисперсия” включва също дисперсии, които са по-малко хомогенни, отколкото твърдите разтвори. Такива дисперсии не са химически и физически еднородни или съдържат повече от една фаза.

Водоразтворимият полимер в частиците е полимер, който има вискозност от 1 до 100 mPa.S, когато е в 2 % воден разтвор при 20° C.

Предпочитаните водоразтворими полимери са хидроксипропилметилцелулози или HPMC. HPMC със степен на метокси-заместване от около 0.8 до около 2.5 и хидроксипропилово моларно заместване от около 0.05 до около 3.0 са водоразтворими. Степента на метокси-заместването се отнася до средния брой метилови етерни групи, налични на анхидроглюкозна единица в целулозната молекула. Хидроксипропиловото моларно заместване се отнася до средния брой молове пропиленоксид, които са реагирали с всяка анхидроглюкозна единица в целулозната молекула.

Частиците според горното определение могат да бъдат получени първо, чрез получаване на твърдата дисперсия от компонентите, а след

това – чрез евентуално смилане или стриване на дисперсията. Съществуват различни техники за получаване на твърди дисперсии, включително пресоване при топене, изсушаване при разпрашаване и изпаряване на разтвор, като се предпочита пресоването при топене.

Може да бъде удобно настоящите съединения да се формулират под формата на нано-частици, които имат адсорбиран модификатор на повърхността си в достатъчно количество, за да се поддържа ефективен среден размер на частиците, по-малък от 1000 nm. Приложими повърхностни модификатори са тези, които физически прилепват към повърхността на анти-ретровирусното средство, но не свързват химически анти-ретровирусното средство.

Подходящите повърхностни модификатори могат да бъдат предпочитано избрани от органични или неорганични фармацевтични ексципиенти. Такива ексципиенти включват различни полимери, нискомолекулни олигомери, естествени продукти и сърфактанти. Предпочитаните повърхностни модификатори включват нейонни и анийонни сърфактанти.

Още един интересен начин на формулиране на настоящите съединения включва фармацевтичен състав, като съединенията са включени в хидрофилни полимери и тази смес се нанася като филм-покрите върху много малки зърна, получавайки по този начин състав с добра бионаличност, който може лесно да бъде произведен и който е подходящ за получаване на фармацевтични дозировъчни форми за орално приложение.

Посочените зърна включват (a) централна, окръглена или сферична сърцевина, (b) филм-покрите от хидрофилен полимер и анти-ретровирусно средство и (c) запечатващ покривен полимерен слой.

Материалите, подходящи за използване като сърцевини в зърната, са многобройни, при условие, че посочените материали са фармацевтично приемливи и имат подходящи размери и устойчивост. Примерите за такива материали са полимери, неорганични субстанции, органични субстанции и захариди и техните производни.

Начинът на приложение може да зависи от състоянието на субекта, успоредната медикация и други такива условия.

Друг аспект от настоящото изобретение се отнася до набор или контейнер, съдържащ съединение с (I) в достатъчно количество за използване като стандарт или реактив в тест или анализ за определяне на способността на потенциални фармацевтични средства да инхибират HIV-протеази, HIV-растеж или и двете. Този аспект от изобретението може да намери приложение във фармацевтичните изследователски програми.

Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат използвани при анализи на мониториране на фенотипната резистентност като познатите рекомбинантни анализи и в клиничното третиране на болести с развиваща се резистентност като HIV. Особено полезна система за мониториране на резистентността е рекомбинантният анализ, известен като AntivirogramTM. AntivirogramTM е високо автоматизиран, високопроизводителен, рекомбинантен анализ от второ поколение, който може да измерва чувствителност, особено вирусна чувствителност, към съединенията от настоящото изобретение. (Hertogs K, de Bethune MP, Miller V et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42 (2): 269-276, включен за позоваване).

Интересно е, че съединенията от настоящото изобретение могат да съдържат химически реактивни групи, способни да образуват ковалентни

връзки към локализираните места, така че посочените съединения да имат увеличени времена на задържане и полуживот в тъканите. Терминът "химически реактивна група", използван тук, се отнася до химически групи, способни да образуват ковалентна връзка. Реактивните групи най-общо са стабилни във водна среда и обикновено са карбокси-, фосфорилова или обикновена ацилова група, като естер или смесен анхидрид, или като имидат, или малеимидат, способен да образува ковалентна връзка с функционалности като амино-група, хидрокси- или тиол на прицелното място за примерни кръвни компоненти като албумин. Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат свързани към малеимид или негови производни с цел образуване на конюгати.

Дозата на настоящите съединения или на техните физиологично поносими сол(-и), която се прилага, зависи от отделния случай и, както е обичайно, следва да се адаптира към условията в отделния случай за оптимален ефект. Естествено, тя зависи от честотата на приложение и мощността и продължителността на действието на използваните съединения, давани във всеки случай за лечение или профилактика, но също така и от естеството и тежестта на инфекцията и симптомите, от пола, възрастта, телото и индивидуалната чувствителност на човека или животното, които се лекуват, и дали лечението е остро или профилактично. Обикновено дневната доза на съединение с формула (I) за приложение при пациент с приблизително 75 кг телесно тегло е 1 мг до 3 гр, предпочитано 1 мг до 1 гр, предпочитано 3 мг до 0.5 гр, по-предпочитано 5 мг до 300 мг. Дневната доза може да бъде приложена под формата на отделна доза или разделена на няколко, например две, три или четири отделни дози.

Примери за изпълнение на изобретението

Експериментална част

Пример 1: Получаване на съединение 3

Към смес от 300 мг 5-хидроксиметилтиазол и 789 мг триетиламин в дихлорометан са добавени 735 мг DSC (*N, N'*-дисукцинимидил-карбонат). След 6 часа при стайна температура органичната фаза е промита с наситен разтвор на натриев бикарбонат. След изсушаване над MgSO_4 разтворителят е филтриран, след което са добавени 525 мг триетиламин и 1.1 гр от междинно съединение **a-5** [R_2 , R_5 и R_6 са водород и $R_4 = -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$]. След разбъркване за една нощ разтворителят е изпарен във вакуум. Пречистването чрез колонна хроматография е довело до получаване на 800 мг от съединение 3.

Пример 2: Получаване на съединение 5

Смес от 1 гр от междинно съединение **a-5** [R_2 , R_5 и R_6 са водород и $R_4 = -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 78 мг НОВТ (хидроксибензотриазол), 488 мг EDC и 416 мг 2-(2,6-диметилфенокси)оцетна киселина в 120 дихлорометан е бъркана за една нощ при стайна температура. След това реакционната смес е промита с 5% HCl , наситен разтвор на NaHCO_3 и солев разтвор. Органичният слой е отделен, изсушен и изпарителят е изпарен. Остатъкът е пречистен чрез колонна хроматография. Получен е 1.3 гр от съединение 5 при добив 98%.

Пример 3: Получаване на съединение 7

Към смес от 259 мг от междинно съединение **a-5** [R_2 , R_5 и R_6 са водород и $R_4 = -\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$] и 60 мг триетиламин в дихлорометан са добавени 163 мг 1-[[[(3*R*,3*aS*,6*aR*)-хексахидрофууро[2,3-*b*]фуран-3-ил]окси]карбонил]окси]-2,5-пиролидиндион (описан в W09967417). Тази смес е бъркана при стайна температура за 12 часа. След изпаряване на

дихлорометана при понижено налягане суровият продукт е пречистен върху силика, добивайки 340 мг от съединение 7 (96%).

Пример 4: Получаване на съединение 8 и соли

а) Към смес от 289 мг от междинно съединение **a-5** [R_2 и R_5 са водород, R_6 е CH_3 и $R_4 = -CH_2-CH(CH_3)_2$] и 70 мг триетиламин в дихлорометан са добавени 176 мг 1-[[[(3R,3aS,6aR)-хексахидрофуоро[2,3-b]фуран-3-ил]окси]карбонил]окси]-2,5-пиролидиндион (описани в WO9967417). Тази смес е бъркана при стайна температура за 12 часа. След изпаряване на дихлорометана суровият продукт е пречистен върху силика, добивайки 343 мг от съединение 8 (94%).

б) 1 гр от съединение 8 е разтворен в дихлорометан при загряване. Добавени са 160 мг метонсулфонова киселина в тетраhydroфуран. След 5 минути е наблюдавана преципитация. След 30 минути разбъркване и изстудяване до стайна температура преципитатът е филтриран. Изсушаването при понижено налягане е довело до получаване на 889 мг от съединение 48 (77%).

Хидрохлоридът (съединение 49) и фумаратните соли (съединение 50) са получени по аналогичен начин.

Пример 5: Получаване на съединение 45

а) Смес от 1.7 гр 4-нитропиридин-3,5-лутидин N-оксид (получен спорде описанието в WO 99/10326 ил EP 0103 553 A1), 2.1 гр етилгликолат и 1.4 гр калиев карбонат са загрявани при 60° за 4 часа. Този суров материал е пречистен директно чрез колонна хроматография, добивайки

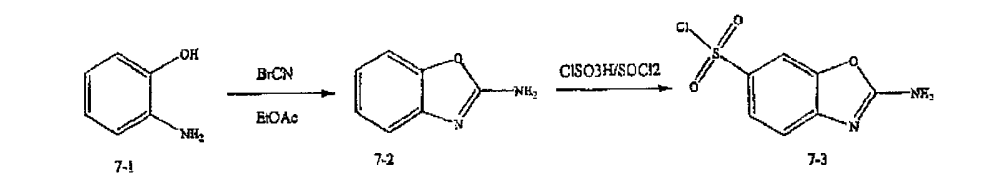
1.8 гр (80%) етил 3,5-диметилпиридин-N-оксид-4-окси-оцетен. Това съединение е бъркано един час в 20 мл етанол/вода 1/1 и 1.4 гр калиев карбонат. Получено е твърдо вещество, което е филтрирано, добивайки 1.5 гр (95%) 2,4-диметил-пиридин-N-оксид-3-окси-оцетен (виж схема С).

б) Смес от 0.43 гр междинно съединение **a-5** [R_2 , R_5 и R_6 са водород и $R_4 = -CH_2-CH(CH_3)_2$], 50 мг НОВТ (хидроксibenзотриазол), 197 мг EDC и 197 мг 3,5-диметил-пиридин-N-оксид-4-окси-оцетен в 10 мл *N,N*-диметилформамид е бъркан за една нощ при стайна температура. Разтворителят е изпарен, след това е промит с 5% HCl, наситен разтвор на $NaHCO_3$ и солев разтвор. Органичният слой е отделен, изсушен и изпарен. Остатъкът е пречистен чрез колонна хроматография, добивайки 300 мг от съединение 45 (50%).

Пример 6: Получаване на съединение 46

Смес от 250 мг от съединение 45, 250 мг паладиев хидроксид и 1 гр амониев формат в 10 мл метанол са бъркани една нощ при кипене. Суровият продукт е филтриран върху декалит, филтратът е изпарен и пречистен чрез колонна хроматография, добивайки 72 мг (28%) от съединение 46.

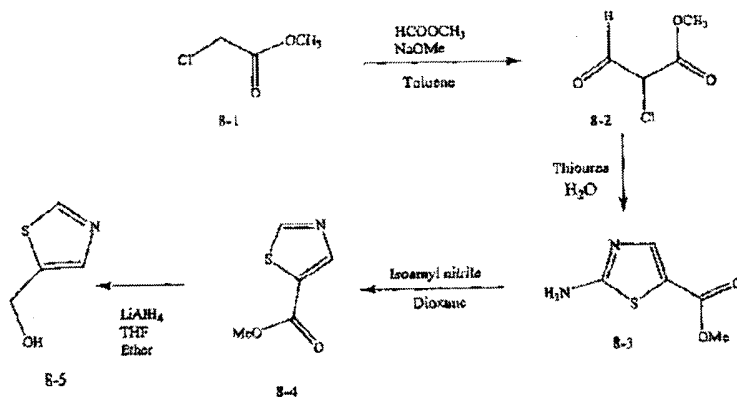
Пример 7



Смес от 2.5 гр 2-аминофенол (7-1) и 20 мл етилацетат са загреяти до 45°C. Към сместа са добавени 3 гр цианогенбромид. Сместа е бъркана при 45-50°C за 12 часа. След изстудяване с до стайна температура е добавен 1.5 гр натриев хидроксид в 15 мл вода. Органичният слой е отделен и промит със солев разтвор до неутрално pH. Добавен е толуен (5 ml) и разтворителят е отстранен до получаване на 2.71 гр (88%) 2-аминобензоксазол (7-2).

7.5 мл хлоросулфонова киселина е бъркана при стайна температура в инертна атмосфера (азот). На малки порции са добавени 5 гр 2-аминобензоксазол (7-2). Температурата е поддържана между 30-60°C по време на добавянето на 7-2. Сместа е загреята до 80°C за 2 часа. Капково са добавени 5.3 гр тионилхлорид, поддържайки температурата при 65°C. Сместа е бъркана 2 часа. След изстудяване до 0°C са добавени 10 мл етилацетат и 10 мл разтвор на натриев карбонат (1N). Органичният слой е отделен от водния слой и този слой е екстрахиран с етилацетат. Комбинираните органични слоеве са изсушени над калциев хлорид, добивайки 7.8 гр (90%) 2-амино-6-хлоросулфонилбензоксазол (7-3).

Пример 8

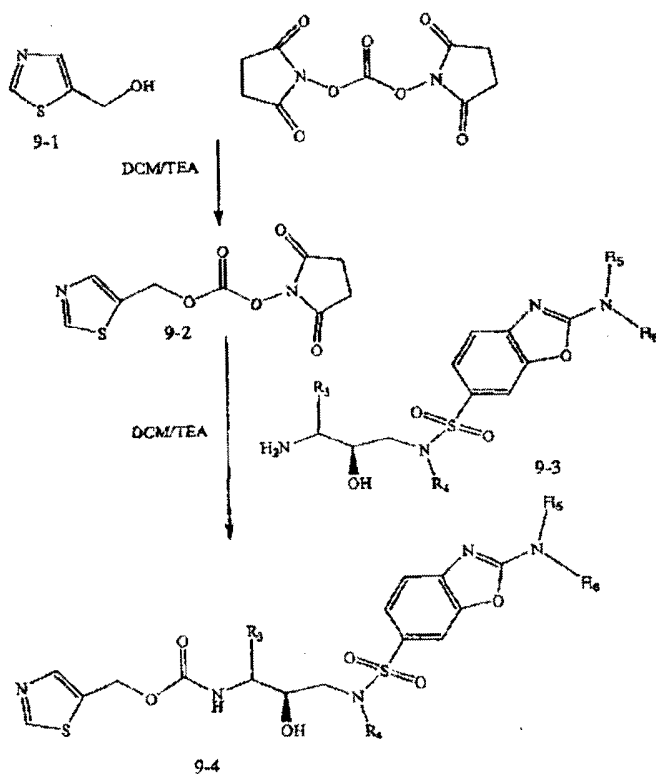


Смес от 1 гр натриев метоксид и 10 мл толуен е бъркана при 0°C в азотна атмосфера. Смес от 1.9 гр метил-хлороацетат (8-1) и 1.1 гр метилформат е прибавена капково, поддържайки температурата между 5-10°C. Сместа е бъркана 2 часа при 0°C. След промиване с вода органичният слой е изсушен и изпарен при понижено налягане, добивайки метилов естер на 2-хлоро-3-оксо-пропионова киселина (8-2).

Смес от 2.4 гр на метилов естер на 2-хлоро-3-оксо-пропионова киселина (8-2), вода 20 мл и 1.75 гр тиоурея е загрявана при кипене за 2 часа. Сместа е изстудена до стайна температура и е добавен 0.25 гр норит, като е филтрирана. Разтвор от 2.5N натриев хидроксид е добавен към филтрата до неутрално pH. Филтрацията води до получаване на 1.23 гр (44%) метилов естер на 2-аминотиазол-5-карбоксилна киселина (8-3).

Сместа от 2.15 гр изоамилнитрит и 10 мл диоксан е бъркана при 80°C в азотна атмосфера. Разтвор от 1.23 гр метилов естер на 2-аминотиазол-5-карбоксилна киселина (8-3) в 20 мл диоксан е добавен капково. Сместа е загрявана при кипене 2 часа. След изстудяване до стайна температура е добавен 30 мл етилацетат. Смес е промита със солев разтвор и е изсушена, като разтворителят е изпарен при понижено налягане. Суровият продукт е пречистен върху силика, получавайки 0.54 гр (48%) метилов естер на тиазол-5-карбоксилна киселина (8-4).

Смес от 0.54 гр метилов естер на тиазол-5-карбоксилна киселина (8-4) и 10 мл тетраhydroфуран (THF) е бъркана при 0°C в азотна атмосфера. Смес от 0.16 гр от литиев-алуминиев хидрид и 5 мл етер е добавена капково. След 1 час при 0°C са добавени вода и 20% натриев хидроксид, като е бъркано 30 минути. Сместа е филтрирана над декалит и разтворителят е отстранен чрез азеотропно дестилиране с толуен, получавайки 0.3 гр (69%) тиазол-5-ил-метанол (8-5).

Пример 9

Смес от 1.15 гр тиазол-5-ил-метанол (9-1) и 1.2 гр триетиламин (ТЕА) в 25 мл дихлорометан (DCM) е бъркана при стайна температура в азотна атмосфера. След това са добавени 2.56 гр *N, N'*-дисукцинимидил-карбонат и получената смес е бъркана 10-15 минути. Разтворът е баркан още 2 часа. Полученото междинно съединение (9-2) е използвано директно в следващата реакция с амина (9-3). Вместо амини могат да бъдат използвани и техни соли.

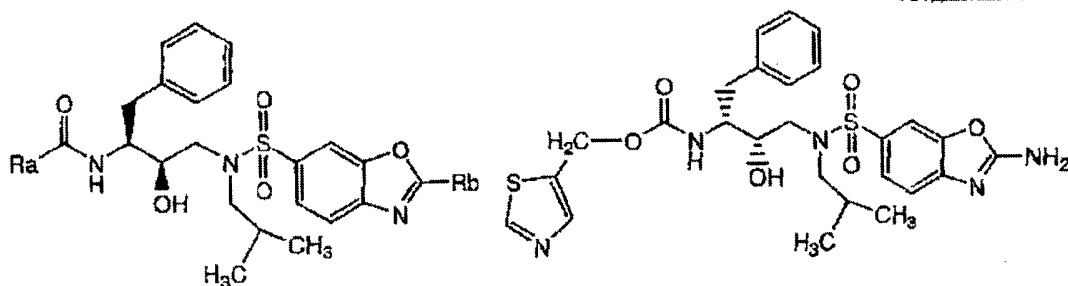
Триетиламин 2 гр и аминът 5 гр (9-3) са добавени към дихлорометан 40 мл и получената смес и бъркана при стайна температура. След това капково е добавена порция от разтвор, съдържащ 9-2. Реакционната смес е бъркана при стайна температура за 2 часа. Реакционната смес е промита с вода и след това изсушена до получаване на съединение (9-4).

Следните съединения са получени аналогично на всеки от горните примери:

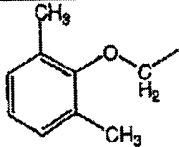
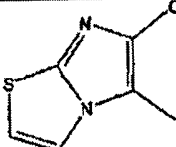
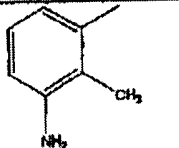
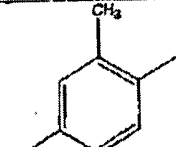
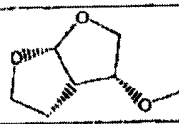
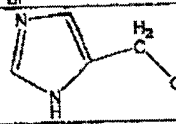
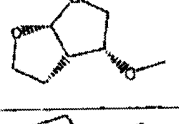
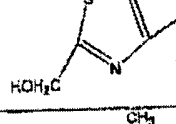
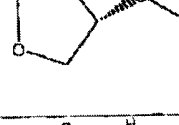
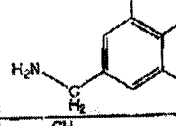
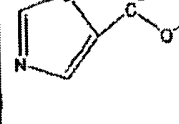
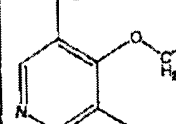
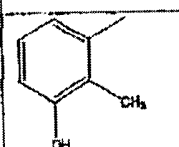
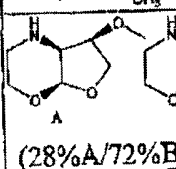
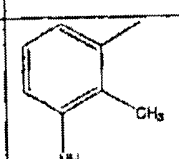
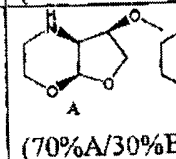
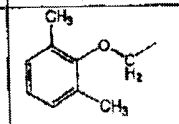
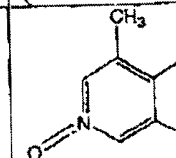
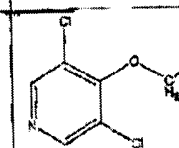
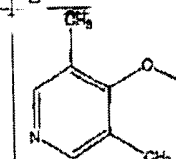
Таблица 1

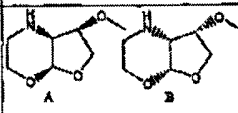
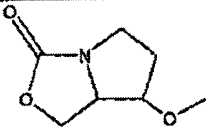
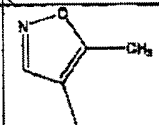
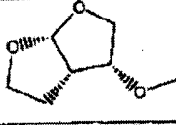
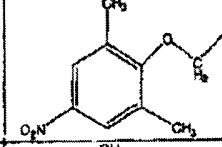
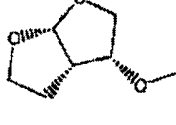
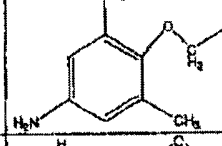
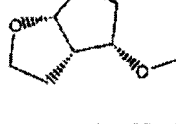
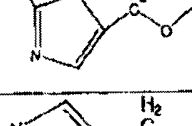
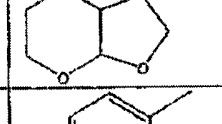
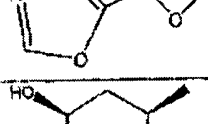
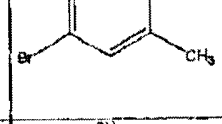
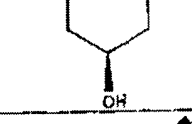
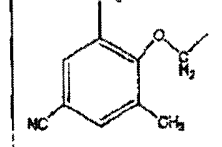
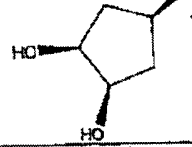
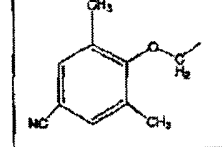
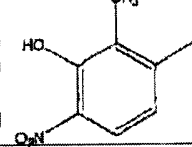
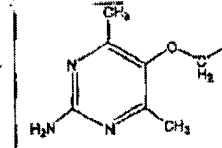
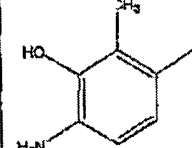
Съединения (Co.№) от настоящото изобретение, получени съгласно методите, описани по-горе. Ако не е указана стереохимия, съединението е представено като рацемична смес.

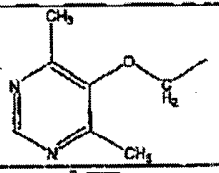
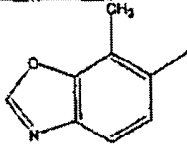
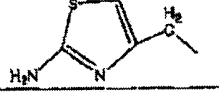
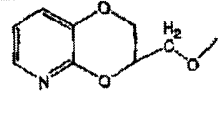
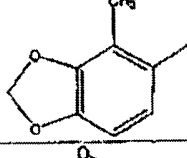
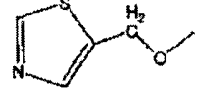
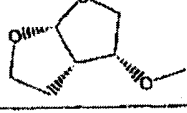
Съединение 60



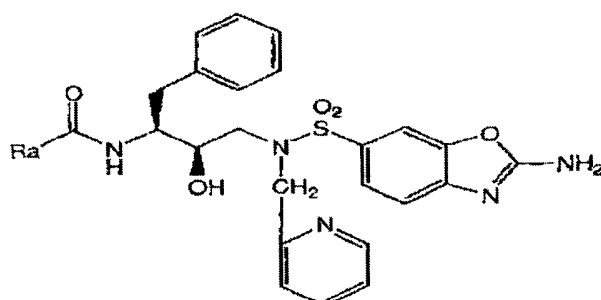
Co. №	R _a	R _b	Схема	Co. №	R _a	R _b	Схема
1		-NH ₂	A	33 ①		-NH ₂	A
2		-NH ₂	A	34		-NH ₂	A
3		-NH ₂	Ex. 9	35		-NH ₂	A
4		-NH ₂	A	36		-NH ₂	A

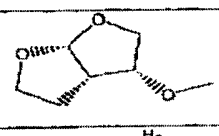
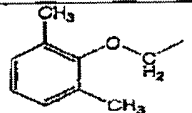
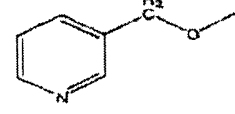
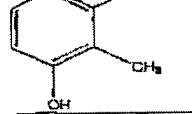
Co. N°	R _a	R _b	Chemo	Co. N°	R _a	R _b	Chemo
5		-NH ₂	A	37		-NH ₂	A
6		-NH ₂	A	38		-NHCH ₃	A
7		-NH ₂	A	39		-NH ₂	A
8		-NHCH ₃	A	40		-NH ₂	Ex. 9
9 ①		-NHCH ₃	A	41		-NH ₂	A
10 ①		-NHCH ₃	Ex 9	42		-NH ₂	A
11 ①		-NHCH ₃	A	43	 (28%A/72%B)	-NHCH ₃	A
12 ①		-NHCH ₃	A	44	 (70%A/30%B)	-NHCH ₃	A
13 ①		-NHCH ₃	A	45		-NH ₂	A
14		-NHCH ₃	A	46		-NH ₂	A

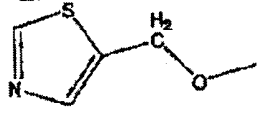
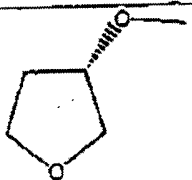
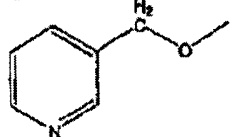
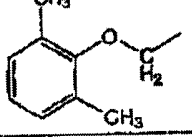
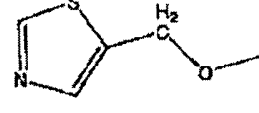
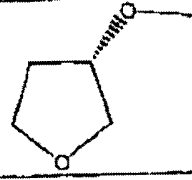
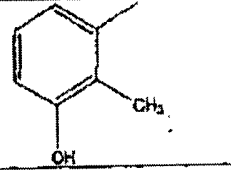
Co. N°	R _a	R _b	C _{meta}	Co. N°	R _a	R _b	C _{meta}
15	 (50%A/50%B)	-NHCH ₃	A	47		-NH ₂	A
16		-NHCH ₃	A	48 ②		-NHCH ₃	A
17		-NHCH ₃	A	49 ③		-NHCH ₃	A
18		-NHCH ₃	A	50 ④		-NHCH ₃	A
19		-NH ₂	A	51		-NH ₂	Ex. 9
20 ①		-NH ₂	A	53		-NH ₂	A
21		-NH ₂	A	54		-NH ₂	A
22		-NH ₂	A	55		-NH ₂	A
23 ①		-NH ₂	A	56		-NH ₂	A
24		-NH ₂	A	58		-NH ₂	A

Co. N°	R _a	R _b	Схема	Co. N°	R _a	R _b	Схема
26		-NH ₂	A	59		-NH ₂	A
27		-NH ₂	Ex 9	60			Ex. 9
32 ①		-NH ₂	A	61		-NH ₂	A
52		-N(CH ₃) ₂	Ex. 9	62		-N(CH ₃) ₂	

1. трифлуороацетатна сол
2. метансулфонатна сол
3. хлорохидратна сол
4. фумаратна сол



Co. N°	R _a	Схема на синтез	Co. N°	R _a	Схема на синтез
25		A	30 ①		A
28 ①		A	31 ①		A

Co. N°	R ₁	Схема на синтез	Co. N°	R ₂	Схема на синтез
29 ①		Пример 9	57 ①		A
63		A	64		A
65		Ex. 9	66		A
67		A			

1. трифлуороацетатна сол

Антивирусни анализи:

Съединенията от настоящото изобретение са изследвани за антивирусна активност в клетъчен анализ. Анализът демонстрира, че тези съединения имат мощна анти-HIV-активност срещу дивия тип лабораторен HIV-щам (HIV-1 щам LAI). Клетъчният анализ е извършен съгласно следната процедура.

Експериментален метод за клетъчен анализ:

HIV- или фалшиво-инфектирани MT4 клетки са инкубирани за пет дни в присъствието на различни концентрации от инхибитора. На края на инкубационния период всички HIV-инфектирани клетки са убити чрез

репликиращия вирус в контролните култури в отсъствието на инхибитор. Клетъчната жизненост е измерена чрез измерване на концентрацията на МТТ - жълта, водоразтворима тетразолиева боя, която се превръща в червен, водонеразтворим формазан, само в митохондриите на живи клетки. След разтваряне на получените формазанови кристали с изопропанол абсорбцията на разтвора е мониторирана при 540 nm. Стойностите корелират директно с броя на живите клетки, останали в културата при завършването на петдневната инкубация. Инхибиторната активност на съединението е мониторирана при вирусно-инфектирани клетки и е изразена като EC_{50} и EC_{90} . Тези стойности отразяват количеството от съединението, необходимо за защита, съответно на 50% и 90% от клетките спрямо цитопатогенния ефект на вируса. Токсичността на съединението е измерена при фалшиво-инфектирани клетки и е изразена като CC_{50} , което представлява концентрацията на съединението, необходима за инхибиране растежа на клетките с 50%. Индексът на селективност (SI) (съотношението CC_{50}/EC_{50}) е индикатор за селективността на анти-HIV-активността на инхибитора. Когато резултатите са посочени като например pEC_{50} или pCC_{50} стойности, резултатът е изразен като отрицателния логаритъм на резултата, изразен, съответно като EC_{50} или CC_{50} .

SI за тест-съединенията е в областта между над 10 до над 1000.

Антивирусен спектър:

Поради увеличаващия се брой лекарствено-резистентни HIV-щамове, настоящите съединения са тествани за тяхната мощност срещу клинично изолирани HIV-щамове, притежаващи няколко мутации (Таблицы 2 и 3). Тези мутации са свързани с резистентност спрямо протеазни инхибитори и водят до вируси, които имат различна степен на фенотипна кръстосана

резистентност към наличните понастоящем лекарства, като например саквинавир, ритонавир, нелфинавир, индинавир и ампренавир.

Таблица 2 Списък на мутациите в протеазния ген на HIV-щамове (A to F).

A	V003I, L010I, V032T, V032T, L033M, E035D, S037Y, S037D, M046I, R057R/K, Q058E, L063P, K070T, A071V, I072V, I084V, L089V
B	V003I, L010I, K020R, E035D, M036I, S037N, Q058E, I062V, L063P, A071V, I072M, G073S, V077I, I084V, I085V, L090 M
C	V003I, L010I, I015V, L091I, K020M, S037N, R041K, I054V, Q058E, L063P, A071V, I084V, L090M, I093L
D	V003I, L010L/I, I013V, L033I, E035D, M036I, M046L, K055R, R057K, L063P, I066F, A071V, I084V, N088D, L090M
E	V003I, L010I, V011I, A022V, L024I, E035D, M036I, S037T, R041K, I054V, I062V, L063P, A071V, I084V
F	L010F, M046I, M071V, I084V

Резултати:

Според измерването на широкоспектърната активност на настоящите съединения е определена кратната резистентност (FR), дефинирана като $FR = EC_{50} \text{ (мутантен щам)} / EC_{50} \text{ (HIV-1 щам LAI)}$. Таблица 3 показва резултатите от антивирусното тестване по отношение на кратната резистентност. Както може да се види в тази таблица, настоящите съединения са ефективни в инхибирането на широка гама от мутантни щамове: Колоната A: FR стойност спрямо мутант A, Колоната B: FR спрямо мутант B, Колоната C: FR спрямо мутант C, Колоната D: FR спрямо мутант D, Колоната E: FR спрямо мутант E, Колоната F: FR спрямо мутант F. Токсичността (Tox) е изразена като pCC_{50} стойността според определянето при фалшиво-трансфектирани клетки. Колоната WT представлява стойността на pEC_{50} спрямо дивия тип HIV-LAI щам.

Таблица 3. Резултати от тестването на токсичността и резистентността при щамове А до F (изразена като FR). ND=не определена

Co	N°	A	B	C	D	E	F	Tox	WT
1	17	3.1	2.2	1.9	1.2	21	4	8.12	
2	0.27	0.19	0.19	0.17	0.17	1.3	4	7.48	
3	3.1	1.3	1.4	2.5	1.5	14	4	8.18	
4	14	1.7	2.2	9.5	2.5	50	4	7.81	
5	2.3	0.78	1.6	1.7	1.62	8.5	4.26	7.8	
6	3.5	0.62	0.64	0.74	0.68	4.3	4	7.27	
7	0.27	0.34	0.22	0.18	0.20	0.51	4	7.7	
8	2.1	1.2	0.83	0.71	0.63	1.0	4	8.57	
9	79	4.7	4.7	5.4	4.5	115	4	8.11	
10	37	13	7.4	16.2	8.3	36	4	7.98	
11	87	3.5	3.7	3.5	2.63	224	4.09	8.03	
12	37	5.1	7.2	6.8	4.4	40	4	7.69	
13	3.7	0.85	3.7	3.5	2.6	7.1	4.03	7.33	
18	10	3.0	3.8	4.7	3.3	55	4.11	8.46	
19	0.2	0.25	0.25	0.17	0.21	0.63	4.34	6.17	
20	0.23	0.30	0.30	0.20	0.25	0.63	4.34	6.25	
21	4.7	0.68	0.74	2.3	0.60	13.5	4.29	8.10	
23	7.4	2.0	9.3	8.9	9.3	35	4	7.06	
24	12.3	0.83	0.81	1.0	0.78	62	4.0	7.41	
26	72	4.1	8.1	9.1	3.0	170	4	7.23	
34	6.8	1.7	2.2	2.3	2.2	8.9	4.16	7.02	
35	58	13.2	7.2	8.9	8.1	ND	3.74	8.88	
36	ND	ND	2.1	ND	2.2	ND	4.25	5.79	
37	10	3.2	8.3	11	4.3	14	4	6.67	
39	ND	ND	2.6	3.5	4.6	ND	4.5	5.87	
42	ND	1.7	1.6	5.5	4.8	ND	4.15	6.28	
43	3.3	1.6	0.8	0.62	0.59	14	4	7.32	
44	1.6	1.3	0.93	0.56	0.56	4.9	4	7.36	
45	7.9	1.4	1.3	1.5	1.5	17	4	6.23	
46	3.2	0.83	2.2	4.0	19	13	4	8.07	
47	0.5	0.48	0.36	0.53	0.23	3.4	4	6.65	
48	3.7	0.72	0.45	0.87	0.93	19	4	8.8	

Co	N°	A	B	C	D	E	F	Tox	WT
49		3.2	0.74	0.63	0.69	0.71	17	4	8.78
50		3.5	0.72	0.54	0.72	0.76	17	4	8.77
53		4.6	1.4	1.2	3.1	1.2	13	4	8.14
56		2.6	0.76	1.1	3.8	1.4	6.6	4.3	7.49
58		0.60	0.45	0.46	0.52	0.44	0.98	<4.49	6.45
59		19	0.87	1.32	4.4	0.98	28	<4.49	8.11
61		83	5.9	2.1	3.2	0.78	214	4.3	7.97

Caco-2-анализ на пермеабилитета при интестинална абсорбция

Пропускливостта за различните съединения е изследвана съгласно протокола за Caco-2 теста, описан от Augustijns et al. (Augustijns et al. (1998). *Int. J. of Pharm.*, 166, 45-54), където Caco-2 клетки при клетъчен пасаж с брой между 32 и 45 са расли в 24-ямкови клетъчно-културелни плочки за 21 до 25 дни. Целостта на клетъчния единичен слой е проверена чрез измерване на трансепителната електрична резистентност (TEER). Тестът е извършен при pH 7.4 и при 100 μ M концентрация на донорното съединение. Взети са последователни проби при рецепторното място за изчисляване на кумулативните количества и видимия пермеабилитет.

Водоразтворимост при различни pH стойности

Равновесната разтворимост в симулирани стомашно-чревни разтвори при термодинамични условия е добра мярка за профила на разтворимост на съединението в стомаха и различните части на червата. Симулирана стомашна течност (SGF) (без пепсин) е нагласена при pH 1.5. Симулирани чревни течности (SIF) (без жлъчни соли) са нагласени при pH 5, pH 6.5, pH 7 и pH 7.5. Експерименталният протокол използва 96-ямкови плоскодънни микроплочки, в които на ямка е поставен 1 мг от съединение (разтвор в метанол) и е изпарен до сухо. Съединенията са повторно разтворени в SGF и SIF и са инкубирани за една нощ върху хоризонтално клатецо устройство

при 37°C. След филтриране концентрацията на съединението е определена чрез UV-спектрофотометрия.

Орална наличност при плъх и куче

Оралната наличност на серия избрани съединения е оценена в стандартен набор от кинетични експерименти, първоначално при мъжки и женски плъхове и след това при мъжки и женски кучета. Съединенията са изготвени като 20 мг/мл разтвор или суспензия в DMSO, PEG400 или циклодекстрин 40% (CD40%). За повечето експерименти при плъхове са формирани три дозировъчни групи: 1/ единична интраперитонеална доза (IP) от 20 мг/кг в DMSO-форма; 2/ единична орална доза от 20 мг/кг в PEG400-форма и 3/ единична орална доза от 20 мг/кг в циклодекстринова форма. При куче е използван само оралният път на приложение. Вzeti са кръвни проби през равни времеви интервали и са определени концентрациите в серума посредством LC-MS биоаналитичен метод.

Натрупване на системна бионаличност

За описания вид съединения (протеазни инхибитори) е известно, че инхибирането на метаболитните деградационни процеси може значимо да повиши системната наличност чрез намаляване на метаболизма при първо преминаване през черния дроб и метаболитния клирънс от плазмата. Този принцип на "натрупване" може да бъде приложен при клиничното използване на фармакологичното действие на лекарството. Този принцип може също да бъде проучен при плъх или куче чрез симултанно приложение на съединение, което инхибира Cyt-p450-метаболитните ензими. Познатите блокери са, например, ритонавир и кетоконазол. Прилагането на единична орална доза от ритонавир (RTV) 5 мг/кг при плъх и куче може да доведе до значително увеличаване на системната

бионаличност (отразена чрез увеличената AUC) на използваните съединения от настоящото изобретение.

Анализи на протеиновото свързване:

Човешките серумни протеини като албумин (HSA) или α -1-кисел гликопротеин (AAG) свързват много лекарства, което води до възможно намаляване на ефективността на тези съединения. С цел да се определи дали настоящите съединения могат да бъдат повлияни от това свързване, анти-HIV-активността на съединенията е измерена в присъствието на човешки серум, оценявайки по този начин ефекта от свързването на протеазните инхибитори към тези протеини. MT4-клетки са инфектирани с HIV-1 LAI при множественост на заразяването (MOI) от 0.001-0.01 CCID₅₀ (50% клетъчно-културелна инфектираща доза на клетка, CCID₅₀). След инкубация за 1 час, клетките са промити и поставени в 96-ямкова плоча, съдържаща серийни разреждания на съединението в присъствие на 10% FCS (фетален телешки серум), 10% FCS + 1 мг/мл AAG (α -1 кисел гликопротеин), 10% FCS + 45 мг/мл HSA (човешки серумен албумин) или 50% човешки серум (HS). След 5 или 6 дневна инкубация е изчислена EC₅₀ (50% ефективна концентрация в клетъчния анализ) чрез определяне на клетъчната жизненост или чрез определяне на количественото ниво на HIV-репликацията. Клетъчната жизненост е измерена посредством гореописания анализ. В 96-ямкова плоча, съдържаща серийни разреждания на съединението в присъствие на 10% FCS или 10% FCS + 1 мг/мл AAG, са добавени HIV (див тип или резистентен щам) и MT4-клетки при крайна концентрация, съответно 200-250 CCID₅₀/гнездо и 30, 000 клетки/гнездо. След инкубация за 5 дни (37°C, 5% CO₂) е определена жизнеността на клетките посредством тетразолиев колориметричен МТТ-метод (3-[4,5-

диметилтиазол-2-ил]-2,5-дифенилтетразолиев бромид) (Pauwels et al. *J Virol. Methods* 1988,20,309321).

Формулиране на съединение 3

Съединение 3 е разтворено в органичен разтворител като етанол, метанол или метиленхлорид, предпочитано в смес от етанол и метиленхлорид. Полимери като поливинилпиролидонов кополимер с винилацетат (PVP-VA) или хидрокиспропилметилцелулоза (HPMC), обикновено 5 mPa.s, са разтворени в органични разтворители като етанол, метанол и метиленхлорид. Предпочитано полимерът е разтворен в етанол. Разтворите на полимера и съединението са смесени и след това изсушени при разпращаване. Съотношението съединение/полимер е избрано от 1/1 до 1/6. Междинни стойности са 1/1.5 и 1/3. Подходящо съотношение е 1/6. Изсушеният прах-твърда дисперсия след това е напълнен в капсули за приложение. Съдържанието на лекарственото средство в една капсула е между 50 и 100 мг в зависимост от размера на използваните капсули.

Таблетки с филмово покритие

Получаване на таблетната сърцевина

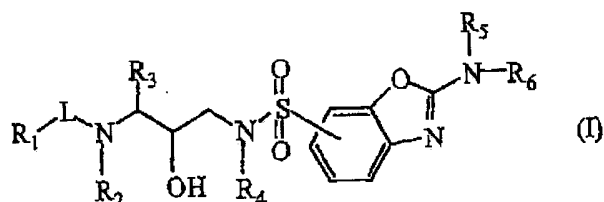
Смес от 100 гр активна съставка, 570 гр лактоза и 200 гр нишесте е смесена добре и след това е навлажнена с разтвор на 5 гр натриев додецилсулфат и 10 гр поливинилпиролидон в около 200 мл вода. Мократа прахова смес е пресята, изсушена и отново пресята. След това са добавени 100 гр микрокристална целулоза и 15 гр хидрогенирано растително масло. Цялото е смесено добре и копресирано в таблетки, получавайки 10 000 таблетки, всяка съдържаща 10 мг от активната съставка.

Покритие

Към разтвор на 10 гр метилцелулоза в 75 мл денатуриран етанол е добавен разтвор на 5 гр етилцелулоза в 150 мл дихлорометан. След това са добавени 75 мл дихлорометан и 2.5 мл 1,2,3-пропантриол. 10 гр полиетиленгликол са разтопени и разтворени в 75 мл дихлорометан. Последният разтвор е добавен към първия и след това са добавени 2.5 гр магнезиев октадеканоат, 5 гр поливинилпиролidon и 30 мл концентрирана цветна суспензия и цялото е хомогенизирано. Таблетните сърцевини са покрити с така получената смес в апарат за нанасяне на покритие.

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

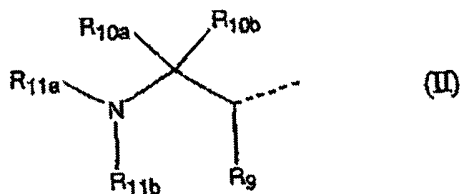
1. Съединение с формулата



негов *N*-оксид, сол, стереоизомерна форма, рацемична смес, продрога, естер или метаболит, където

R₁ и R₈ независимо представляват водород, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, арилC₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₃₋₇циклоалкилC₁₋₆алкил, арил, Het¹, Het¹C₁₋₆алкил, Het², Het²C₁₋₆алкил;

R₁ може също да бъде радикал с формулата



където

R₉, R_{10a} и R_{10b} независимо представляват водород,

C₁₋₄алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил, C₃₋₇циклоалкил, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил или C₁₋₄алкил, евентуално заместен с арил, Het¹, Het², C₃₋₇циклоалкил, C₁₋₄алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил, аминосулфонил, C₁₋₄алкилS(O)_t, хидрокси-, циано-, халоген или amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са независимо избрани от C₁₋₄алкил, арил, арилC₁₋₄алкил, C₃₋₇циклоалкил,

C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} алкил и Het^2C_{1-4} алкил; като R_9 , R_{10a} и въглеродните атоми, към които те са свързани, могат също да образуват C_{3-7} циклоалкилов радикал; и когато L е $-O-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$ или $-NR_8-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, тогава R_9 може също да бъде оксо-;

R_{11a} е водород, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, C_{3-7} циклоалкил, арил, аминокарбонил, евентуално моно- или двойно заместен, аминок- C_{1-4} алкилкарбонилокси-, евентуално моно- или двойно заместен, C_{1-4} алкилоксикарбонил, арилоксикарбонил, Het^1 оксикарбонил, Het^2 оксикарбонил, арилоксикарбонил C_{1-4} алкил, арил C_{1-4} алкилоксикарбонил, C_{1-4} алкилкарбонил, C_{3-7} циклоалкилкарбонил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкилоксикарбонил, C_{3-7} циклоалкилкарбонилокси-, карбоксил C_{1-4} алкил-карбонилокси-, C_{1-4} алкилкарбонилокси-, арил C_{1-4} алкилкарбонилокси-, арилкарбонилокси-, арилоксикарбонилокси-, Het^1 карбонил, Het^1 карбонилокси, Het^1C_{1-4} алкилоксикарбонил, Het^2 карбонилокси-, Het^2C_{1-4} алкилкарбонилокси-, Het^2C_{1-4} алкилоксикарбонилокси- или C_{1-4} алкил, евентуално заместен с арил, арилокси-, Het^2 , халоген или хидрокси-; където заместителите при amino-групите независимо са избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 , $Het^1 C_{1-4}$ алкил и Het^2C_{1-4} алкил;

R_{11b} е водород, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, арил, Het^1 , Het^2 или C_{1-4} алкил, евентуално заместен с халоген, хидрокси-, C_{1-4} алкил $S(=O)_t$, арил, C_{3-7} циклоалкил, Het^1 , Het^2 , amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са независимо избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} алкил и Het^2C_{1-4} алкил; като R_{11b} може да бъде свързан към остатъка от молекулата чрез

сулфонилна група;

t всеки път и независимо е нула, 1 или 2;

R_2 е водород или C_{1-6} алкил;

L е $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NR_8-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, $-NR_8-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-O-S(=O)_2-$, $-NR_8-S(=O)_2$, като или $C(=O)$ групата или $S(=O)_2$ групата е свързана към NR_2 -радикала; като C_{1-6} алкандиловият радикал евентуално е заместен, като заместителят е избран от хидрокси-, арил, Het^1 или Het^2 ;

R_3 е C_{1-6} алкил, арил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, или арил- C_{1-4} алкил;

R_4 е водород, C_{1-4} алкоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил или C_{1-6} алкил, евентуално заместен с един или повече заместители, всеки независимо избран от арил, Het^1 , Het^2 , C_{3-7} циклоалкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, аминосулфонил, C_{1-4} алкил- $S(=O)_t$, хидрокси-, циано-, халоген и amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са независимо избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил- C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 , Het^1-C_{1-4} алкил и Het^2-C_{1-4} алкил;

R_5 е водород или C_{1-6} алкил;

R_6 е водород или C_{1-6} алкил.

2. Съединение съгласно претенция 1, където:

R_9 , R_{10a} and R_{10b} са, всеки независимо, водород,

C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил,

C_{2-6} алкинил или C_{1-4} алкил, евентуално заместен с арил, Het^1 , Het^2 ,

C_{3-7} циклоалкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил,

моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, аминосулфонил, C_{1-4} алкил $S(O)_t$, хидрокси-, циано-, халоген или amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} алкил и Het^2C_{1-4} алкил; като R_9 , R_{10a} и въглеродните атоми, към които те са свързани, могат също да образуват C_{3-7} циклоалкилов радикал;

R_{11b} е водород, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, арил, Het^1 , Het^2 или C_{1-4} алкил, евентуално заместен с халоген, хидрокси-, C_{1-4} алкил $S(=O)_t$, арил, C_{3-7} циклоалкил, Het^1 , Het^2 , amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил- C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 , Het^1C_{1-4} алкил и Het^2C_{1-4} алкил; като R_{11b} може да бъде свързан към остатъка от молекулата посредством сулфонилна група;

t е нула, 1 или 2;

L е $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NR_8-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, $-NR_8-C_{1-6}$ алкандиил- $C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-O-S(=O)_2-$, $-NR_8-S(-O)_2$, като или $C(=O)$ групата или $S(=O)_2$ групата е свързана към NR_2 -радикала;

R_4 е водород, C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, C_{3-7} циклоалкил, C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил, или C_{1-6} алкил, евентуално заместен с един или повече заместители, избрани от арил, Het^1 , Het^2 , C_{3-7} циклоалкил, C_{1-4} алкилоксикарбонил, карбоксил, аминокарбонил, моно- или ди(C_{1-4} алкил)аминокарбонил, аминосулфонил, C_{1-4} алкил $S(=O)_t$, хидрокси-, циано-, халоген и amino-, евентуално моно- или двойно заместен, като заместителите са избрани от C_{1-4} алкил, арил, арил C_{1-4} алкил, C_{3-7} циклоалкил, C_{3-7} циклоалкил C_{1-4} алкил, Het^1 , Het^2 ,

Het¹C₁₋₄алкил и Het²C₁₋₄алкил.

3. Съединение съгласно всяко от претенции 1 до 2, където R₁ е водород, C₁₋₆алкил, C₂₋₆алкенил, арилC₁₋₆алкил, C₃₋₇циклоалкил, C₃₋₇циклоалкилC₁₋₆алкил, арил, Het², Het²C₁₋₆алкил.
4. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 3, където R₁-L е Het¹-O-C(=O)-.
5. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 3, където R₁-L е Het²-C₁₋₆алкандиил-O-C(=O)-, арил-O-C₁₋₆алкандиил-C(=O)- или арил-C(=O)-.
6. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 3, където R₁ е Het² или Het²C₁₋₆алкил; като посоченият Het² съдържа поне един хетероатом, независимо избран от азот, кислород и сяра; и L е -C(=O)-, -O-C(=O)- или -O-C₁₋₆алкил-C(=O)-.
7. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 3, където R₁ е Het² или Het²C₁₋₆алкил; като посоченият Het² съдържа поне два хетероатома, всеки независимо избран от азот, кислород и сяра; и L е -C(=O)-, -O-C(=O)- или -O-C₁₋₆алкил-C(=O)-.
8. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 3, където R₁ е 2-тиазолилметил-; и L е -O-C(=O)-.
9. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 3, където R₁ е Het¹ или Het¹C₁₋₆алкил; като посоченият Het¹ съдържа поне един хетероатом, независимо избран от азот, кислород и сяра; и

L е $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$ или $-O-C_{1-6}$ алкил- $C(=O)-$.

10. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 2 с кратна резистентност, определена съгласно методите, описани тук, в областта от 0.01 до 100 спрямо HIV-видове с поне една мутация в HIV-протеазата при позиция, избрана от 10, 71 и 84, в сравнение с последователността на дивия тип.
11. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 10 като продрога.
12. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 10 под формата на фармацевтично поносима сол.
13. Фармацевтичен състав, съдържащ ефективно количество от поне едно съединение съгласно всяка от претенции 1 до 12 и фармацевтично поносим ексципиент.
14. Фармацевтичен състав, съдържащ ефективно количество от поне едно съединение съгласно всяка от претенции 1 до 12 и модулатор на метаболизирането на посоченото съединение.
15. Съединение съгласно всяка от претенции 1 до 12 за използване на лечебно средство.
16. Метод за инхибиране на протеази в ретровирус при бозайник, заразен с посочения ретровирус, който включва приложение при посочения бозайник на инхибиращо протеази количество от съединение съгласно всяка от претенции 1 до 12.

17. Метод за борба с инфекция или заболяване, свързани с ретровирусна инфекция при бозайник, включващ приложение при такъв бозайник на ефективно количество от поне едно съединение съгласно всяка от претенции 1 до 12.
18. Метод за борба с инфекция или заболяване, свързани с ретровирусна инфекция при бозайник, включващ приложение при такъв бозайник на ефективно количество от поне едно съединение съгласно всяка от претенции 1 до 12, включващ, освен това, приложение на поне още едно съединение, модулиращо метаболизирането на посоченото първо съединение, като второто съединение може да бъде приложено едновременно, поотделно или последователно спрямо първото съединение.
19. Метод за борба с инфекция или заболяване, свързани с ретровирусна инфекция при бозайник, включващ приложение при такъв бозайник на състав съгласно претенция 14.
20. Метод съгласно всяка от претенция 16 до 19, като посоченият бозайник е човек.
21. Метод за инхибиране на ретровирусна репликация, включващ контакт на ретровируса с ефективно количество от поне едно съединение съгласно всяка от претенции 1 до 12.
22. Метод съгласно претенция 20 до 21, където ретровирусът е вирусът на човешката имунна недостатъчност (HIV).

23. Метод съгласно претенция 22, където HIV-вирусът е щам с резистентност спрямо много лекарствени средства.
24. Използване на съединение съгласно всяка от претенции 1 до 12 в производството на медикамент за лечение или борба с инфекция или заболяване, свързани с ретровирусна инфекция при бозайник.
25. Използване на съединение съгласно всяка от претенции 1 до 12 в производството на медикамент за инхибиране на протеаза на ретровирус при бозайник, заразен с посочения ретровирус.
26. Използване на съединение съгласно всяка от претенции 1 до 12 в производството на медикамент за инхибиране на ретровирусна репликация.
27. Използване на съединение съгласно всяка от претенции 24 до 26, където ретровирусът е вирусът на човешката имунна недостатъчност (HIV).
28. Използване на съединение съгласно всяка от претенции 24 до 27, където ретровирусът е щам с резистентност спрямо много лекарства.
29. Съединение съгласно претенция 1 или 2, избран от съединение номер 1 до 8, 10, 12, 13, 18 до 21, 23, 24, 34 до 37, 39, 42 до 50, 53, 56, 58, 59 и 61.
30. Фармацевтичен състав, състоящ се от твърда дисперсия, съдържаща (а) съединение съгласно всяка от претенции 1 до 12, (б) един или повече фармацевтично приемливи водоразтворими полимери.