

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.04.2002**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **09.04.2001 02.05.2001**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2001/01201308 2001/287704**
(33) Země priority: **EP US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu:
(Věstník č: 5/2004)
(86) PCT číslo: **PCT/EP2002/004012**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 2002/081478**

(21) Číslo dokumentu:

2003-2936

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷ :
C 07 D 263/58
C 07 D 413/12
C 07 D 417/12
A 61 K 31/427
A 61 K 31/423
A 61 P 31/00

(71) Přihlašovatel:

TIBOTEC PHARMACEUTICALS LTD., Dublin, IE

(72) Původce:

Surleraux Dominoque Louis Nestor Chislain, Machelen,
BE

Vendeville Sandrine Marie Helene, Bruxelles, BE

Verschueren Wim Gaston, Berchem, BE

De Bethune Marie-Pierre T. M. M. G., Everberg, BE

De Kock Herman Augustinus, Arendonk, BE

Tahri Abdellah, Heverlee, BE

Erra Solá Montserrat, Brussels, BE

(74) Zástupce:

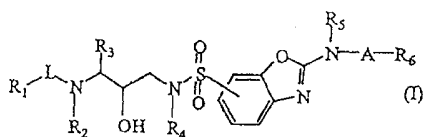
Matějka Jan JUDr., Národní 32, Praha, 11000

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Širokospektré 2-(substituované-amino)-
benzoxazolové sulfonamidové inhibitory HIV
proteasy**

(57) Anotace:

Předkládané řešení zahrnuje sloučeniny, které mají vzorec I, jejich N-oxidy, soli, stereoisomerické formy, racemické směsi, proléky, estery a metabolity. Dále souvisí s jejich použitím jako širokospektrých inhibitorů HIV proteasy, s procesy pro jejich přípravu stejně jako s farmaceutickými směsmi a diagnostickými kity, které je obsahují. Předkládané řešení také zahrnuje jejich kombinace s jiným antiretrovirovým činidlem a s jejich použitím v testech, jako referenčních sloučenin nebo jako činidel.



ŠIROKOSPEKTRÉ 2-(SUBSTITUOVANÉ-AMINO)-BENZOXAZOLOVÉ
SULFONAMIDOVÉ INHIBITORY HIV PROTEASY

Předkládaný vynález souvisí s 2-(substituovanými-amino)-benzoxazolovými sulfonamidy, jejich použitím jako inhibitorů aspartátové proteasy, zejména jako širokospektrých inhibitorů HIV proteasy, postupů pro jejich přípravu stejně jako farmaceutických směsí a diagnostických souprav, které je obsahují. Předkládaný vynález se také týká kombinací předkládaných 2-(substituovaných-amino)-benzoxazolových sulfonamidů s dalším antiretrovirovým činidlem. Dále souvisí s jejich použitím v testech jako referenčních sloučenin nebo činidel.

Virus, který způsobuje syndrom získané imunitní nedostatečnosti (AIDS) je znám pod odlišnými názvy, včetně viru T-lymfocytů III (T-lymphocyte virus III - HTLV-III) nebo viru spojeného s lymfadenopatií (lymphadenopathy-associated virus - LAV) nebo viru spojeného s AIDS (AIDS-related virus - ARV) nebo viru lidské imunitní nedostatečnosti (HIV). Dosud byly identifikovány dvě odlišné rodiny, tj. HIV-1 a HIV-2. Níže, bude pro obecné označení těchto virů použito zkratky HIV.

Jedním z kritických kroků v životním cyklu retroviru je štěpení polyproteinových prekurzorů aspartátovou proteasou. U viru HIV je například protein *gag-pol* štěpen HIV proteasou. Správné štěpení polyproteinových prekurzorů aspartátovou proteasou je nezbytné pro skládání infekčních virionů, čímž se aspartátová proteasa stává atraktivním cílem pro antivirovou terapii. Zejména HIV proteasa je při léčbě HIV atraktivním cílem.

Inhibitory HIV proteasy (PI) jsou běžně podávány pacientům

s AIDS v kombinaci s jinými anti-HIV sloučeninami, takovými jako například nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptasy, (NRTI), nenukleosidovými inhibitory reverzní transkriptasy (NNRTI), nukleotidové inhibitory reverzní transkriptasy (NtRTI) nebo jinými inhibitory proteasy. Bez ohledu na fakt, že tyto antiretrovirové sloučeniny jsou velmi užitečné, mají společné omezení, zejména v tom, že cílové enzymy v HIV viru jsou schopné mutovat takovým způsobem, že známé léky se stávají méně účinné nebo jsou dokonce neúčinné proti těmto mutantním virům HIV. Nebo, jinými slovy, vytváří virus HIV zvýšenou rezistenci proti dostupným lékům.

Rezistence retrovirů a zejména viru HIV proti inhibitorům je hlavní příčinou selhání terapie. Například, polovina pacientů, kteří přijímají anti-HIV kombinační terapii, nemají úplnou odezvu na tuto léčbu, hlavně kvůli rezistenci viru k jednomu nebo více použitým lékům. Kromě toho, bylo ukázáno, že rezistentní virus je přenesen na nově infikované jedince, což vede ke značně omezeným možnostem terapie pro tyto pacienty, naivní k léku. Z těchto důvodů je v oboru potřeba nových sloučenin pro retrovirovou terapii, zejména pro terapii AIDS. Zejména akutní potřebou v oboru jsou sloučeniny, které jsou aktivní nejen proti HIV viru divokého typu ale také proti stále více běžnějším rezistentním HIV virům.

Znamé antiretrovirové látky, často podávané v režimu kombinované terapie, nakonec způsobují rezistenci, jak je konstatováno výše. Toto může často přinutit ošetřujícího lékaře, aby zvýšil plasmatické hladiny aktivních látek, za účelem, aby řečené antiretrovirové látky znovu získaly účinnost proti mutantním virům HIV. Následkem tohoto je vysoce nežádoucí zvýšení tabletové zátěže. Zvýšení plasmatických hladin může také vést ke zvýšenému riziku nevyhovění předepsané terapii.

Je tedy důležité, mít sloučeniny vykazující nejen aktivitu proti širokému spektru HIV mutantů, je také důležité, aby existoval malý nebo žádný rozdíl v poměru mezi aktivitou proti mutantnímu viru HIV a aktivitou proti HIV viru divokého typu (také definováno jako násobná rezistence nebo FR) přes široké spektrum mutantních kmenů HIV. Pacient, jako takový, může zůstat na stejném režimu kombinované terapie po delší časové období, protože se bude zvyšovat šance, že mutantní HIV virus bude citlivý k těmto aktivním sloučeninám.

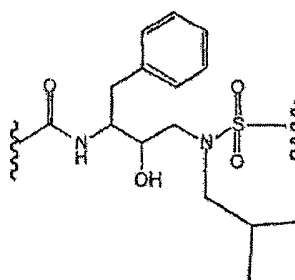
Nalezení sloučenin s vysokou účinností proti divokému typu a proti široké škále mutantů je také důležité, protože tabletová zátěž může být snížena, jestliže jsou terapeutické hladiny drženy na minimu. Jeden způsob snížení této tabletové zátěže je nalezení sloučenin proti HIV, s dobrou biologickou dostupností, tj. s příznivým farmakokinetickým a metabolickým profilem, takovým, aby mohla být minimalizována denní dávka a následně také počet přijímaných tablet.

Další důležitou charakteristikou dobré anti-HIV sloučeniny je, že vazba inhibitoru plasmatickým proteinem musí mít minimální nebo dokonce žádný efekt na jeho účinnost.

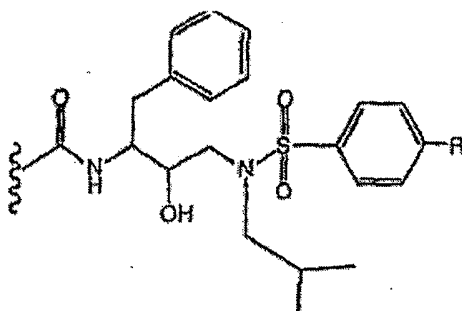
Je zde tedy vysoká lékařská potřeba inhibitorů proteasy, které jsou schopny být aktivní pro široké spektrum mutantů HIV viru, s malým rozdílem v násobné rezistenci, mají dobrou biodostupnost a vykazují malý nebo žádný následek pro svou účinnost v důsledku vazby plasmatického proteinu.

Dosud je na trhu nebo je vyvíjeno několik inhibitorů proteas. Jedna konkrétní struktura jádra (znázorněna níže) byla uvedena v mnoha publikacích, takových, jako WO 95/06030, WO 96/22287, WO 96/28418, WO 96/28463, WO 96/28464, WO 96/28465 a WO 97/18205. Sloučeniny v nich uvedené jsou popsány jako inhibitory

retrovirové proteasy.

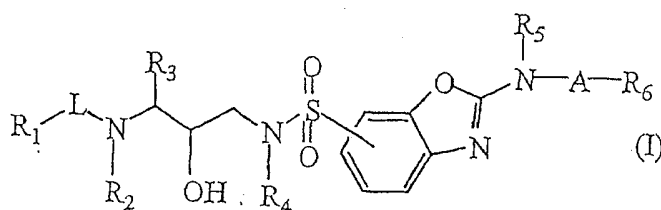


WO 99/67254 zahrnuje 4-substituované-fenylsulfonamidy, které jsou schopné inhibovat retrovirové proteasy, s násobnou rezistencí k lékům.



Překvapivě bylo zjištěno, že 2-(substituované-amino)-benzoxazolové sulfonamidy předkládaného vynálezu mají výhodnější farmakologický a farmakokinetický profil. Nejen, že jsou aktivní proti HIV viru divokého typu, ale také vykazují širokospektrou aktivitu proti různým mutantním HIV virům, vykazujícím rezistenci proti známým proteasovým inhibitorům.

Předkládaný vynález zahrnuje 2-(substituované-amino)-benzoxazolové proteasové inhibitory, které mají vzorec

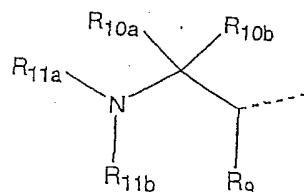


a jejich N-oxidy, soli, stereoisomerické formy, racemické

směsi, proléky, estery a metabolity, kde

R_1 a R_8 jsou, každý nezávisle, vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, aryl C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-6} alkyl, aryl, Het¹, Het¹ C_{1-6} alkyl, Het², Het² C_{1-6} alkyl;

R_1 může být radikál vzorce



(II)

kde

R_9 , R_{10a} a R_{10b} jsou, každý nezávisle, vodík, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, karboxyl, aminokarbonyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl nebo C_{1-4} alkyl, dle volby substituovaný arylem, Het¹, Het², C_{3-7} cykloalkylem, C_{1-4} alkyloxykarbonylem, karboxylem, aminokarbonylem, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonylem, aminosulfonylem, C_{1-4} alkylS(O)_t, hydroxy, kyano, halogen nebo amino, dle volby mono- nebo disubstituovaný, kde substituenty jsou nezávisle vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} alkylu a Het² C_{1-4} alkylu; ve kterých R_9 , R_{10a} a uhlíkové atomy, ke kterým jsou připojeny, mohou také vytvářet C_{3-7} cykloalkylový radikál; když L je $-O-C_{1-6}$ alkandiyl-C(=O)- nebo $-NR_8-C_{1-6}$ alkandiyl-C(=O)-, potom R_9 může být také oxo;

R_{11a} je vodík, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} cykloalkyl, aryl, aminokarbonyl, dle volby mono- nebo disubstituovaný, amino C_{1-4} alkyl-karbonyloxy, dle volby mono- nebo disubstituovaný, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, aryloxykarbonyl, Het¹oxykarbonyl, Het²oxykarbonyl, aryloxykarbonyl C_{1-4} alkyl, aryl C_{1-4} alkyloxykarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl, C_{3-7} cykloalkylkarbonyl, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkyloxykarbonyl, C_{3-7} cykloalkylkarbonyloxy, karboxyl C_{1-4} alkylkarbonyloxy, C_{1-}

$_4$ alkylkarbonyloxy, aryl C_{1-4} alkyl-karbonyloxy,
 arylkarbonyloxy, aryloxykarbonyloxy, Het¹karbonyl,
 Het¹karbonyloxy, Het¹ C_{1-4} alkyloxykarbonyl,
 Het²karbonyloxy, Het² C_{1-4} alkylkarbonyloxy, Het² C_{1-4}
 $_4$ alkyloxykarbonyloxy nebo C_{1-4} alkyl, dle volby
 substituovaný arylem, aryloxy, Het², halogenem nebo
 hydroxy; kde substituenty na aminoskupinách jsou každý
 nezávisle vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7}
 cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4}
 $_4$ alkylu a Het² C_{1-4} alkylu;

R_{11b} je vodík, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl,
 Het¹, Het² nebo C_{1-4} alkyl, dle volby substituovaný
 halogenem, hydroxy, C_{1-4} alkylS(=O)_t, arylem, C_{3-7}
 cykloalkylem, Het¹, Het², amino, dle volby mono- nebo
 disubstituovaným, kde substituenty jsou nezávisle
 vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7}
 cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4}
 $_4$ alkylu a Het² C_{1-4} alkylu;

kde R_{11b} může být spojen se zbývající částí molekuly pomocí
 sulfonylové skupiny;

každé nezávislé t je nula, 1 nebo 2;

R₂ je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

L je -C(=O)-, -O-C(=O)-, -NR₈-C(=O)-, -O- C_{1-6} alkandiyl-C(=O)-,
 -NR₈- C_{1-6} alkandiyl-C(=O)-, -S(=O)₂-, -O-S(=O)₂-, -NR₈-S(=O)₂
 kde buď C(=O) skupina nebo skupina S(=O)₂ je připojena k
 NR₂ části; a kde alkandiylová část je dle volby
 substituovaná arylem, Het¹, Het²;

R₃ je C_{1-6} alkyl, aryl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkyl, nebo
 aryl C_{1-4} alkyl;

R₄ je vodík, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, karboxyl, aminokarbonyl,
 mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6}
 alkenyl, C_{2-6} alkynyl nebo C_{1-6} alkyl, dle volby substituovaný
 jedním nebo více substituenty, nezávisle vybranými z arylu,
 Het¹, Het², C_{3-7} cykloalkylu, C_{1-4} alkyloxykarbonylu,

karboxylu, aminokarbonylu, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminokarbonylu, aminosulfonylu, C₁₋₄alkylS(O)_t, hydroxy, kyano, halogen a amino, dle volby mono- nebo disubstituovaný, kde substituenty jsou nezávisle vybrány z C₁₋₄alkylu, arylu, arylC₁₋₄alkylu, C₃₋₇cykloalkylu, C₃₋₇cykloalkylC₁₋₄alkylu, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄alkylu a Het²C₁₋₄alkylu;

A je C₁₋₆alkandiyl, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)₂-, C₁₋₆alkandiyl-C(=O)-, C₁₋₆alkandiyl-C(=S)- nebo C₁₋₆alkandiyl-S(=O)₂-; kde místem připojení k atomu dusíku je C₁₋₆alkandiylová skupina v těch částech, obsahujících řečenou skupinu;

R₅ je vodík, hydroxy, C₁₋₆alkyl, Het¹C₁₋₆alkyl, Het²C₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, kde amino skupina může být dle volby mono- nebo disubstituovaná C₁₋₄alkylem;

R₆ je C₁₋₆alkyloxy, Het¹, Het¹oxy, Het², Het²oxy, aryl, aryloxy nebo amino; a v případě -A- je jiný než C₁₋₆alkandiyl potom R⁶ může také být C₁₋₆alkyl, Het¹C₁₋₄alkyl, Het¹oxyC₁₋₄alkyl, Het²C₁₋₄alkyl, Het²oxyC₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyl, aryloxyC₁₋₄alkyl nebo aminoC₁₋₆alkyl; kde každá z aminoskupin v definici R₆ může být dle volby substituovaná jedním nebo více substituenty, nezávisle vybranými z C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkylkarbonylu, C₁₋₄alkyloxykarbonylu, arylu, arylkarbonylu, aryloxykarbonylu, Het¹, Het², arylC₁₋₄alkylu, Het¹C₁₋₄alkylu nebo Het²C₁₋₄alkylu; a

-A-R₆ může být hydroxy C₁₋₆alkyl;

R⁵ a -A-R⁶ vzaty dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, mohou také vytvářet Het¹ nebo Het².

Tento vynález také předvídá kvarternizaci dusíkových atomů předkládaných sloučenin. Základní dusík může být kvarternizován jakýmkoliv činidlem, které je známé těm, kteří jsou orientováni v oboru, včetně například nižších alkylhalidů, dialkylsulfátů, halidů s dlouhými řetězci a aralkylhalidů.

Kdykoliv je v definování sloučenin vzorce (I) použit termín "substituovaný", má to být označení, že jeden nebo více vodíků na atomu, označeném v použitém výrazu "substituovaný", je nahrazen výběrem z označené skupiny, za předpokladu, že není překročena normální valence označeného atomu a že substituce vede k chemicky stabilní sloučenině, tj. sloučenině, která je dostatečně silná, aby odolala izolaci na užitečný stupeň čistoty z reakční směsi a vytvoření terapeutického činidla.

Jak je použit zde, termín "halo" nebo "halogen", jako skupina nebo část skupiny, je obecně používán pro fluoro, chloro, bromo nebo jodo.

Termín " C_{1-4} alkyl", jako skupina nebo část skupiny, definuje nerozvětvené a rozvětvené řetězce saturovaných uhlovodíkových radikálů, které mají od 1 do 4 atomů uhlíků, takových, jako například methyl, ethyl, propyl, butyl a 2-methylpropyl a podobné.

Termín " C_{1-6} alkyl", jako skupina nebo část skupiny, definuje nerozvětvené a rozvětvené řetězce saturovaných uhlovodíkových radikálů, které mají od 1 do 6 uhlíkových atomů, takových, jako skupiny definované pro C_{1-4} alkyl a pentyl, hexyl, 2-methylbutyl, 3-methylpentyl a podobné.

Termín " C_{1-6} alkandiyl", jako skupina nebo část skupiny, definuje bivalentní nerozvětvené a rozvětvené řetězce saturovaných uhlovodíkových radikálů, které mají od 1 do 6 uhlíkových atomů, takových jako například methylen, ethan-1,2-diyl, propan-1,3-diyl, propan-1,2-diyl, butan-1,4-diyl, pentan-1,5-diyl, hexan-1,6-diyl, 2-methylbutan-1,4-diyl, 3-methylpentan-1,5-diyl a podobné.

Termín " C_{2-6} alkenyl" jako skupina nebo část skupiny, definuje nerozvětvené a rozvětvené řetězce uhlovodíkových radikálů, které mají od 2 do 6 uhlíkových atomů, obsahujících alespoň jednu dvojnou vazbu, takových, jako například ethenyl, propenyl, butenyl, pentenyl, hexenyl a podobné.

Termín "C₂₋₆alkynyl" jako skupina nebo část skupiny, definuje nerozvětvené a rozvětvené řetězce uhlovodíkových radikálů, které mají od 2 do 6 uhlíkových atomů, obsahujících alespoň jednu trojnou vazbu, takové jako například ethynyl, propynyl, butynyl, pentynyl, hexynyl a podobné.

Termín "C₃₋₇cykloalkyl" jako skupina nebo část skupiny je obecně používán pro cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl nebo cykloheptyl.

Termín "aryl" jako skupina nebo část skupiny má zahrnovat fenyl a naftyl, které oba mohou být dle volby substituované jedním nebo více substituenty, nezávisle vybranými z C₁₋₆alkylu, dle volby mono- nebo disubstituovaný aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, halogen, hydroxy, dle volby mono- nebo disubstituovaný amino, nitro, kyano, haloC₁₋₆alkyl, karboxyl, C₁₋₆alkoxykarbonyl, C₃₋₇cykloalkyl, Het¹, dle volby mono- nebo disubstituovaný aminokarbonyl, methylthio, methylsulfonyl a fenyl, dle volby substituovaný jedním nebo více substituenty, nezávisle vybranými z C₁₋₆alkylu, dle volby mono- nebo disubstituovaný aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, halogen, hydroxy, dle volby mono- nebo disubstituovaný amino, nitro, kyano, haloC₁₋₆alkyl, karboxyl, C₁₋₆alkoxykarbonyl, C₃₋₇cykloalkyl, Het¹, dle volby mono- nebo disubstituovaný aminokarbonyl, methylthio, methylsulfonyl; kde volitelné substituenty na jakékoliv amino skupině jsou nezávisle vybrány z C₁₋₆alkylu, dle volby mono- nebo disubstituovaný aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy-A-, Het¹-A-, Het¹C₁₋₆alkyl, Het¹C₁₋₆alkyl-A-, Het¹-oxy-A-, Het¹oxyC₁₋₄alkyl-A-, fenyl-A-, fenyl-oxy-A-, fenyloxyC₁₋₄alkyl-A-, fenylC₁₋₆alkyl-A-, C₁₋₆alkyloxykarbonylamino-A-, amino-A-, aminoC₁₋₆alkyl a aminoC₁₋₆alkyl-A-, kde každá z aminoskupin může být dle volby mono- nebo kde je možné disubstituovaná C₁₋₄alkylem a kde A je, jak definováno výše.

Termín "haloC₁₋₆alkyl", jako skupina nebo část skupiny, je definován jako C₁₋₆alkyl, substituovaný jedním nebo více halogenovými atomy, výhodně atomy chloru nebo fluoru výhodněji

atomy fluoru. Přednostní haloC₁₋₆alkyl skupiny zahrnují například trifluormethyl a difluormethyl.

Termín "Het¹", jako skupina nebo jako část skupiny je definován jako saturevaný nebo částečně nesaturevaný monocyklický, bicyklický nebo tricyklický heterocyklus, který má výhodně 3 až 14 členné kruhy, výhodněji 5 až 10 členné kruhy a nejvýhodněji 5 až 8 členné kruhy, které, jako členy kruhu, obsahují jeden nebo více heteroatomů, nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry a který je dle volby substituovaný na jednom nebo více atomů uhlíku pomocí C₁₋₆alkylu, dle volby mono- nebo disubstituovaný amino, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy, halogen, hydroxy, oxo, dle volby mono- nebo disubstituovaný amino, nitro, kyano, haloC₁₋₆alkyl, karboxyl, C₁₋₆alkoxykarbonyl, C₃₋₇cykloalkyl, dle volby mono- nebo disubstituovaný aminokarbonyl, methylthio, methylsulfonyl, aryl a saturevaný nebo částečně nesaturevaný monocyklický, bicyklický nebo tricyklický heterocyklus, který má 3 až 14 členný kruh, který obsahuje jeden nebo více heteroatomových členů kruhu, nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry a kde volitelné substituenty na jakékoliv amino skupině jsou nezávisle vybrány z C₁₋₆alkylu, dle volby mono- nebo disubstituovaný aminoC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkyloxy-A-, Het²-A-, Het²C₁₋₆alkyl, Het²C₁₋₆alkyl-A-, Het²-oxy-A-, Het²oxyC₁₋₄alkyl-A-, aryl-A-, aryloxy-A-, aryloxyC₁₋₄alkyl-A-, arylC₁₋₆alkyl-A-, C₁₋₆alkyloxykarbonylamino-A-, amino-A-, aminoC₁₋₆alkyl a aminoC₁₋₆alkyl-A-, kde každá z aminoskupin může být dle volby mono- nebo, kde je možné, disubstituovaná C₁₋₄alkylem a kde A je, jak definováno výše.

Zajímavou podskupinou v definici "Het¹", jako skupina nebo jako část skupiny, je definována jako saturevaný nebo částečně nesaturevaný monocyklický, bicyklický nebo tricyklický heterocyklus, který má výhodně 3 až 12 členné kruhy, výhodněji 5 až 10 členné kruhy a nejvýhodněji 5 až 8 členné kruhy, které, jako členy kruhu, obsahují jeden nebo více heteroatomů, vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry a který je dle volby

substituovaný na jednom nebo více atomů uhlíku C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy, halogen, hydroxy, oxo, dle volby mono- nebo disubstituovaný amino, nitro, kyano, halo C_{1-6} alkyl, karboxyl, C_{1-6} alkoxykarbonyl, C_{3-7} cykloalkyl, dle volby mono- nebo disubstituovaný aminokarbonyl, methylthio, methylsulfonyl, aryl a satureovaný nebo částečně nesatureovaný monocyklický, bicyklický nebo tricyklický heterocyklus, který má 3 až 12 členný kruh, který obsahuje jeden nebo více heteroatomových členů kruhu, každý nezávisle vybraný z dusíku, kyslíku nebo síry a kde volitelné substituenty na jakémkoliv amino skupině jsou nezávisle vybrány z C_{1-6} alkylu, C_{1-6} alkyloxy-A-, Het^2 -A-, Het^2C_{1-6} alkylu, Het^2C_{1-6} alkylu-A-, Het^2 -oxy-A-, Het^2 oxy C_{1-4} alkyl-A-, aryl-A-, aryloxy-A-, aryloxy C_{1-4} alkyl-A-, aryl C_{1-6} alkyl-A-, C_{1-6} alkyloxykarbonylamino-A-, amino-A-, amino C_{1-6} alkyl a amino C_{1-6} alkyl-A-, kde každá z aminoskupin může být dle volby mono- nebo, kde je možné, disubstituovaná C_{1-4} alkylem a kde A je takové, jak definováno výše.

Termín " Het^2 " jako skupina nebo jako část skupiny je definován jako aromatický monocyklický, bicyklický nebo tricyklický heterocyklus, který má výhodně 3 až 14 členné kruhy, výhodněji 5 až 10 členné kruhy a nejvýhodněji 5 až 6 členné kruhy, které, jako členy kruhu, obsahují jeden nebo více heteroatomů, nezávisle vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry a který je dle volby substituovaný na jednom nebo více atomů uhlíku pomocí C_{1-6} alkylu, C_{1-6} alkyloxy, halogenu, hydroxy, dle volby mono- nebo disubstituovaný amino, nitro, kyano, halo C_{1-6} alkyl, karboxyl, C_{1-6} alkoxykarbonyl, C_{3-7} cykloalkyl, dle volby mono- nebo disubstituovaný aminokarbonyl, methylthio, methylsulfonyl, aryl, Het^1 a aromatických monocyklických, bicyklických nebo tricyklických heterocyklů, které mají 3 až 14 členný kruh, kde volitelné substituenty na jakémkoliv amino skupině jsou nezávisle vybrány z C_{1-6} alkylu, dle volby mono- nebo disubstituované amino C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkyloxy-A-, Het^1 -A-, Het^1C_{1-6}

C_6alkyl , $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}\text{alkyl-A-}$, $\text{Het}^1\text{-oxy-A-}$, $\text{Het}^1\text{oxyC}_{1-4}\text{alkyl-A-}$, aryl-A- , aryloxy-A- , $\text{aryloxyC}_{1-4}\text{alkyl-A-}$, $\text{arylC}_{1-6}\text{alkyl-A-}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxykarbonylamino-A-}$, amino-A- , $\text{aminoC}_{1-6}\text{alkyl}$ a $\text{aminoC}_{1-6}\text{alkyl-A-}$, kde každá z aminoskupin může být dle volby mono- nebo kde je možné disubstituovaná $\text{C}_{1-4}\text{alkylem}$ a kde A je, jak definováno výše.

Zajímavá podskupina v definování „ Het^2 “ jako skupina nebo část skupiny je definována jako aromatický monocyklický, bicyklický nebo tricyklický heterocyklus, který má výhodně 3 až 12 členný kruh, výhodněji 5 až 10 členné kruhy a nejvýhodněji 5 až 6 členné kruhy, které, jako členy kruhu, obsahují jeden nebo více heteroatomů, vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry a který je dle volby substituovaný na jednom nebo více atomů uhlíku pomocí $\text{C}_{1-6}\text{alkylu}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxy}$, halogenu, hydroxy, dle volby mono- nebo disubstituovaný amino, nitro, kyano, $\text{haloC}_{1-6}\text{alkyl}$, karboxyl, $\text{C}_{1-6}\text{alkoxykarbonyl}$, $\text{C}_{3-7}\text{cykloalkyl}$, dle volby mono- nebo disubstituovaný aminokarbonyl, methylthio, methylsulfonyl, aryl, Het^1 a aromatických monocyklických, bicyklických nebo tricyklických heterocyklů, které mají 3 až 12 členný kruh, kde volitelné substituenty na jakékoliv amino skupině jsou nezávisle vybrány z $\text{C}_{1-6}\text{alkylu}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxy-A-}$, $\text{Het}^1\text{-A-}$, $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}\text{alkylu}$, $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}\text{alkylu-A-}$, $\text{Het}^1\text{-oxy-A-}$, $\text{Het}^1\text{oxyC}_{1-4}\text{alkyl-A-}$, aryl-A- , aryloxy-A- , $\text{aryloxyC}_{1-4}\text{alkyl-A-}$, $\text{arylC}_{1-6}\text{alkyl-A-}$, $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxykarbonylamino-A-}$, amino-A- , $\text{aminoC}_{1-6}\text{alkyl}$ a $\text{aminoC}_{1-6}\text{alkyl-A-}$, kde každá z aminoskupin může být dle volby mono- nebo kde je možné disubstituovaná $\text{C}_{1-4}\text{alkylem}$ a kde A je, jak definováno výše

Jak je zde použit, termín $(=\text{O})$ tvoří karbonylovou část s atomem uhlíku, ke kterému je připojen. Termín $(=\text{O})$ tvoří sulfoxid se sírou, ke které je připojen. Termín $(=\text{O})_2$ tvoří sulfonyl se sírou, ke které je připojen.

Jak je zde použit, termín $(=\text{S})$ tvoří thiokarbonylovou část

s atomem uhlíku, ke kterému je připojen.

Jak je zde použito dříve, termín "jeden nebo více" zahrnuje možnost volby ze všech dostupných C-atomů, "kde je vhodné, aby byl substituovaný, výhodně jedním, dvěma nebo třemi.

Vyskytne-li se jakákoliv variabilita (např. halogen nebo C₁₋₄alkyl) více než jedenkrát v jakékoliv části, je každá definice nezávislá.

Termín "prolék" jak je použit v tomto textu, označuje farmakologicky přijatelné deriváty, takové, jako estery, amidy a fosforečnany, tak, že výsledný *in vivo* biotransformační produkt derivátu je aktivní lék, jak je definováno ve sloučeninách vzorce (I). Je zde vložen odkaz, Goodman a Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed, McGraw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p 13-15), popisující obecně proléky. Proléky sloučeniny předkládaného vynálezu jsou připraveny modifikací funkčních skupin přítomných ve sloučenině takovým způsobem, že modifikace jsou štěpeny, buď běžnou manipulací nebo *in vivo*, na základní sloučeninu. Proléky zahrnují sloučeniny předkládaného vynálezu, ve které je hydroxy skupina, například hydroxy skupina na asymetrickém uhlíkovém atomu nebo aminoskupina je vázaná k jakékoliv skupině tak, že je-li prolék podáván pacientu, štěpí se hydroxy skupina za vytvoření volného hydroxyly nebo aminoskupina na volný amin.

Typické příklady proléků jsou popsány například v WO 99/33795, WO 99/33815, WO 99/33793 a WO 99/33792, které jsou zde všechny zahrnuty odkazem.

Proléky jsou charakterizovány výbornou rozpustností ve vodě, zvýšenou biodostupností a jsou snadno metabolizovány na aktivní

inhibitory *in vivo*.

Pro terapeutické použití jsou vhodné ty soli sloučenin vzorce (I), ve kterých je protiion farmaceuticky nebo fyziologicky přijatelný. Avšak i soli, které mají farmaceuticky nepřijatelný protiion, mohou být také použitelné například, v přípravě nebo purifikaci farmaceuticky přijatelné sloučeniny vzorce (I). Všechny soli, ať jsou farmaceuticky přijatelné nebo ne, jsou zahrnuty v rámci předkládaného vynálezu.

Farmaceuticky přijatelné nebo fyziologicky tolerované formy soli, které jsou sloučeniny předkládaného vynálezu schopné vytvářet, mohou být vhodně připraveny použitím příslušných kyselin, takových, jako například, anorganických kyselin takových, jako halovodíkových kyselin, např. kyselina chlorovodíková nebo bromovodíková; sírová; dusičná; fosforečná a podobné kyseliny; nebo organických kyselin takových, jako například, octová, propanová, hydroxyoctová, mléčná, pyrohroznová, šťavelová, malonová, jantarová, maleinová, fumarová, jablečná, tartarová, citronová, methan-sulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, cyklamová, salicylová, p-aminosalicylová, pamoová a podobné kyseliny.

Opačně mohou být řečené formy solí kyselin přeměněny pomocí úpravy příslušnou bází na formu volné báze.

Sloučeniny vzorce (I), obsahující kyselý proton, mohou být také přeměněny na svou netoxickou kovovou nebo aminovou formu soli úpravou příslušnými organickými a anorganickými bázemi. Příslušné bazické formy solí zahrnují, například, amonné soli, alkalické soli a soli alkalických zemin, např. litné, sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté soli a podobné, soli s organickými bázemi, např. benzathinové, N-methylové, -D-glukaminové, hydrabaminové soli a soli s aminokyselinami,

28.02.04

takovými, jako například, arginin, lysin a podobné.

Opačně mohou být řečené formy bazických solí přeměněny úpravou příslušnou kyselinou na formu volné kyseliny.

Termín "soli" také zahrnuje hydráty a solváty, které jsou sloučeniny předkládaného vynálezu schopny tvořit. Příklady takových forem jsou např. hydráty, alkoholáty a podobné.

Formy N-oxidů předkládaných sloučenin také zahrnují sloučeniny vzorce (I), ve kterých jsou jeden nebo několik atomů dusíku oxidovány na takzvaný N-oxid.

Předkládané sloučeniny mohou také existovat ve svých tautomerních formách. Takové formy, ačkoliv nejsou explicitně označeny ve shora uvedeném vzorci, jsou zahrnuty v rámci předkládaného vynálezu.

Termín stereochemicky isomerní formy sloučenin předkládaného vynálezu, jak je zde použito dříve, definuje všechny možné sloučeniny, vytvořené stejnými atomy, vázané stejnou sekvencí vazeb, ale mající odlišné trojrozměrné struktury, které nejsou zaměnitelné, které sloučeniny předkládaného vynálezu mohou zaujímat. Pokud není uvedeno nebo ukázáno jinak, zahrnuje chemické označení sloučenin směs všech možných stereochemických isomerních forem, které řečené sloučeniny mohou zaujmout. Řečená směs může obsahovat všechny diastereomery anebo enantiomery základní molekulové struktury řečené sloučeniny. Všechny stereochemicky isomerní formy sloučenin předkládaného vynálezu, jak čisté, tak ve vzájemné směsi, jsou zahrnuty v rámci předkládaného vynálezu.

Čisté stereomerní formy sloučenin a meziproduktů, jak je zde uvedeno, jsou definovány jako isomery, bez dalších podstatných

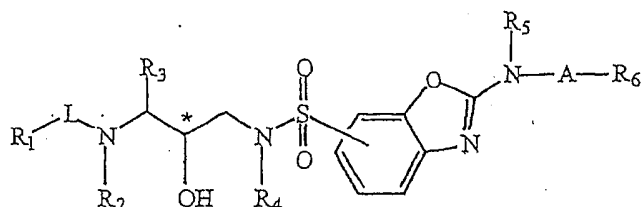
enantiomerních nebo diastereomerních forem stejné základní molekulové struktury řečených sloučenin nebo meziproduktů. Termín 'stereoisomericky čistý' se zejména týká sloučenin nebo meziproduktů, které mají stereoisomerický přebytek alespoň 80% (tj. minimum 90% jednoho isomeru a maximum 10% dalších možných isomerů) až do stereoisomerického přebytku 100% (tj. 100% jednoho isomeru a žádný další), obzvláště se týká sloučenin nebo meziproduktů, které mají stereoisomerický přebytek 90% až 100%, a ještě více se týká těch, které mají stereoisomerický přebytek 94% až 100% a nejvíce se týká těch, které mají stereoisomerický přebytek 97% až 100%. Termín 'enantiomericky čistý' a 'diastereomericky čistý' by měly být chápány podobným způsobem, ale s tím, že se vztahují k příslušnému enantiomerickému přebytku či k příslušnému diastereomerickému přebytku.

Čisté stereoisomerické formy sloučenin a meziproduktů tohoto vynálezu mohou být získány aplikací postupů, známých v oboru. Enantiomery mohou být například od sebe navzájem odděleny selektivní krystalizací jejich diastereomerních solí s opticky aktivními kyselinami. Alternativně, mohou být enantiomery odděleny pomocí chromatografických technik, použitím chirálních stacionárních fází. Řečené čisté stereochemicky isomerní formy mohou být také odvozeny od odpovídajících čistých stereochemicky isomerních forem příslušných výchozích materiálů, za předpokladu, že reakce probíhá stereospecificky. Výhodně, je-li žádán specifický stereoisomer, bude řečená sloučenina syntetizována stereospecifickými způsoby přípravy. Tyto způsoby budou výhodně využívat enantiomericky čisté výchozí materiály.

Diastereomerní racemáty vzorce (I) mohou být získány odděleně běžnými způsoby. Je zde výhodně využito vhodných způsobů fyzické separace, například selektivní krystalizace a chromatografie,

např. kolonová chromatografie.

Osobě orientované v oboru je zřejmé, že sloučeniny vzorce (I) obsahují alespoň jedno asymetrické centrum a proto mohou existovat v různých stereoisomerních formách. Toto centrum asymetrie je na obrázku níže označeno hvězdičkou (*).



Absolutní konfigurace každého centra asymetrie, které může být přítomno ve sloučeninách vzorce (I), může být označeno stereochemickými deskriptory R a S, toto R a S označení odpovídá pravidlům, popsaným v Pure Appl. Chem. 1976, 45, 11-30. Atom uhlíku, označený hvězdičkou (*) má výhodně R konfiguraci.

Předkládaný vynález také zahrnuje všechny izotopy atomů, ty atomy, které mají stejné atomové číslo ale odlišná hmotnostní čísla. Způsobem obecného příkladu a bez omezení, zahrnují izotopy vodíku tritium a deuterium. Isotopy uhlíku zahrnují C-13 a C-14.

Kdykoliv je zde použitý termín "sloučeniny vzorce (I)" nebo "předkládané sloučeniny" nebo podobné termíny, má zahrnovat sloučeniny obecného vzorce (I), jejich N-oxidy, soli, stereoisomerní formy, racemické směsi, proléky, estery a metabolity, stejně jako jejich kvarternizovaná dusíková analogá.

Vhodnou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny, podle vzorce (I), kde:

R₉, R_{10a} a R_{10b} jsou, každý nezávisle, vodík, C₁-alkyloxykarbonyl, karboxyl, aminokarbonyl, mono- nebo

di(C₁₋₄alkyl)aminokarbonyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl nebo C₁₋₄alkyl, dle volby substituovaný aryl, Het¹, Het², C₃₋₇cykloalkylem, C₁₋₄alkyloxykarbonyl, karboxylem, aminokarbonylem, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminokarbonyl, aminosulfonyl, C₁₋₄alkylS(O)_t, hydroxy, kyano, halogen nebo amino, dle volby mono- nebo disubstituovaný, kde substituenty jsou vybrány z C₁₋₄alkylu, arylu, arylC₁₋₄alkylu, C₃₋₇cykloalkylu, C₃₋₇cykloalkylC₁₋₄alkylu, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄alkylu a Het²C₁₋₄alkylu; ve kterých R₉, R_{10a} a uhlíkové atomy, ke kterým jsou připojeny, mohou také vytvářet C₃₋₇cykloalkylový radikál;

R_{11a} je vodík, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₇cykloalkyl, aryl, aminokarbonyl, dle volby mono- nebo disubstituovaný, aminoC₁₋₄alkylkarbonyloxy, dle volby mono- nebo disubstituovaný, C₁₋₄alkyloxykarbonyl, aryloxykarbonyl, Het¹oxykarbonyl, Het²oxykarbonyl, aryloxykarbonylC₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyloxykarbonyl, C₁₋₄alkylkarbonyl, C₃₋₇cykloalkylkarbonyl, C₃₋₇cykloalkylC₁₋₄alkyloxykarbonyl, C₃₋₇cykloalkylkarbonyloxy, karboxylC₁₋₄alkylkarbonyloxy, C₁₋₄alkylkarbonyloxy, arylC₁₋₄alkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aryloxykarbonyloxy, Het¹karbonyl, Het¹karbonyloxy, Het¹C₁₋₄alkyloxykarbonyl, Het²karbonyloxy, Het²C₁₋₄alkylkarbonyloxy, Het²C₁₋₄alkyloxykarbonyloxy nebo C₁₋₄alkyl, dle volby substituovaný arylem, aryloxy, Het² nebo hydroxy; kde substituenty na aminoskupinách jsou každý nezávisle vybrány z C₁₋₄alkylu, arylu, arylC₁₋₄alkylu, C₃₋₇cykloalkylu, C₃₋₇cykloalkylC₁₋₄alkylu, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄alkylu a Het²C₁₋₄alkylu;

R_{11b} je vodík, C₃₋₇cykloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, aryl, Het¹, Het² nebo C₁₋₄alkyl, dle volby substituovaný halogenem, hydroxy, C₁₋₄alkylS(=O)_t, arylem, C₃₋₇cykloalkylem, Het¹, Het², amino, dle volby mono- nebo disubstituovaným, kde substituenty jsou vybrány z C₁₋

$_4$ alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} alkylu a Het² C_{1-4} alkylu;

kde R_{11b} může být spojen se zbývající částí molekuly pomocí sulfonylové skupiny;

t je nula, 1 nebo 2;

L je $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NR_8-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ alkandiyl- $C(=O)-$, $-NR_8-C_{1-6}$ alkandiyl- $C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-O-S(=O)_2-$, $-NR_8-S(=O)_2$ kde buď $C(=O)$ skupina nebo skupina $S(=O)_2$ je připojena k NR_2 části;

R_4 je vodík, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, karboxyl, aminokarbonyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl nebo C_{1-4} alkyl, dle volby substituovaný jedním nebo více substituenty, vybranými z arylu, Het¹, Het², C_{3-7} cykloalkylu, C_{1-4} alkyloxykarbonylu, karboxylu, aminokarbonylu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonylu, aminosulfonylu, C_{1-4} alkyl $S(O)_t$, hydroxy, kyano, halogen a amino, dle volby mono- nebo disubstituovaný, kde substituenty jsou vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} alkylu a Het² C_{1-4} alkylu;

R_6 je C_{1-6} alkyloxy, Het¹, Het¹oxy, Het², Het²oxy, aryl, aryloxy nebo amino; a v případě $-A-$ je jiný než C_{1-6} alkandiyl potom R^6 může také být C_{1-6} alkyl, Het¹ C_{1-4} alkyl, Het¹oxy C_{1-4} alkyl, Het² C_{1-4} alkyl, Het²oxy C_{1-4} alkyl, aryl C_{1-4} alkyl, aryloxy C_{1-4} alkyl nebo amino C_{1-4} alkyl; kde každá z aminoskupin v definici R_6 může být dle volby substituovaná jedním nebo více substituenty, vybranými z C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, C_{1-4} alkyloxykarbonylu, arylu, arylkarbonylu, aryloxykarbonylu, Het¹, Het², aryl C_{1-4} alkylu, Het¹ C_{1-4} alkylu nebo Het² C_{1-4} alkylu.

Speciální skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde jsou aplikovány jedno nebo více omezení:

R_1 vodík, Het^1 , Het^2 , aryl, $Het^1C_{1-6}alkyl$, $Het^2C_{1-6}alkyl$, $arylC_{1-6}alkyl$, konkrétněji je R_1 vodík saturovaný nebo částečně nesaturovaný monocyklickým nebo bicyklickým heterocyklem, který má 5 až 8 členný kruh, který obsahuje jeden nebo více heteroatomových členů kruhu, vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry a který je, dle volby, substituovaný nebo fenyl, dle volby substituovaný jedním nebo více substituenty.

R_2 je vodík;

L je $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}alkandiy-C(=O)-$, zejména je L $-O-C(=O)-$ nebo $-O-C_{1-6}alkandiy-C(=O)-$ kde v každém případě je $C(=O)$ skupina připojena k NR_2 části;

R_3 je $arylC_{1-4}alkyl$, zejména arylmethyl, obzvláště fenylmethyl;

R_4 je dle volby substituovaný $C_{1-6}alkyl$, zejména nesubstituovaný $C_{1-6}alkyl$ nebo $C_{1-6}alkyl$, dle volby substituovaný jedním nebo více substituenty, vybranými z arylu, Het^1 , Het^2 , C_3 -cykloalkylu a amino, dle volby mono- nebo disubstituovaný, kde substituenty jsou vybrány z $C_{1-4}alkylu$, arylu, Het^1 a Het^2 ;

A je $C_{1-6}alkandiy$, $-C(=O)-$ nebo $C_{1-6}alkandiy-C(=O)-$, zejména A je 1,2-ethandiy, 1,3-propandiy nebo $-C(=O)-$;

R_5 je vodík, $C_{1-6}alkyl$, $Het^1C_{1-6}alkyl$, $aminoC_{1-6}alkyl$, kde amino skupina může být dle volby mono- nebo di-substituovaná $C_{1-4}alkylem$, zejména je R_5 vodík nebo $C_{1-6}alkyl$;

R_6 je $C_{1-6}alkyloxy$, Het^1 , aryl, amino; a v případě $-A-$ je jiný než $C_{1-6}alkandiy$ potom R_6 může také být $C_{1-6}alkyl$, $Het^1C_{1-4}alkyl$, $aryloxyC_{1-4}alkyl$ nebo $aminoC_{1-4}alkyl$; kde každá z aminoskupin může být dle volby substituovaná, zejména R_6 je $C_{1-6}alkyloxy$, dle volby substituovaný amino $-A-$ je jiný než $C_{1-6}alkandiy$ R_6 je $C_{1-6}alkyl$;

$-A-R_6$ je $hydroxyC_{1-6}alkyl$; nebo

R_5 a $-A-R_6$ vzaty dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, mohou také vytvářet Het^1 .

Speciální skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R_1 je Het^1 , aryl, $Het^2C_{1-6}alkyl$, R_2 je vodík; L je $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O-CH_2-C(=O)-$, kde v každém případě je $C(=O)$ skupina připojena k NR_2 části; R_3 je fenylmethyl; a R_4 je $C_{1-6}alkyl$.

Další speciální skupinou sloučenin jsou také ty sloučeniny vzorce (I), kde $-A-$ je $C_{1-6}alkandiyl$ nebo $-C(=O)-$, R_5 je vodík nebo methyl; R_6 je $C_{1-6}alkyloxy$, Het^1 , amino; a v případě $-A-$ je jiný než $C_{1-6}alkandiyl$ potom R^6 může také být $C_{1-6}alkyl$, $Het^1C_{1-4}alkyl$ nebo $aminoC_{1-4}alkyl$; kde každá z aminoskupin může být dle volby substituovaná.

Vhodná skupina sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde $-A-$ je $C_{1-6}alkandiyl$ nebo $-C(=O)-$, R_5 je vodík nebo methyl; R_6 je Het^2 ; a v případě $-A-$ je jiný než $C_{1-6}alkandiyl$ potom R^6 může také být $Het^2C_{1-4}alkyl$; kde každá z aminoskupin může být dle volby substituovaná.

Další zajímavou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde A je $-C(=O)-$ a R_6 je $C_{1-6}alkyloxy$ nebo $C_{1-6}alkyl$.

Další zajímavou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde A je $-C(=O)-$ a R_6 je Het^2 , Het^1 nebo dle volby mono- nebo disubstituovaný $aminoC_{1-6}alkyl$.

Zajímavou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde A je karbonyl a R_6 je aryl, $Het^1C_{1-4}alkyl$, $aryloxyC_{1-4}alkyl$ nebo $aminoC_{1-4}alkyl$; kde aminoskupiny mohou být dle volby substituované; nebo kde A je karbonyl, R_6 je $C_{1-4}alkyl$ a R_5 je $Het^1C_{1-6}alkyl$ nebo $aminoC_{1-6}alkyl$, kde amino skupina může být, dle volby, mono- nebo disubstituovaná $C_{1-4}alkylem$.

Další zajímavou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde $-A-$ je $C_{1-6}alkandiyl$ a R_6 je amino a Het^1 ; kde amino

skupina může být, dle volby, mono- nebo disubstituovaná C_{1-4} alkylem.

Další zajímavou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R_1 je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, aryl C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-6} alkyl, aryl, Het¹, Het¹ C_{1-6} alkyl, Het², Het² C_{1-6} alkyl; kde Het¹ v definici R_1 je saturevaný nebo částečně nesaturevaný monocyklický heterocyklus, který má 5 nebo 6 členný kruh, který obsahuje jeden nebo více členů heteroatomových kruhů, vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry a který je dle volby substituovaný na jednom nebo více uhlíkových atomech.

Další zajímavou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde L je $-O-C_{1-6}$ alkandiyl- $C(=O)-$.

Další zajímavou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny, vzorce (I), kde

A je C_{1-6} alkandiyl, $-C(=O)-$ nebo C_{1-6} alkandiyl- $C(=O)-$; kde bod připojení k atomu dusíku je C_{1-6} alkandiylová skupina, v těch částech, obsahujících řečenou skupinu;

R_5 je vodík, C_{1-6} alkyl, Het¹ C_{1-6} alkyl, Het² C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, kde amino skupina může být, dle volby, mono- nebo disubstituovaná C_{1-4} alkylem; a

v případě, že -A- je $-C(=O)-$ potom R^6 je C_{1-6} alkyloxy, Het¹, Het¹oxy, Het², Het²oxy, aryl, Het¹ C_{1-4} alkyl, Het¹oxy C_{1-4} alkyl, Het² C_{1-4} alkyl, Het²oxy C_{1-4} alkyl, aryl C_{1-4} alkyl, aryloxy C_{1-4} alkyl nebo amino C_{1-4} alkyl; a

v případě že -A- je C_{1-6} alkandiyl, potom R_6 je amino, C_{1-6} alkyloxy, Het¹, Het¹oxy nebo Het²oxy; a

v případě, že -A- je C_{1-6} alkandiyl- $C(=O)-$, potom R_6 je C_{1-6} alkyloxy, Het¹, Het¹oxy nebo Het²oxy, aryl, C_{1-6} alkyl, Het¹ C_{1-4} alkyl, Het¹oxy C_{1-4} alkyl, Het² C_{1-4} alkyl, Het²oxy C_{1-4} alkyl, aryl C_{1-4} alkyl, aryloxy C_{1-4} alkyl nebo amino C_{1-4} alkyl;

kde každá z amino skupin v definici R_6 může být, dle volby substituovaná jedním nebo více substituenty, vybranými z C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, C_{1-4} alkyloxykarbonylu, arylu, arylkarbonylu, Het^1 , Het^2 , aryl C_{1-4} alkylu, Het^1C_{1-4} alkylu nebo Het^2C_{1-4} alkylu; a,

R_5 a $-A-R_6$ vzaty dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, mohou také vytvářet Het^1 , kde Het^1 je substituovaný alespoň jednou oxo skupinou.

Zvláštní skupina sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde jsou aplikovány jedno nebo více omezení:

R_1 vodík, Het^1 , Het^2 , aryl, Het^1C_{1-6} alkyl, Het^2C_{1-6} alkyl, aryl C_{1-6} alkyl, konkrétněji je R_1 vodík satureovaný nebo částečně nesatureovaný monocyklickým nebo bicyklickým heterocyklem, který má 5 až 8 členný kruh, který obsahuje jeden nebo více heteroatomových členů kruhu, vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry a který je, dle volby, substituovaný nebo fenyl, dle volby substituovaný jedním nebo více substituenty.

R_2 je vodík;

L je $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ -alkandiyl- $C(=O)-$, zejména je L $O-C(=O)-$ nebo $-O-C_{1-6}$ -alkandiyl- $C(=O)-$, kde v každém případě je $C(=O)$ skupina připojena k NR_2 části;

R_3 je aryl C_{1-4} alkyl, zejména arylmethyl, obzvláště fenylmethyl;

R_4 je dle volby substituovaný C_{1-6} alkyl, zejména nesubstituovaný C_{1-6} alkyl nebo C_{1-6} alkyl, dle volby substituovaný jedním nebo více substituenty, vybranými z arylu, Het^1 , Het^2 , C_3 -cykloalkylu a amino, dle volby mono- nebo disubstituovaný, kde substituenty jsou vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, Het^1 a Het^2 ;

A je C_{1-6} alkandiyl, $-C(=O)-$ nebo C_{1-6} alkandiyl- $C(=O)-$, zejména A je 1,2-ethandiyl, 1,3-propandiyl nebo $-C(=O)-$;

R_5 je vodík, C_{1-6} alkyl, Het^1C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, kde amino skupina může být dle volby mono- nebo di-substituovaná

C_{1-4} alkylem, obzvláště R_5 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

R_6 je C_{1-6} alkyloxy, Het^1 , aryl, amino; a v případě -A- je jiný než C_{1-6} alkandiyl potom R^6 může také být C_{1-6} alkyl, Het^1C_{1-4} alkyl, aryloxy C_{1-4} alkyl nebo amino C_{1-6} alkyl; kde každá z aminoskupin může být dle volby substituovaná, zejména R_6 je C_{1-6} alkyloxy, dle volby substituované amino a v případě, že -A- je jiný než C_{1-6} alkandiyl R_6 je C_{1-6} alkyl;

-A- R_6 je hydroxy C_{1-6} alkyl; nebo

R_5 a -A- R_6 vzaty dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, mohou také vytvářet Het^1 .

Další zajímavou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde -A- je C_{1-6} alkandiyl a R_6 je amino nebo Het^1 , kde amino skupina může být dle volby mono- nebo disubstituovaná C_{1-4} alkylem.

Další zajímavou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny, vzorce (I), kde

A je C_{1-6} alkandiyl, $-C(=O)-$ nebo C_{1-6} alkandiyl- $C(=O)-$; kde bod připojení k atomu dusíku je C_{1-6} alkandiylová skupina, v těch částech, obsahujících řečenou skupinu;

R_5 je vodík, C_{1-6} alkyl, Het^1C_{1-6} alkyl, Het^2C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, kde amino skupina může být, dle volby, mono- nebo disubstituovaná C_{1-6} alkylem; a

v případě, že -A- je $-C(=O)-$ potom R_6 je C_{1-6} alkyloxy, Het^1 , Het^1oxy nebo Het^2oxy , aryl, Het^1C_{1-4} alkyl, Het^1oxyC_{1-4} alkyl, Het^2C_{1-4} alkyl, Het^2oxyC_{1-4} alkyl, aryl C_{1-4} alkyl, aryloxy C_{1-4} alkyl nebo amino C_{1-4} alkyl; a

v případě že -A- je C_{1-6} alkandiyl, potom R_6 je amino, C_{1-6} alkyloxy, Het^1 , Het^1oxy nebo Het^2oxy ; a

v případě, že -A- je C_{1-6} alkandiyl- $C(=O)-$, potom R_6 je C_{1-6} alkyloxy, Het^1 , Het^1oxy nebo Het^2oxy , aryl, C_{1-6} alkyl, Het^1C_{1-4} alkyl, Het^1oxyC_{1-4} alkyl, Het^2C_{1-4} alkyl, Het^2oxyC_{1-4}

$_4$ alkyl, arylC₁₋₄alkyl, aryloxyC₁₋₄alkyl nebo aminoC₁₋₄alkyl;
 kde každá z amino skupin v definici R₆ může být, dle volby
 substituovaná jedním nebo více substituenty, vybranými
 nezávisle z C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkylkarbonylu, C₁₋₄
 alkyloxykarbonylu, arylu, arylkarbonylu,
 aryloxykarbonylu, Het¹, Het², arylC₁₋₄alkylu, Het¹C₁₋₄alkylu
 nebo Het²C₁₋₄alkylu; a,
 R₅ a -A-R₆ vzaty dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou
 připojeny, mohou také vytvářet Het¹, kde Het¹ je
 substituovaný alespoň jednou oxo skupinou.

Další skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R₁
 je Het²C₁₋₆alkyl, L je -C(=O)-, -O-C(=O)-, -O-C₁₋₆alkandiyl-
 C(=O)-, zejména Het² část v definici R₁ je aromatický
 heterocyklus, který má 5 nebo 6 členný kruh, který obsahuje
 jeden nebo více heteroatomových členů kruhu, vybraných
 nezávisle z dusíku, kyslíku nebo síry, obzvláště Het² část je
 aromatický heterocyklus, který má 5 nebo 6 členný kruh, který
 obsahuje dva více heteroatomových členů kruhu, nezávisle
 vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry.

Vhodně, SO₂ část sulfonamidu ve sloučeninách předkládaného
 vynálezu je para vis-à-vis dusík benzoxazolové části.

Další skupinou vhodných sloučenin jsou ty vzorce (I), kde A je
 C₁₋₆alkandiyl nebo -C(=O)-; R₅ je vodík nebo methyl; a R₆ je C₁₋₆
 alkyloxy, Het¹, Het², amino nebo aminoC₁₋₆alkyl; kde každá amino
 může být dle volby mono- nebo disubstituovaná, kde substituenty
 jsou každý nezávisle vybrány z C₁₋₄alkylu, arylu, arylC₁₋₄alkylu,
 C₃₋₇cykloalkylu, C₃₋₇cykloalkylC₁₋₄alkylu, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄
 alkylu a Het²C₁₋₄alkylu.

Další skupinou vhodných sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce
 (I), kde R₁ je Het² nebo Het²C₁₋₆alkyl, kde řečený Het² v definici

R_1 je aromatický heterocyklus, který má alespoň jeden heteroatom, každý nezávisle vybraný z dusíku, kyslíku nebo síry; L je $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$ nebo $-O-C_{1-6}alkyl-C(=O)-$, A je $C_{1-6}alkandiy$ l nebo $-C(=O)-$; R_5 je vodík nebo methyl; a R_6 je $C_{1-6}alkyloxy$, Het^1 , Het^2 , amino nebo amino $C_{1-6}alkyl$; kde každá amino může být dle volby mono- nebo disubstituovaná, kde substituenty jsou každý nezávisle vybrány z $C_{1-4}alkylu$, arylu, aryl $C_{1-4}alkylu$, $C_{3-7}cykloalkylu$, $C_{3-7}cykloalkylC_{1-4}alkylu$, Het^1 , Het^2 , $Het^1C_{1-4}alkylu$ a $Het^2C_{1-4}alkylu$.

Další skupinou vhodných sloučenin jsou ty vzorce (I), kde R_1 je 2-thiazolylmethyl-; a L je $-O-C(=O)-$.

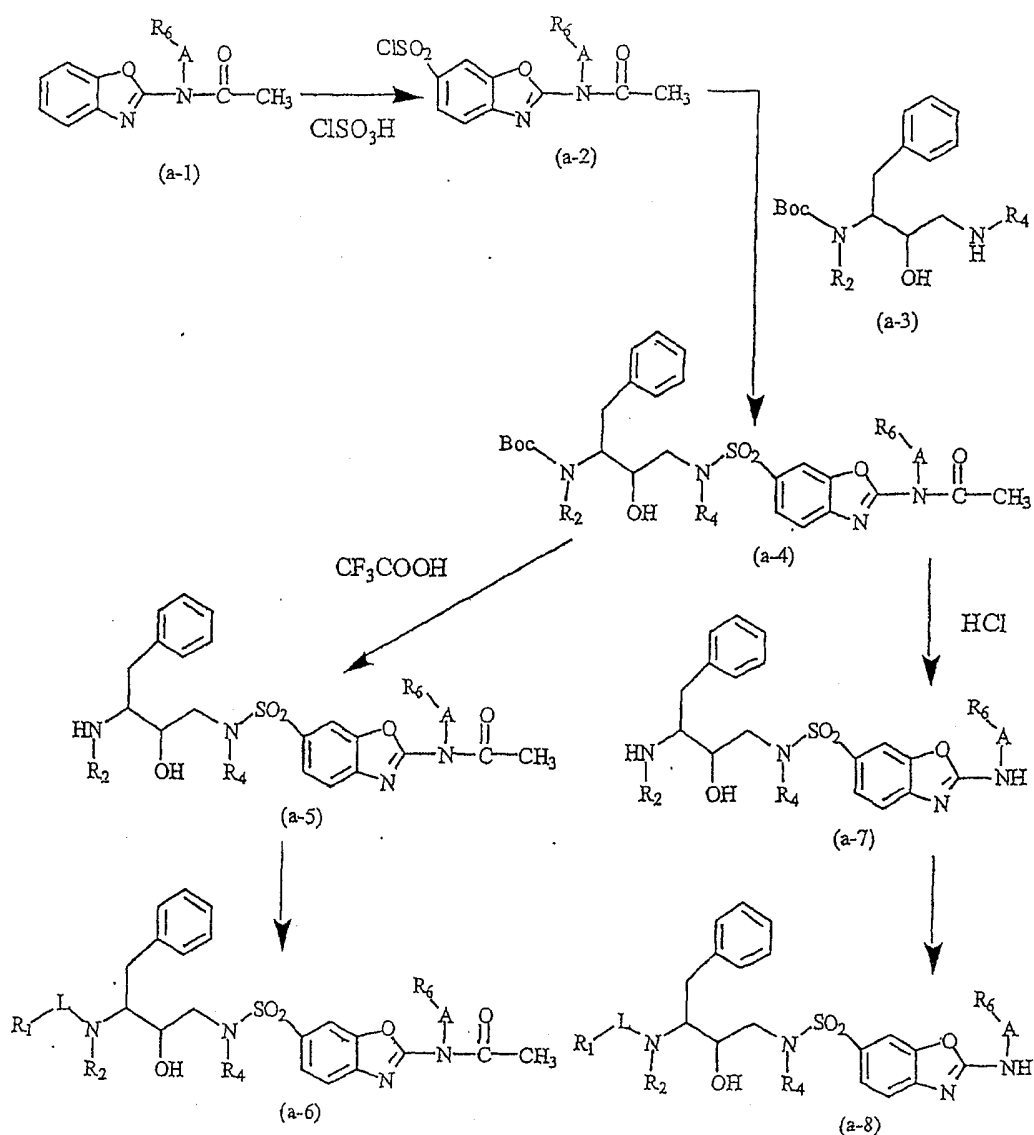
Další skupinou vhodných sloučenin jsou ty, vzorce (I), kde R_5 je vodík; A je $-C(=O)-$; a R_6 je Het^2 , kde řečený Het^2 obsahuje 5 nebo 6 členný kruh a jeden heteroatom, vybraný z dusíku, kyslíku nebo síry

Další skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny vzorce (I), kde R_1 je Het^1 , který má 8 členný kruh a dva heteroatomy, každý nezávisle vybraný z dusíku, kyslíku nebo síry; L je $-O-C(=O)-$; R_5 je vodík nebo methyl; A je $-C(=O)-$, $C_{1-6}alkandiy$ l; a R_6 je dle volby mono- nebo disubstituovaný amino $C_{1-4}alkyl$, Het^1 nebo Het^2 , kde řečený Het^2 obsahuje 5 nebo 6 členný kruh a jeden heteroatom, vybraný z dusíku, kyslíku nebo síry; kde amino substituenty jsou každý nezávisle vybrány z $C_{1-4}alkylu$, arylu, aryl $C_{1-6}alkylu$, $C_{3-7}cykloalkylu$, $C_{3-7}cykloalkylC_{1-4}alkylu$, Het^1 , Het^2 , $Het^1C_{1-4}alkylu$ a $Het^2C_{1-4}alkylu$.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být obecně připraveny použitím postupů, analogických těm postupům, jenž jsou popsány v WO 95/06030, WO 96/22287, WO 96/28418, WO 96/28463, WO 96/28464, WO 96/28465 a WO 97/18205.

Konkrétní reakční postupy pro vytvoření předkládaných sloučenin jsou popsány níže. V přípravách popsáných níže, mohou být reakční produkty izolovány z média a pokud je to nutné, mohou být dále purifikovány podle způsobů obecně známých v oboru, takových, jako například extrakce, krystalizace, triturace a chromatografie.

Schéma A



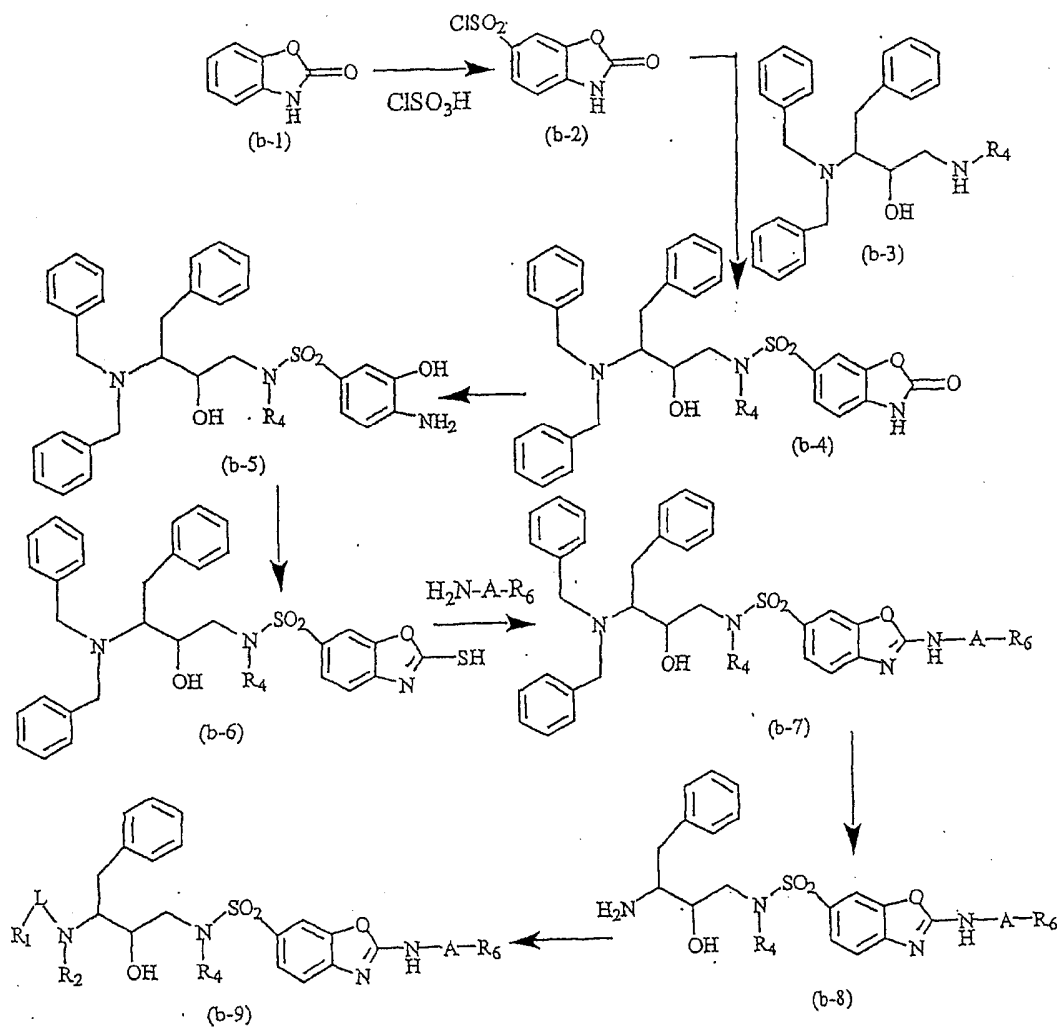
2-acetamido-6-chlorsulfonylbenzoxazol (meziprodukt a-2) byl připraven podle postupu, popsaného v EP-A-0,445,926. Meziprodukty a-4 byly připraveny reakcí meziproduktu a-3,

přípraveného podle postupu popsaného v WO 97/18205 a také znázorněného na schématu C, s meziproduktem **a-2**, v reakčně inertním rozpouštědle, takovém, jako dichlormethan a v přítomnosti takové báze, jako triethylamin a při nízké teplotě, například při 0 °C. Skupina boc v meziprojektu **a-3** je chránicí *terc*-butyloxykarbonylová skupina. Může být výhodně nahrazena jinou vhodnou chránicí skupinou, takovou, jako ftalimido nebo benzyloxykarbonyl. Použitím meziprojektu **a-4**, jako výchozího materiálu, byl meziprojekt **a-5** odchráněn použitím takové kyseliny, jako trifluoroctová kyselina ve vhodném rozpouštědle, takovém, jako dichlormethan. Výsledný meziprojekt může dále reagovat s meziprojektu vzorce R_1-L -(odstupující skupina) v přítomnosti takové báze, jako triethylamin a dle volby v přítomnosti 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu kyseliny chlorovodíkové (EDC) nebo v alkoholu takovém, jako *terc*-butanol a ve vhodném rozpouštědle, takovém, jako dichlormethan; za vytvoření meziprojektů **a-6**. Meziprojekty vzorce $R_1-C(=O)-OH$ jsou zejména vhodné pro další reakci s meziprojektu **a-5**.

Alternativně. mohou být meziprojekty **a-4** odchráněny silnou kyselinou, takovou, jako kyselina chlorovodíková v isopropanolu, ve vhodném rozpouštědle, takovém, jako směs ethanolu a dioxanu, čímž se připraví meziprojekt **a-7**. Meziprojekty **a-8** mohou být připraveny postupem, analogickým tomu, který je popsán pro přípravu meziprojektů **a-6**.

Postup popsáný v schématu A může být také použit pro přípravu meziprojektů vzorce **a-6**, kde benzoxazol je substituován karbamátem místo amidem.

Schéma B



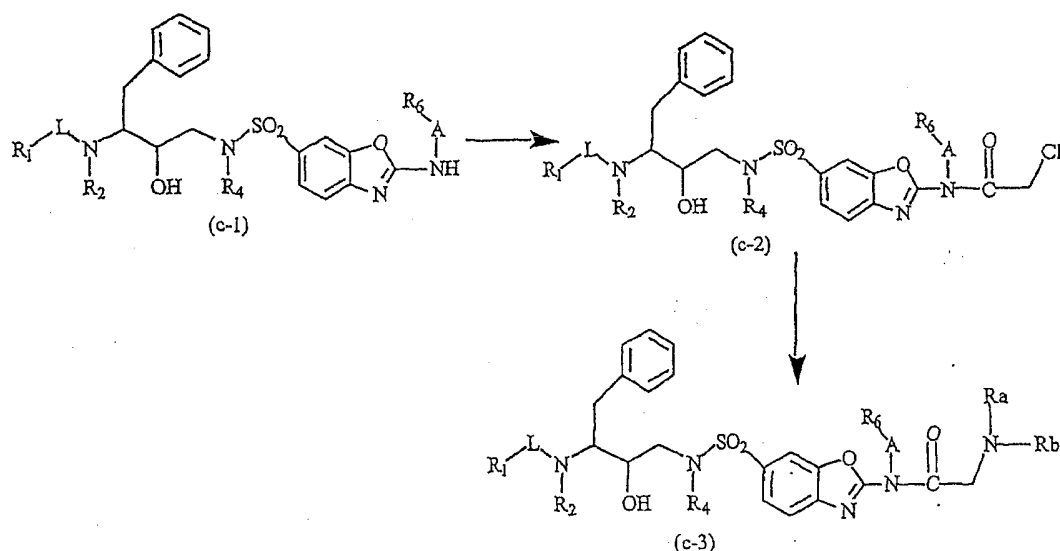
Meziprodukt **b-4** může být připraven podle postupu, popsaného ve schématu A. Meziprodukt **b-5** může být připraven například refluxováním 2(3H)-benzoxazolového derivátu **b-4** v přítomnosti takové báze, jako je například hydroxid sodný. Řečený meziprodukt **b-5** může být poté znovu cyklizován použitím činidla, takového, jako draselné soli alkyloxanthové kyseliny pomocí (draselné soli alkyldithiouihočitanu) ve vhodném rozpouštědle, takovém, jako například ethanol při teplotě

refluxu, čímž se připraví 2(3H)-benzoxazolthion vzorce **b-6**. Meziprodukt **b-6** může být poté derivatizován s aminem vzorce H_2N-A-R_6 ve vhodném rozpouštědle, takovém, jako acetonitril za zisku meziproduktu **b-7**.

Debenzylace může být provedena použitím technik, známých v oboru, takových, jako použití Pd na uhlíku v přítomnosti H_2 ve vhodném rozpouštědle. Takto vytvořený meziprodukt vzorce **b-8** může poté reagovat s meziproduktem vzorce R_1-L -(odstupující skupina) v přítomnosti takové báze, jako triethylamin a dle volby v přítomnosti EDC nebo takového alkoholu, jako *tert*-butanol a ve vhodném rozpouštědle, takovém, jako dichlormethan, čímž se získá meziprodukt **b-9**.

Konkrétní způsob přípravy acetamidem substituovaných benzoxazolů je znázorněn na schématu C.

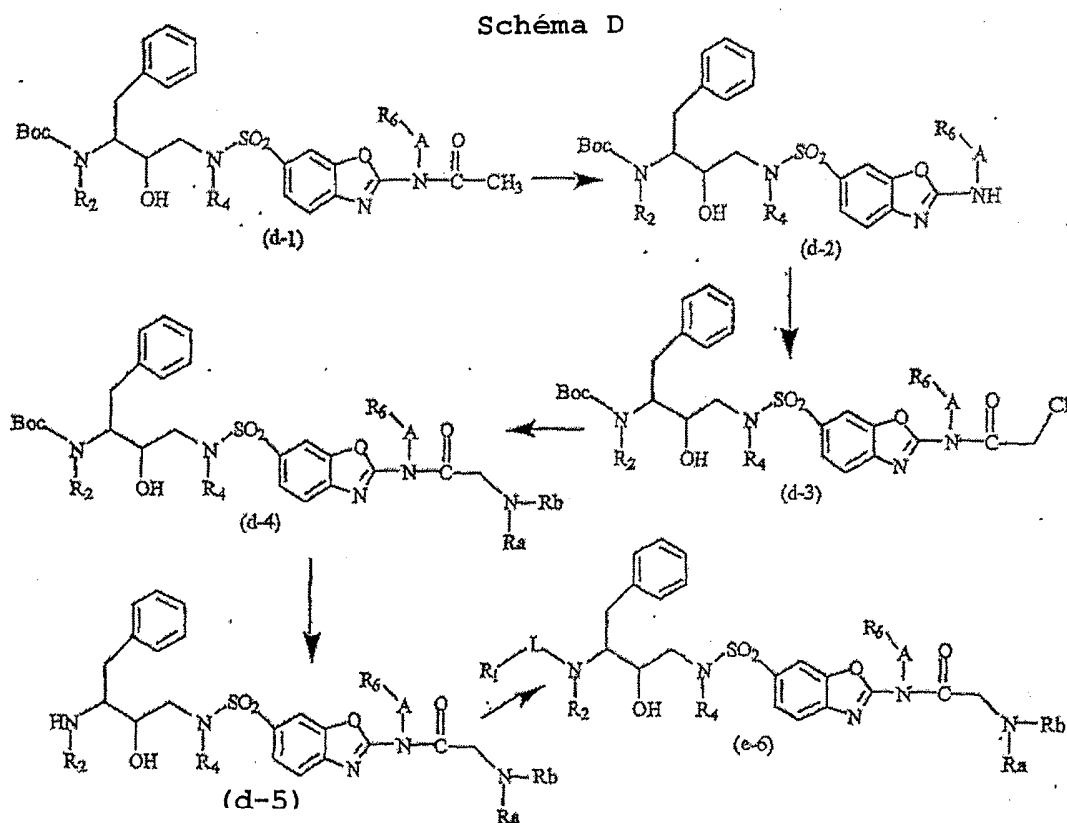
Schéma C



Meziprodukt **c-1**, připravený podle postupu popsaneho ve schématu

A, může reagovat s chloracetylchloridem nebo funkčním analogem, v přítomnosti takové báze, jako triethylamin a v rozpouštědle takovém, jako 1,4-dioxan za účelem získat amid vzorce **c-2**. Řečený meziprodukt **c-2** může dále reagovat s aminem vzorce NR_aR_b , kde R_a a R_b jsou definovány jako možné substituenty na aminoskupině ve variabilní R_6 .

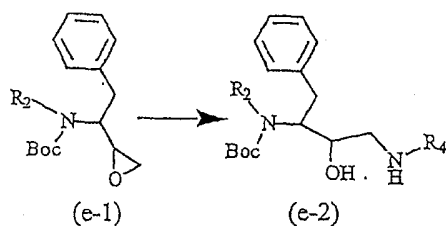
Další konkrétní způsob přípravy acetamidem substituovaných benzoxazolů je znázorněn na schématu D.



Meziprodukt **d-2** může být připraven úpravou meziproduktu **d-1**, připraveného podle postupu, popsaného ve schématu A, takovou bází, jako uhličitán sodný ve vodném médiu, takovém, jako směs vody a dioxanu. Kroky syntézy znázorněné na schématu D pro získání meziproduktu **d-6** jsou všechny analogické reakčním postupům, popsaným ve shora uvedených schématech syntézy.

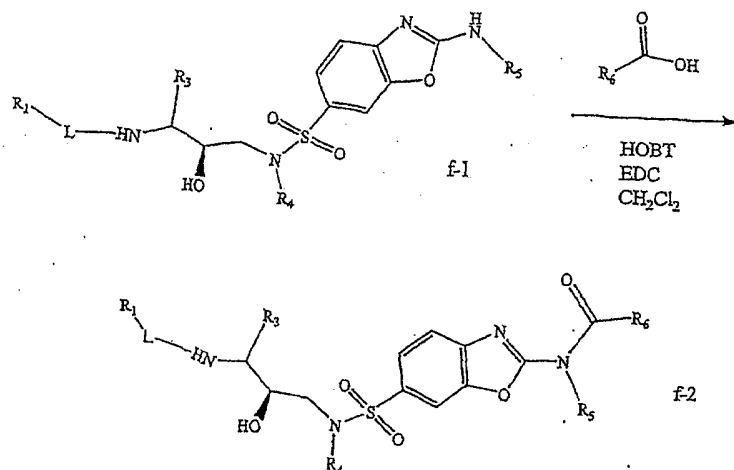
Řada meziproduktů a výchozích materiálů použitých v následujících přípravách jsou známé sloučeniny, zatímco ostatní mohou být připraveny podle v oboru známých metodologií přípravy řečených nebo podobných sloučenin.

Schéma E



Meziprodukt **e-2**, odpovídající meziproduktu **a-3** ve schématu A, může být připraven přidavkem aminu vzorce $\text{H}_2\text{N}-\text{R}_4$ k meziproduktu **e-1** ve vhodném rozpouštědle, takovém, jako isopropanol.

Schéma F



Směs 2-aminobenzoxazolu **f-1** v dichlormethanu byl míchán pod inertní atmosférou, takovou, jako dusík a byly přidány $\text{R}_6\text{-COOH}$,

EDC a HOBt (1-hydroxy-1-H-benzotriazol). Směs byla míchána při laboratorní teplotě po 48 h. Byla přidána voda, vodní vrstva byla extrahována dichlormethanem a spojené organické vrstvy byly promyty solankou, vysušeny MgSO_4 a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Purifikace byla provedena na oxidu křemičitém, za zisku **f-2**.

Sloučeniny vzorce (I) mohou být také přeměněny na odpovídající formy N-oxidu, podle postupů známých v oboru pro přeměnu trivalentního dusíku na jeho N-oxidovou formu. Řečená N-oxidační reakce může být obecně provedena reagováním výchozího materiálu vzorce (I) s příslušným organickým nebo anorganickým peroxidem. Příslušné anorganické peroxidy zahrnují například, peroxid vodíku, peroxidy alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin,, např. peroxid sodný, peroxid draselný; příslušné organické peroxidy mohou zahrnovat peroxokyseliny, takové, jako například, peroxobenzoová kyselina nebo halo substituovaná peroxobenzoová kyselina, např. 3-chlor-peroxobenzoová kyselina, peroalkánové kyseliny, např. pero-octová kyselina, alkylhydroperoxidy, např. *tert*-butylhydroperoxid. Vhodná rozpouštědla jsou například, voda, nižší alkanoly, např. ethanol a podobné, uhlovodíky, např. toluen, ketony, např. 2-butanon, halogenované uhlovodíky, např. dichlormethan a směsi takových rozpouštědel.

Zajímavá skupina meziproduktů jsou ty meziprodukty vzorce **a-8**, **b-8** nebo **c-1**, kde $-\text{A}-\text{R}_6$ je vodík. Řečené meziprodukty mohou také mít farmakologické vlastnosti, podobné těm farmakologickým vlastnostem, které mají sloučeniny vzorce (I).

Předkládané sloučeniny mohou být tedy použity v živočiších, výhodně v savcích a obzvláště v lidech jako farmaceutika jako taková, ve vzájemných směsích nebo ve formě farmaceutických přípravků.

Kromě toho, předkládaný vynález souvisí s farmaceutickými přípravky, které jako aktivní části obsahují účinnou dávku alespoň jedné ze sloučenin vzorce (I) kromě běžných farmaceuticky neškodných excipientních a pomocných látek. Farmaceutické přípravky normálně obsahují 0,1 až 90% váhových sloučeniny vzorce (I). Farmaceutické přípravky mohou být připraveny způsobem známým tomu, kdo je orientován v oboru. Za tímto účelem je alespoň jedna ze sloučenin vzorce (I), společně s jednou nebo více pevných nebo kapalných farmaceutických excipientních anebo pomocných látek, pokud je to požadováno, v kombinaci s dalšími farmaceutickými aktivními sloučeninami, převedena do vhodné podávací formy nebo dávkovací formy, které mohou být poté použity jako farmaceutikum v humánní medicíně nebo veterinární medicíně.

Farmaceutika, která obsahují sloučeninu podle vynálezu mohou být podávána orálně, parenterálně, např. intravenózně, rektálně, inhalací nebo topikálně, přednostní podávání je závislé na individuálním případě, např. na konkrétním průběhu poruchy, která má být léčena. Orální podávání je přednostní.

Osobě orientované v oboru je známo, na základě jejích odborných zkušeností s pomocnými látkami, které z nich jsou vhodné pro žádoucí farmaceutické složení. Kromě rozpouštědel jsou také užitečná činidla tvořící gel, základy čípků, pomocné látky tablet a další nosiče aktivních látek, antioxidanty, látky s disperzními účinky, emulgátory, látky proti pění, látky upravující chuť, konzervační látky, solubilizátory, činidla pro dosažení skladovacího účinku, pufrovací látky nebo barviva.

Díky jejich výhodným farmakologickým vlastnostem, obzvláště jejich aktivitě proti HIV proteasovým enzymům, rezistentním

proti více lékům, jsou sloučeniny předkládaného vynálezu užitečné při léčbě jednotlivců, infikovaných HIV a pro profylaxi těchto jednotlivců. Obecně mohou být sloučeniny předkládaného vynálezu užitečné při léčbě teplokrevných živočichů infikovaných viry, jejichž existence je zprostředkována nebo závislá na proteasovém enzymu. Stavy, kterým může být zabráněno nebo které mohou být léčeny sloučeninami předkládaného vynálezu, zejména stavy spojené s HIV a dalšími patogenními retroviry, zahrnují AIDS, komplex související s AIDS (ARC), progresivní generalizovanou lymfadenopatii (PGL), stejně jako chronická onemocnění CNS způsobená retroviry, taková, jako například demence a roztroušená skleróza způsobená HIV.

Sloučeniny předkládaného vynálezu nebo jakákoliv jejich podskupina mohou být proto použity jako léky proti shora uvedeným stavům. Řečené použití jako léku nebo způsobu léčby zahrnuje systémové podávání HIV-infikovaným subjektům množství účinného pro potlačení stavů spojených s HIV a jinými patogenními retroviry, zejména HIV-1. Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být tedy použity ve výrobě léku, užitečného pro léčbu stavů, spojených s HIV a jinými patogenními retroviry, zejména léků užitečných pro léčbu pacientů infikovaných virem HIV, rezistentním k více lékům.

V přednostní formě, souvisí vynález s použitím sloučenin vzorce (I) nebo jejich jakékoliv podskupiny ve výrobě léku pro léčbu nebo potlačení infekce nebo onemocnění, spojených s infekcí retrovirem, rezistentním k více lékům, v savci, zejména s HIV-1 infekcí. Vynález tedy také souvisí se způsobem léčby retrovirové infekce nebo onemocněním spojeným s infekcí retrovirem, rezistentním k více lékům, který zahrnuje podávání savci, který to potřebuje, účinné množství sloučeniny vzorce (I) nebo její podskupiny.

V další přednostní formě souvisí předkládaný vynález s použitím vzorce (I) nebo jeho jakékoliv podskupiny ve výrobě léku pro inhibování proteasy retroviru, rezistentního k více lékům, u savce, infikovaného řečeným retrovirem, zejména HIV-1 retrovirem.

V další přednostní formě souvisí předkládaný vynález s použitím vzorce (I) nebo jeho jakékoliv podskupiny ve výrobě léku pro inhibování replikace retroviru, rezistentního k více lékům, zejména replikace HIV-1.

Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou také najít použití v inhibování ex vivo vzorků, obsahujících HIV nebo těch, u kterých se předpokládá, že byly vystaveny HIV. Z tohoto důvodu mohou být předkládané sloučeniny použity pro inhibici HIV, přítomného ve vzorku tělní tekutiny, který obsahuje nebo je podezřelý, že obsahuje nebo byl vystaven HIV.

Jako léku může být také použita kombinace antiretrovirové sloučeniny a sloučeniny předkládaného vynálezu. Předkládaný vynález tedy také souvisí s produktem, obsahujícím (a) sloučeninu předkládaného vynálezu a (b) další antiretrovirovou sloučeninu, jako kombinovaný přípravek pro simultánní, oddělené nebo následné použití při léčbě retrovirových infekcí, zejména při léčbě infekcí retroviry s rezistencí k více lékům. Pro potlačení nebo léčbu HIV infekcí nebo infekce a onemocnění spojených s infekcemi HIV, takovými jako Syndrom získané imunitní nedostatečnosti (AIDS) nebo komplexu spojeného s AIDS (ARC), mohou být tedy sloučeniny tohoto vynálezu spolupodávány v kombinaci s inhibitory, například inhibitory vazby takovými, jako například, dextranulfát, suramin, polyanionty, rozpustnými CD4; fúzními inhibitory, takovými, jako například, T20, T1249,

SHC-C; inhibitory vázající koreceptor, takovými, jako například, AMD 3100 (Bicyklamy), TAK 779; inhibitory RT, takovými, jako například, foscarnet a proléky; nukleosidovými inhibitory RT, takovými, jako například, AZT, 3TC, DDC, DDI, D4T, Abacavir, FTC, DAPD, dOTC; nukleotidovými inhibitory RT, takovými, jako například, PMEA, PMPA, tenofovir; NNRTI, takovými, jako například, nevirapin, delavirdin, efavirenz, 8 a 9-Cl TIBO (tivirapin), lovirid, TMC-125, TMC-120, MKC-442, UC 781, UC 782, Capravirin, DPC 961, DPC963, DPC082, DPC083, calanolid A, SJ-3366, TSAO, 4"-deaminované TSAO; inhibitory RNasy H, takovými, jako například, SP1093V, PD126338; inhibitory TAT, takovými, jako například, RO-5-3335, K12, K37; inhibitory integrasy, takovými, jako například, L 708906, L 731988; inhibitory proteasy takovými, jako například, amprenavir, ritonavir, nelfinavir, saquinavir, indinavir, lopinavir, palinavir, BMS 186316, BMS 232632, DPC 681, DPC 684, tipranavir, AG1776, DMP 450, GS3333, KNI-413, KNI-272, L754394, L756425, LG-71350, PD161374, PD173606, PD177298, PD178390, PD178392, PNU 140135; maslinová kyselina (maslinic acid), U-140690; inhibitory glykosylace takovými, jako například, castanospermin, deoxynojirimycin.

Kombinace může v určitých případech poskytnout synergický účinek, čímž může být zabráněno, podstatně snížena nebo zcela odstraněna virová infektivita a s ní spojené symptomy.

Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být také podávány v kombinaci s imunomodulátory (např. bropirimin, protilátka proti lidskému alfa interferonu, IL-2, methionin enkefalin, interferon alfa a naltrexon) s antibiotiky (např. pentamidin isothiorát), s cytokiny (např. Th2), s modulátory cytokinů, chemokinů (např. CCR6) nebo hormonů (např. růstový hormon) pro zlepšení, potlačení nebo odstranění HIV infekce a jejích symptomů.

Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být také podávány v kombinaci s modulátory metabolismu po aplikaci léku jednotlivci. Tyto modulátory zahrnují sloučeniny, které interferují s metabolismem cytochromů, takových, jako cytochrom P 450. Je známo, že existuje několik isoenzymů cytochromu P 450, jedním z nich je cytochromu P 450 3A4. Příkladem modulátoru metabolismu přes cytochrom P 450 je Ritonavir.

Pro podávání orální formou jsou sloučeniny předkládaného vynálezu smíchány s vhodnými přísadami, takovými, jako excipientní látky, stabilizátory nebo inertní ředidla a běžnými způsoby jsou převedeny do vhodných podávacích forem, takových, jako tablety, potažené tablety, tvrdé tobolky, vodné, alkoholové nebo olejové roztoky. Příklady vhodných inertních nosičů jsou arabská guma, oxid hořečnatý, uhličitan hořečnatý, fosforečnan draselný, laktosa, glukosa nebo škrob, zejména kukuřičný škrob. V tomto případě může být přípravek připraven buď jako suchý nebo vlhký prášek. Vhodné olejové excipientní látky nebo rozpouštědla jsou rostlinné nebo živočišné oleje, takové jako slunečnicový olej nebo olej z tresčích jater. Vhodná rozpouštědla pro vodné nebo alkoholové roztoky jsou voda, ethanol, cukerné roztoky, nebo jejich směsi. Polyethylenglykoly a polypropylenglykoly jsou také užitečné jako další pomocné látky pro další podávací formy.

Je-li to požadováno, jsou pro subkutánní nebo intravenózní podávání aktivní sloučeniny převedeny do roztoku, suspenze nebo emulze s látkami, běžně používanými jako rozpouštědla, emulgátory nebo další pomocné látky. Sloučeniny vzorce (I) mohou být také lyofilizovány a získaný lyofilizát může být použit například pro výrobu injekcí nebo infúzních přípravků. Vhodná rozpouštědla jsou například voda, roztok fyziologických solí nebo alkoholy, např. ethanol, propanol, glycerol, kromě

toho také cukerné roztoky, takové, jako glukosové nebo manitolové roztoky nebo alternativně směsi různých zmíněných rozpouštědel.

Vhodné farmaceutické směsi pro podávání ve formě aerosolů nebo sprejů jsou například roztoky, suspenze nebo emulze sloučenin vzorce (I) nebo jejich fyziologicky tolerovatelné soli ve farmaceuticky přijatelném rozpouštědle, takovém, jako ethanol nebo voda nebo směs takových rozpouštědel. Je-li to nutné, může směs také obsahovat další jiné farmaceutické pomocné látky, takové, jako surfaktanty, emulgátory a stabilizátory, stejně jako hnací náplň. Takový přípravek běžně obsahuje aktivní sloučeninu o koncentraci od přibližně 0,1 do 50%, zejména od přibližně 0,3 do 3% váhových.

Za účelem zvýšit rozpustnost anebo stabilitu sloučenin vzorce (I) ve farmaceutických směsích může být výhodné použít α -, β - nebo γ -cyklodextriny nebo jejich deriváty. Také pomocná rozpouštědla, taková, jako alkoholy, mohou zlepšit rozpustnost anebo stabilitu sloučenin vzorce (I) ve farmaceutických směsích. V přípravě vodných směsí je zřejmě vhodnější přídavek solí sloučenin předmětu, kvůli jejich zvýšené rozpustnosti ve vodě.

Vhodné cyklodextriny jsou α -, β - nebo γ -cyklodextriny (CD) nebo ethery a jejich smíchané ethery, kde jedna nebo více hydroxyskupin anhydroglukosových jednotek cyklodextrinu je substituovaná C_{1-6} alkylem, zejména methylem, ethylem nebo isopropylem, např. náhodně methylovaným β -CD; hydroxy C_{1-6} alkyl, zejména hydroxyethyl, hydroxypropyl nebo hydroxybutyl; karboxy C_{1-6} alkyl, zejména karboxymethyl nebo karboxyethyl; C_{1-6} alkylkarbonyl, zejména acetyl; C_{1-6} alkyloxykarbonyl C_{1-6} alkyl nebo karboxy C_{1-6} alkyloxy C_{1-6} alkyl, zejména karboxymethoxypropyl nebo karboxyethoxypropyl; C_{1-6} alkylkarbonyloxy C_{1-6} alkyl, zejména

2-acetyloxypropyl. Jako komplexační činidlo či rozpouštědla jsou obzvláště pozoruhodné β -CD, náhodně methylované β -CD, 2,6-dimethyl- β -CD, 2-hydroxyethyl- β -CD, 2-hydroxyethyl- γ -CD, 2-hydroxypropyl- γ -CD a (2-karboxymethoxy)propyl- β -CD a zejména 2-hydroxypropyl- β -CD (2-HP- β -CD).

Termín smíchané ethery označuje cyklodextrinové deriváty, kde alespoň dvě cyklodextrinové hydroxy skupiny jsou etherifikovány různými skupinami, takovými, jako například, hydroxypropyl a hydroxyethyl.

Zajímavý způsob vytvoření předkládaných sloučenin v kombinaci s cyklodextrinem nebo jeho derivátem byl popsán v EP-A-721,331. Ačkoliv v něm popsané směsi jsou s protiplísňovými aktivními složkami, jsou tyto stejně zajímavé pro vytvoření sloučenin předkládaného vynálezu. Směsi popsané v EP-A-721,331 jsou obzvláště vhodné pro orální podávání a zahrnují protiplísňové činidlo jako aktivní složku, dostatečné množství cyklodextrinu nebo jeho derivátu jako solubilizátoru, vodné kyselé médium jako objemný kapalný nosič a alkoholové pomocné rozpouštědlo, což značně zjednodušuje přípravu směsi. Řečené směsi mohou také být přijatelnější přísadkou farmaceuticky přijatelných sladidel anebo ochucovadel.

Další vhodné způsoby pro zvýšení rozpustnosti sloučenin předkládaného vynálezu ve farmaceutických směsích jsou popsány v WO-94/05263, WO/9842318, EP-A-499,299 a WO 97/44014, z nichž všechny jsou zde vloženy citací.

Předkládané sloučeniny mohou obzvláště vytvářet farmaceutické směsi, zahrnující terapeuticky účinné množství částic, obsahujících pevnou disperzi, která zahrnuje (a) sloučeninu vzorce (I) a (b) jeden nebo více farmaceuticky přijatelných, ve vodě rozpustných polymerů.

Termín "pevná disperze" definuje systém v pevném stavu (jako opak ke kapalnému nebo plynnému stavu), zahrnující alespoň dvě složky, kde jedna složka je víceméně dispergována rovnoměrně v další složce nebo složkách. Je-li řečená disperze složek taková, že tento systém je chemicky a fyzikálně jednotný nebo homogenní nebo se skládá z jedné fáze, jak je definováno v termodynamice, taková pevná disperze je označena jako "pevný roztok". Pevné roztoky jsou přednostní fyzikální systémy, protože v něm obsažené složky jsou obvykle snadno biodostupné organismům, kterým jsou podávány.

Termín "pevná disperze" také zahrnuje disperze, které jsou méně homogenní než pevné roztoky. Takové disperze nejsou chemicky ani fyzikálně uniformní ve všech částech nebo zahrnují více než jednu fázi.

Ve vodě rozpustný polymer v částicích je vhodně polymer, který má zdánlivou viskozitu 1 až 100 mPa, když je rozpuštěn v 2 % vodném roztoku při 20°C roztoku.

Přednostní, ve vodě rozpustné polymery, jsou hydroxypropylmethylcelulosy nebo HPMC. HPMC, které mají methoxy stupeň substituce od přibližně 0,8 do přibližně 2,5 a hydroxypropyl molární substituci od přibližně 0,05 do přibližně 3,0, jsou obecně ve vodě rozpustné. Methoxy stupeň substituce označuje průměrný počet přítomných methyletherových skupin na anhydroglukosovou jednotku molekuly celulosy. Hydroxypropyl molární substituce označuje průměrný počet molů propylenoxidu, který reagoval s každou jednotkou anhydroglukosové molekuly celulosy.

Částice, jak jsou zde definovány výše, mohou být připraveny za prvé přípravou pevné disperze složek a poté dle volby rozmělněním nebo rozemletím této disperze. Pro přípravu pevných

disperzí existují různé techniky, včetně extruze tavením, sprejové sušení a odpařování roztoku, přičemž extruze tavením je přednostní.

Dále může být výhodné, vytvořit předkládané sloučeniny ve formě nanočástic, které mají na svém povrchu adsorbovaný povrchový modifikátor, v množství, které je dostatečné pro udržení účinné průměrné velikosti částic méně než 1000 nm. Má se za to, že užitečné povrchové modifikátory zahrnují ty, které fyzicky adherují k povrchu antiretrovirového činidla, ale k antiretrovirovému činidlu se neváží chemicky.

Vhodné povrchové modifikátory mohou být výhodně vybrány z organických a anorganických farmaceutických excipientních látek. Takové excipientní látky zahrnují různé polymery, oligomery o nízké molekulové hmotnosti, přírodní produkty a surfaktanty. Přednostní povrchový modifikátor zahrnuje neiontové a aniontové surfaktanty.

Další zajímavý způsob vytvoření předkládaných sloučenin zahrnuje farmaceutickou směs, kde jsou předkládané sloučeniny vloženy v hydrofilních polymerech a aplikováním této směsi, jako potahového filmu, na mnoho malých kuliček, čímž se získá směs s dobrou biodostupností, která může být výhodně vyrobena a která je vhodná pro přípravu farmaceutických dávkovacích forem pro orální podávání.

Řečené kuličky zahrnují (a) centrální, kulaté nebo sférické jádro, (b) potahovací film hydrofilního polymeru a antiretrovirového činidla a (c) ochrannou potahovací vrstvu polymeru.

Materiály, vhodné pro použití jako jádra v kuličkách, jsou rozmanité, za podmínky, že řečené materiály jsou farmaceuticky

přijatelné a mají příslušné rozměry a pevnost. Příklady takových materiálů jsou polymery, anorganické látky, organické látky a sacharidy a jejich deriváty.

Další aspekt předkládaného vynálezu zahrnuje kit nebo obal, obsahující sloučeninu vzorce (I) v množství, účinném pro použití jako standardu nebo činidla při testu nebo stanovení pro zjištění schopnosti možných farmaceutik inhibovat HIV proteasu, růst HIV nebo obojí. Tento aspekt vynálezu může nalézt svoje použití ve farmaceutických výzkumných programech.

Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být použity v testech monitorování fenotypové rezistence, takových, jako jsou známé rekombinantní testy, v klinické léčbě onemocnění, při němž se vyvíjí rezistence, takových, jako HIV. Obzvláště užitečný systém monitorování rezistence je rekombinantní test, známý jako Antivirogram™. Antivirogram™ je vysoce automatizovaný, vysoce výkonný rekombinantní test druhé generace, který může měřit citlivost, zejména virovou citlivost k sloučeninám předkládaného vynálezu. (Hertogs K, de Bethune MP, Miller V et al. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42(2):269-276, vložené zde odkazem).

Sloučeniny předkládaného vynálezu mohou být také spojeny s maleimidem nebo jeho deriváty za vytvořené konjugátů.

Podávací dávka předkládaných sloučenin nebo jejich fyziologicky tolerovatelné(ých) soli(í) závisí na individuálním případě a, jak je běžné, je přizpůsobena stavům jednotlivého případu, za účelem dosáhnout optimálního účinku. Je tedy závislá, samozřejmě, na frekvenci podávání a na síle a trvání působení použitých sloučenin v každém případě pro terapii nebo profylaxi, ale také na povaze a vážnosti infekce a symptomů a na pohlaví, věku, váze a jednotlivé odezvě člověka nebo

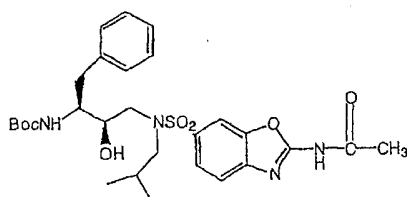
živočicha, který je léčen a na tom, zda terapie je akutní nebo profylaktická. Denní dávka sloučeniny vzorce (I) je v případě podávání pacientu, vážícího přibližně 75 kg, běžně 1 mg až 3g, vhodně 1 mg až 1 g, výhodně 3 mg až 0,5 g. výhodněji 5 mg až 300 mg. Dávka může být podávána ve formě jednotlivé dávky nebo může být rozdělena do několika, např. dvou, tří nebo čtyř jednotlivých dávek.

Experimentální část

Příprava sloučenin vzorce (I) a jejich meziproduktů

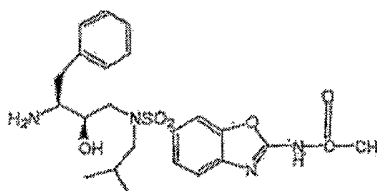
Příklad 1 : Příprava sloučeniny 1

- a) Směs 5g 2-acetamidobenzoxazolu a 20 ml chlorsulfonové kyseliny v dichlormethanu byla po 2 hodiny (h) zahřívána na 60°C. Po ochlazení byla směs nalita do ledu. Organická fáze byla oddělena a vysušena MgSO_4 , za vzniku 2-acetamido-6-chlorsulfonylbenzoxazolu (meziprodukt 1).
- b) Směs 3,4 g 1,1-dimethylethylesteru [(1S,2R)-2-hydroxy-3-[(2-methylpropyl)amino]-1-(fenyl-methyl)propyl]karbamové kyseliny, připravená analogickým způsobem jako v postupu, popsaném v WO 97/18205 a 2,6 g triethylaminu ve 100 ml dichlormethanu byla míchána při 0°C. Potom bylo přidáno 2,8 g 2-acetamido-6-chlorsulfonylbenzoxazolu a reakční směs byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Po promytí vodou byla organická fáze oddělena, vysušena a odpařena. Získaná hnědá pevná látka byla resuspendována v teplém diisopropyletheru, ochlazená a odfiltrována, za zisku 88% (5,1 g) meziproduktu 2:



c) Ke směsi 1,2 g meziproduktu **2** ve 25 ml dichlormethanu bylo přidáno 2,3 ml kyseliny trifluoroctové. Reakční směs byla míchána po 6 hodin při laboratorní teplotě. Byl přidán další dichlormethan a reakční směs byla promyta roztokem NaHCO_3 . Organická fáze byla vysušena a odpařena za sníženého tlaku, za zisku 970 mg (99%)

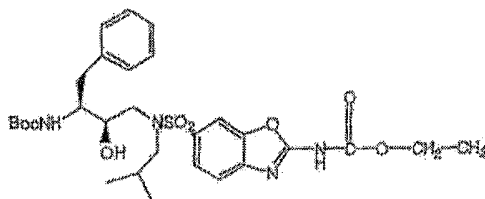
meziproduktu **3**:



d) Ke směsi 1,1 g meziproduktu **3** a 364 mg triethylaminu v dichlormethanu bylo přidáno 685 mg 1-[[[(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl]oxy]karbonyl]-oxy]-2,5-pyrrolidindionu (popsán v W09967417). Tato směs byla míchána při laboratorní teplotě po 12 hodin. Po odpaření dichlormethanu za sníženého tlaku, je surový produkt purifikován na oxidu křemičitém. Tím bylo získáno 900 mg sloučeniny **1** s výtěžkem 59%.

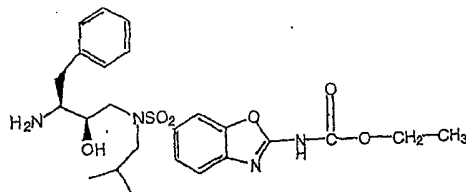
Příklad 2 : Příprava sloučeniny 5

a) Směs 1 g 1,1-dimethylethylesteru [(1S,2R)-2-hydroxy-3-[(2-methylpropyl)amino]-1-(fenylmethyl)propyl]karbamové kyseliny a 901 mg triethylaminu ve 40 ml dichlormethanu byla míchána při 0°C. Poté byl přidán 1 g 2-(ethoxykarbamoyl)-6-chlorsulfonylbenzoxazolu a reakční směs byla přes noc míchána při laboratorní teplotě. Po promytí saturovaným roztokem NaHCO_3 byla organická fáze oddělena, vysušena a odpařena, za vzniku 1,7 g (94%) meziproduktu **4**



b) Ke směsi 1,7 g meziproduktu **4** v 25 ml dichlormethanu bylo

přidáno 3,2 g trifluorooctové kyseliny. Reakční směs byla míchána 6 hodin při laboratorní teplotě. Byl přidán další dichlormethan a reakční směs byla promyta roztokem NaHCO_3 . Organická fáze byla vysušena a odpařena za sníženého tlaku, za zisku 1,4 g (99%) meziprojektu 5



c) Směs 380 mg meziprojektu 5, 107 mg 1-hydroxybenzotriazolu, 154 mg hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu a 143 mg 2-(2,6-dimethylfenoxy)octové kyseliny ve 20 ml dichlormethanu byla míchána přes noc při laboratorní teplotě. Reakční směs byla poté promyta 5% HCl , saturevaným roztokem NaHCO_3 a solankou. Organická fáze byla oddělena, vysušena a odpařena.

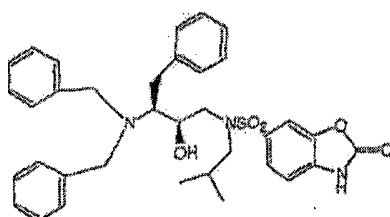
Zbytek byl purifikován preparativní HPLC, za zisku 141 mg (28%) sloučeniny 5.

Příklad 3 : Příprava sloučeniny 3

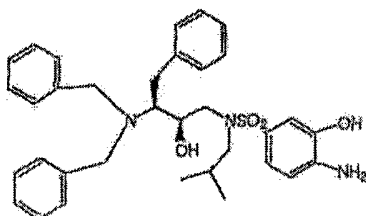
Ke směsi 1,2 g meziprojektu 5 a 364 mg triethylaminu v dichlormethanu bylo přidáno 685 mg 1-[[[(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl]oxy]karbonyl]oxy]-2,5-pyrrolidindionu (popsané v W09967417). Tato směs byla míchána při laboratorní teplotě po 12 hodin. Po odpaření dichlormethanu za sníženého tlaku je surový produkt purifikován na oxidu křemičitém, za zisku 1,1 g (70%) sloučeniny 3.

Příklad 4 : Příprava sloučeniny 2

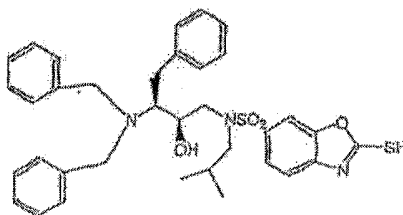
a) Ke směsi 8 g β -[bis(fenylmethyl)amino]- α -[[2-methylpropyl)amino]-methyl]-, (α R, [β S]-benzenpropanol, připravené podle postupu v W095/14653 a 3,2 g triethylaminu ve 150 ml dichlormethanu bylo při 0°C přidáno 3,9 g 6-chlorsulfonylbenzoxazolonu (připraveného tak, jak je popsáno v EP 0403947). Po míchání po 24 hodin při laboratorní teplotě byla reakční směs promyta saturovaným NaHCO₃, 8 g meziprojektu 6 :



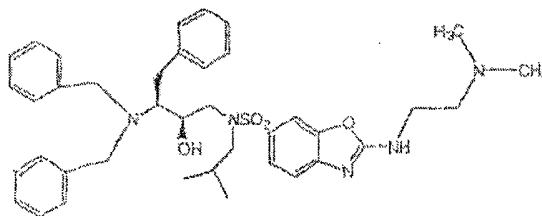
b) Směs 5,2 g meziprojektu 6 v 60 ml 10% roztoku NaOH byla zahřívána přes noc na reflux. Po ochlazení byla reakční směs okyselena 15% HCl na pH=8. Vodná fáze byla dvakrát extrahována ethylacetátem, za zisku 3 g meziprojektu 7:



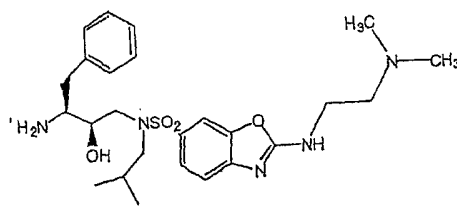
c) K roztoku 1,5 g meziprojektu 7 v ethanolu bylo přidáno 361 mg ethylhydrogendithiokarbonátu draselného. Po refluxování této směsi po 16 hodin byl za vakua odstraněn ethanol. Ke zbytku byla přidána H₂O. Po okyselení na pH=6 byl odfiltrován precipitát, za zisku, po vysušení, 1,4 g meziprojektu 8 :



d) Směs 500 mg meziproduktu **8** a 70 mg N,N-dimethylethyldiaminu v *p*-xylenu byla zahřívána 3 hodiny při 110°C. Po odpaření rozpouštědla a purifikaci kolonovou chromatografií bylo získáno 181 mg meziproduktu **9**:



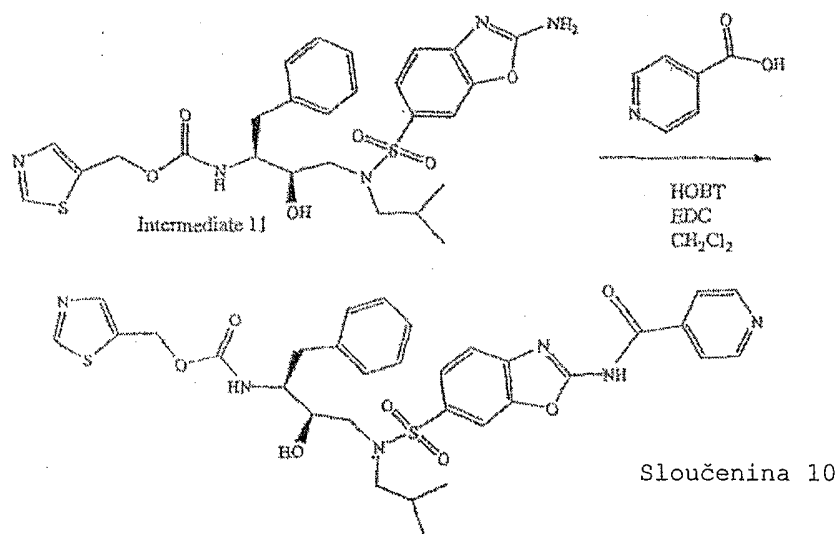
e) Debenzylace byla provedena Pd/C a H₂ za zisku meziproduktu **10**:



f) Ke směsi 95 mg meziproduktu **10** a 27 mg triethylaminu v dichlormethanu bylo přidáno 51 mg 1-[[[(3R,3aS,6aR)-hexahydrofuro[2,3-b]furan-3-yl]oxy]karbonyl]-oxy]-2,5-pyrrolidindionu (popsaný v W09967417). Tato směs je míchána 12 hodin při laboratorní teplotě. Po odpaření dichlormethanu za sníženého tlaku je surový produkt purifikován na oxidu křemičitém, za zisku 83 mg sloučeniny **2** (70%).

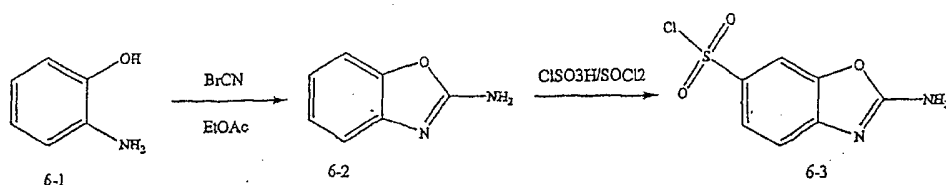
Analogickým způsobem byly připraveny sloučeniny **4**, **6**, **7** a **8**.

Příklad 5: Syntéza sloučeniny 10



0,23 g isonikotinové kyseliny, 0,36 g EDC a 12 mg HOBT byly smíchány a byl přidán 1 g 2-aminobenzoxazolového meziproduktu 11 ve 40 ml dichlormethanu. Tato směs byla míchána za inertní atmosféry dusíku při laboratorní teplotě po 48 h. Bylo přidáno 50 ml vody a vodná vrstva byla extrahována dichlormethanem a spojené organické fáze byly promyty solankou, vysušeny MgSO₄ a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Purifikace byla provedena na oxidu křemičitém, za zisku 0,57g (48%) sloučeniny 10.

Příklad 6

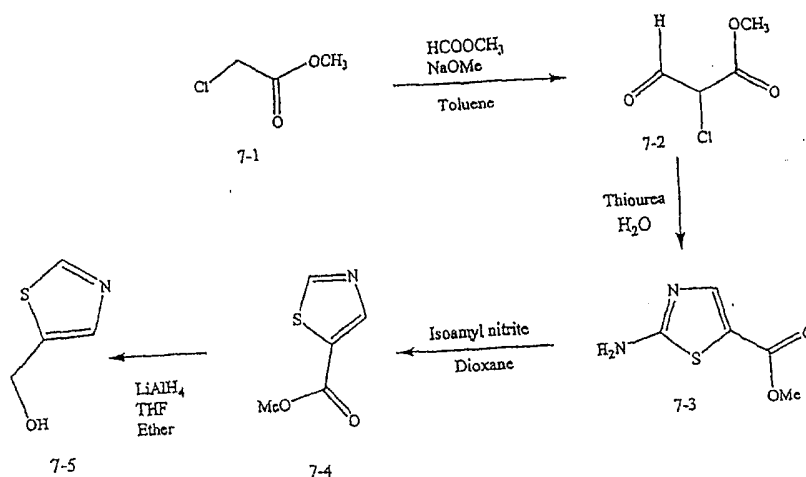


Směs 2,5 g 2-aminofenolu (6-1) a 20 ml ethylacetátu byla zahřívána na 45°C. K této směsi byly přidány 3 g kyanogenbromidu. Tato směs byla 12 hodin míchána při 45-50°C. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán 1,5 g hydroxidu sodného v 15 ml vody. Organická fáze byla oddělena a byla promývána solankou dokud pH nedosáhlo neutrální hodnoty. Byl přidán toluen (5 ml) a rozpouštědlo bylo odstraněno za zisku 2,71

g (88%) 2-aminobenzoxazolu (6-2).

7,5 ml chlorsulfonové kyseliny bylo mícháno při laboratorní teplotě pod inertní atmosférou. Po malých částech bylo přidáno 5 g 2-aminobenzoxazolu (6-2). Během přidávání 6-2 byla teplota udržována mezi 30-60°C. Tato směs byla zahřívána na 80°C po 2 hodiny. Po kapkách bylo přidáno 5,3 g thionylchloridu, při teplotě, která byla udržována na 65°C. Tato směs byla 2 hodiny míchána. Po ochlazení na 0°C bylo přidáno 10 ml ethylacetátu a 10 ml roztoku uhličitanu sodného (1N). Organická fáze byla oddělena od vodné fáze a tato vodná fáze byla extrahována ethylacetátem. Spojené organické fáze byly vysušeny chloridem vápenatým, za zisku 7,8 g (90%) 2-amino-6-chlorsulfonylbenzoxazolu (6-3).

Příklad 7



Směs 1 g methoxidu sodného a 10 ml toluenu byla míchána při 0°C za dusíkové atmosféry. Po kapkách byla přidávána směs 1,9 g methylchloracetátu (7-1) a 1,1 g methylformiátu, za udržování teploty mezi 5-10°C. Tato směs byla míchána po 2 hodiny při 0°C. Po promytí vodou byla organická fáze vysušena a odpařena za sníženého tlaku, za zisku methylesteru 2-chloro-3-oxo-propionové kyseliny (7-2).

Směs 2,4 g methylesteru 2-chloro-3-oxo-propionové kyseliny (7-2), vody 20 ml a 1,75 g thiomocoviny byla refluxována po 2

hodiny. Tato směs byla ochlazena na laboratorní teplotu, bylo přidáno 0,25 g noritu a byla filtrována. Roztok 2,5 N hydroxidu sodného byl přidáván k filtrátu, dokud pH nebylo upraveno na neutrální hodnotu. Filtrace poskytla 1,23 g (44%) methylesteru 2-aminothiazol-5-karboxylové kyseliny (7-3).

Směs 2,15 g isoamylinitritu a 10 ml dioxanu byla míchána při 80°C za dusíkové atmosféry. Po kapkách byl přidáván roztok 1,23 g methylesteru 2-aminothiazol-5-karboxylové kyseliny (7-3) ve 20 ml dioxanu. Směs byla 2 hodiny refluxována. Po ochlazení na laboratorní teplotu bylo přidáno 30 ml ethylacetátu. Směs byla promyta solankou a vysušena a rozpouštědlo bylo odpařeno za sníženého tlaku. Surový produkt je purifikován na oxidu křemičitém, což poskytlo 0,54g (48%) methylesteru thiazol 5-karboxylové kyseliny (7-4).

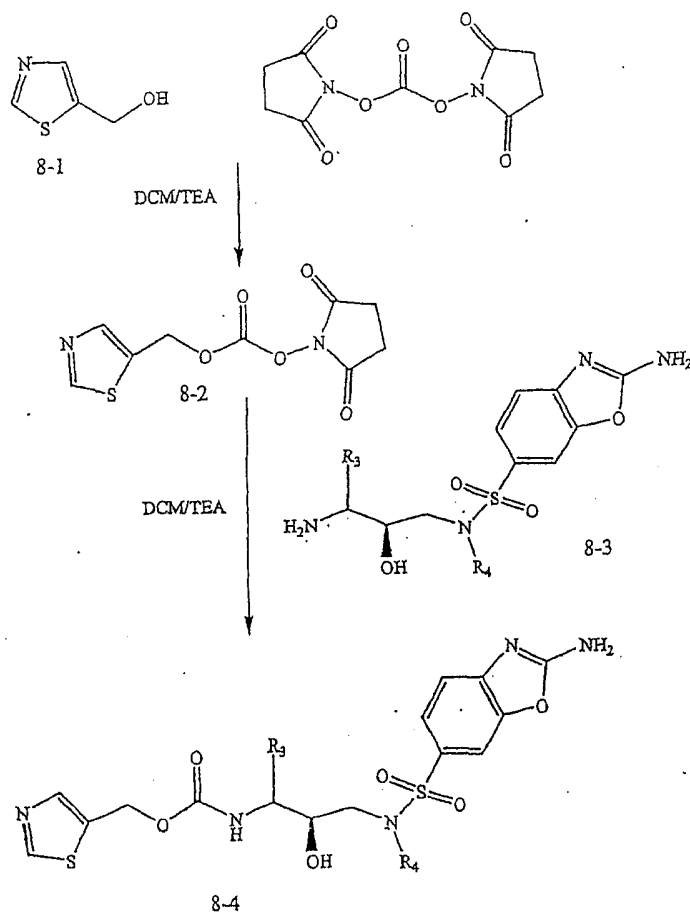
Směs 0,54 g methylesteru thiazol 5-karboxylové kyseliny (g-4) a 10 ml tetrahydrofuranu (THF) bylo mícháno při 0°C za dusíkové atmosféry. Po kapkách byla přidána směs 0,16g hydridohlinitanu sodného a 5ml etheru. Po 1 hodině při 0°C byla přidána voda a 20% hydroxid sodný, a míchání pokračovalo po 30 minut (min). Směs byla filtrována přes decalit a rozpouštědlo bylo odstraněno azeotropickou destilací s toluenem, za zisku 0,3 g (69%) thiazol-5-yl-methanolu (7-5).

Příklad 8

Směs 1,15 g thiazol-5-yl-methanolu (8-1) a 1,2 g triethylaminu (TEA) ve 25 ml dichlormethanu (DCM) byla míchána při laboratorní teplotě za dusíkové atmosféry. Poté bylo přidáno 2,56 g N,N'-disukcinimidylkarbonátu a výsledná směs byla míchána po 10-15 minut. Roztok byl míchán po další 2 hodiny. Výsledný meziprodukt (8-2) byl přímo použit v následné reakci s aminem (8-3). Místo aminů mohou být také použity jejich soli.

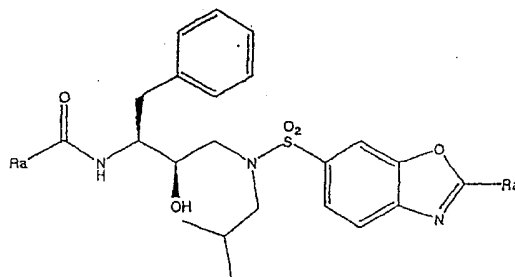
Ke 40 ml dichlormethanu byl přidán triethylamin 2 g a amin 5 g (8-3) a výsledná směs byla míchána při laboratorní teplotě. Následně byla po kapkách přidána část roztoku, obsahujícího 8-

2. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po 2 hodiny. Reakční směs byla promyta vodou a poté vysušena za zisku sloučeniny (8-4).

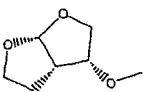
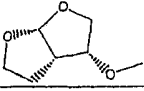
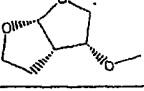
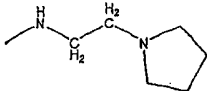
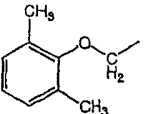
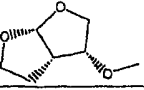
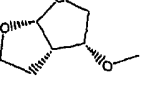
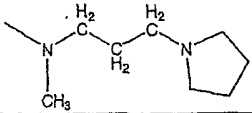
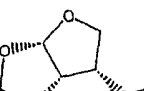
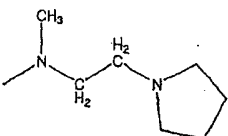
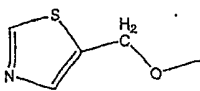
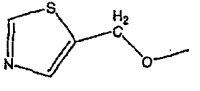
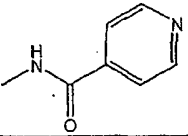
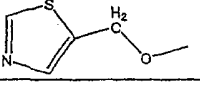
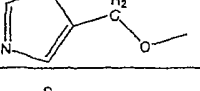
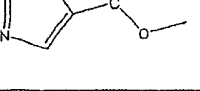
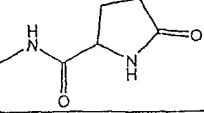
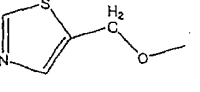
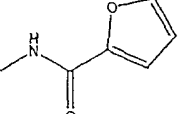


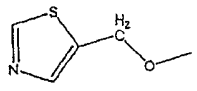
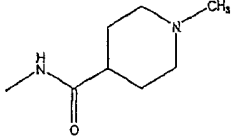
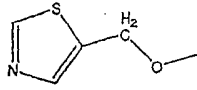
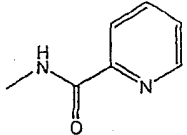
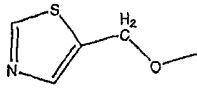
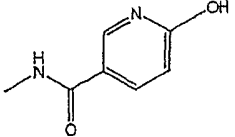
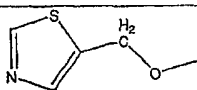
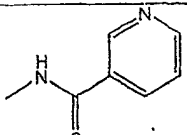
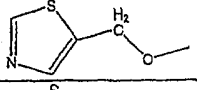
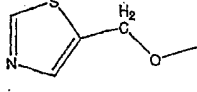
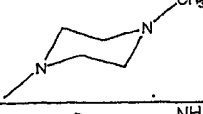
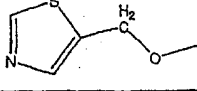
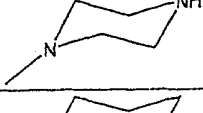
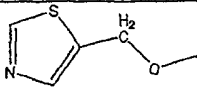
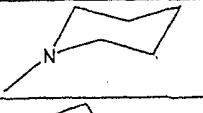
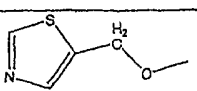
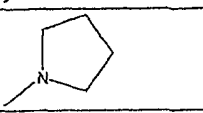
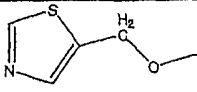
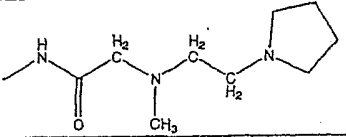
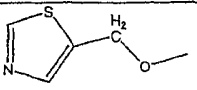
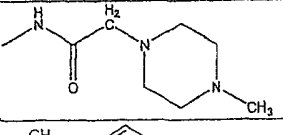
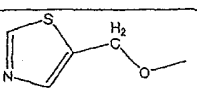
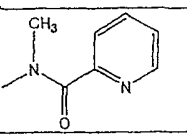
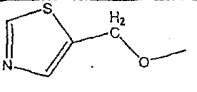
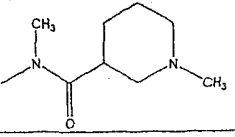
Tabulka 1

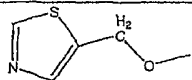
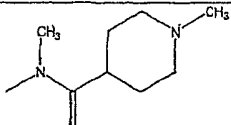
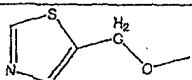
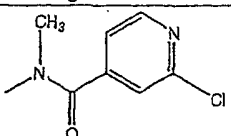
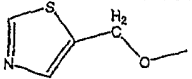
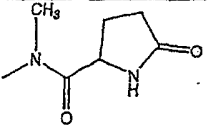
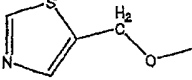
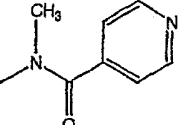
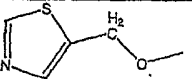
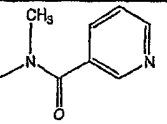
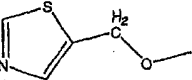
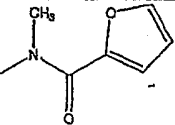
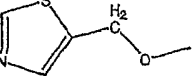
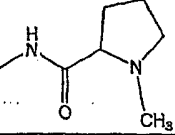
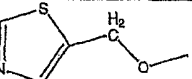
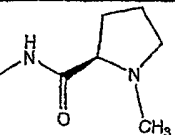
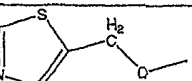
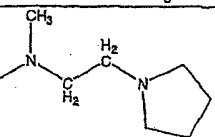
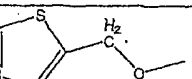
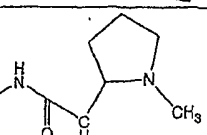
Sloučeniny předkládaného vynálezu připravené podle shora popsáných způsobů. Pokud není uvedena stereochemie, je sloučenina přítomna jako racemická směs.



Sloučenina č.	R _a	R _b	Syntéza
1		-NHC(=O)CH ₃	A

Sloučenina č.	R _a	R _b	Syntéza
2		$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	B
3		$-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	A
4			B
5		$-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	A
6		$-\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	B
7			B
8			B
9		$-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_3$	A
10			F
11		$-\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$	F
12		$-\text{NHC}(=\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_3$	A
13			F
14			F

Sloučenina č.	R _a	R _b	Syntéza
15			F
16			F
17			F
18			F
19		$\text{-NHC(=O)CH}_2\text{N(CH}_3)_2$	B
20			B
21			B
22			B
23			B
24			C
25			C
26			F
27			F

Sloučenina č.	R _a	R _b	Syntéza
28			F
29			F
30			F
31			F
32			F
33			F
34			F
35			F
36			B
37			F

Antivirové analýzy

Sloučeniny předkládaného vynálezu byly testovány pro antivirovou aktivitu v buněčném testu. Test prokázal, že tyto sloučeniny vykazují silnou anti-HIV aktivitu proti laboratornímu kmenu HIV divokého typu (HIV-1 kmen LAI). Buněčný test byl proveden podle následujícího postupu.

Experimentální způsob buněčného testu:

HIV- nebo kontrolní neinfikované MT4 buňky byly inkubovány pět dní v přítomnosti různých koncentrací inhibitoru. Na konci inkubační periody byly všechny HIV-infikované buňky zabity replikujícím se virem v kontrolních kulturách, za nepřítomnosti jakéhokoli inhibitoru. Buněčná životaschopnost je měřena měřením koncentrace MTT, žlutého, ve vodě rozpustného tetrazoliového barviva, které je přeměněno na purpurový, ve vodě nerozpustný formazan, pouze v mitochondriích živých buněk. Po rozpuštění výsledných krystalů formazanu isopropanolem je monitorována absorbance roztoku při 540 nm. Hodnoty přímo odpovídají počtu živých buněk, zbývajících v kultuře, po dokončení pětidenní inkubace. Inhibiční aktivita sloučeniny byla monitorována na buňkách infikovaných virem a byla vyjádřena jako EC_{50} a EC_{90} . Tyto hodnoty představují množství sloučeniny, které je potřebné k ochraně 50% (EC_{50}) a 90% (EC_{90}) buněk před cytopatogenním účinkem viru. Toxicita sloučeniny byla měřena na kontrolních neinfikovaných buňkách a byla vyjádřena jako CC_{50} , což představuje koncentraci sloučeniny, která je potřebná k 50 % inhibici růstu buněk. Index selektivity (SI) (poměr CC_{50}/EC_{50}) je výrazem selektivity anti-HIV aktivity inhibitoru. Kdykoliv jsou výsledky uvedeny jako např. hodnoty pEC_{50} nebo pCC_{50} , je výsledek vyjádřen jako negativní logaritmus výsledku, vyjádřeného jako EC_{50} , pro pEC_{50} , nebo CC_{50} pro pCC_{50} .

Antivirové spektrum:

Kvůli zvyšujícímu se výskytu HIV kmenů, rezistentních k lékům,

byly testovány předkládané sloučeniny pro jejich účinek proti klinicky izolovaným kmenům HIV, nesoucím několik mutací (Tabulka 2 a 3). Tyto mutace jsou spojeny s rezistencí k inhibitorům proteasy a vedou k virům, které vykazují různé stupně fenotypové křížové-rezistence k současně komerčně dostupným lékům, takovým, jako například saquinavir, ritonavir, nelfinavir, indinavir a amprenavir.

Tabulka 2 Seznam mutací přítomných v genu proteasy použitých kmenů HIV (A až F).

A	V003I, L010I, V032T, L033M, E035D, S037Y, S037D, M046I, R057R/K, Q058E, I, L063P, K070T, A071V, I072V, I084V, L089V
B	V003I, L010I, K020R, E035D, M036I, S037N, Q058E, I062V, L063P, A071V, I072M, G073S, V077I, I084V, I085V, L090M
C	V003I, L010I, I015V, L019I, 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

Výsledky:

Jako míra širokého spektra aktivity předkládaných sloučenin, byla stanovena násobná rezistence (FR), definována jako $FR = EC_{50}(\text{mutantního kmene}) / EC_{50}(\text{HIV-1 kmene LAI})$. Tabulka 3 ukazuje výsledky antivirového testování v termínech násobné rezistence. Jak je vidět v této tabulce jsou předkládané sloučeniny účinné v inhibování širokého spektra mutantních kmenů: sloupec A: hodnota FR vzhledem k mutantu A, Sloupec B: FR vzhledem k mutantu B, Sloupek C: FR vzhledem k mutantu C, Sloupek D: FR vzhledem k mutantu D, Sloupek E: FR vzhledem k mutantu E, Sloupek F: FR vzhledem k mutantu F. Toxicita je vyjádřena jako hodnota pCC50, jak bylo stanoveno s kontrolními neinfikovanými buňkami.

Tabulka 3. Výsledky testované toxicity a testované rezistence proti kmeni A a F (vyjádřeno jako FR). ND označuje nestanoveno.

Slouč. č.	Tox	A(FR)	B(FR)	C(FR)	D(FR,)	E(FR)	F(FR)
1	<4	0,63	0,80	0,50	0,72	0,40	0,71
2	<4	1,1	0,49	0,59	0,32	0,36	2,7
3	4,24	0,74	0,66	0,59	0,40	0,35	1,1
4	ND	1,95	1,62	1,70	0,47	0,50	3,2
5	5,04	3,1	1,1	2,63	2,1	1,64	16
7	4,49	13	ND	0,70	ND	2,3	30
8	<4	30	5,8	1,7	5,8	ND-	58
9	<4	3,5	1,2	1,2	2,7	3,6	14,5
10	4,27	3,9	10,83	1,1	3,9	1,3	20
11	<4	42	2,1	2,5	10	4,8	74
12	<4	8,5	1,4	2,5	4,8	2,5	15
13	<4	2,3	0,75	0,64	0,91	0,91	5,2
14	5,03	5,2	3,8	3,1	3,7	3,1	19
15	<4	2,3	0,81	1,1	1,7	1,5	7,8
16	4,25	3,5	0,72	0,69	3,3	1,1	17
17	<4	3,1	0,79	0,91	3,1	1,7	13
18	4,24,	2,6	0,85	1,5	3,0	2,6	13
19	<4	3,0	0,81	0,91	2,2	ND	17
24	<4	1,9	0,53	1,3	1,6	1,4	6,8
25	4,31	3,9	1,3	3,0	3,9	3,9	18
26	4,14	9,3	2,45	3,4	15	11	59
27	<4	4,4	1,00	0,68	2,9	0,85	24
28	<4	4,4	0,89	0,51	2,9	1,9	23
29	<4	8,1	1,4	0,79	4,9	0,87	39
30	<4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
31	<4	9,5	1,3	1,25	7,6	ND	33
32	<4	8,3	1,7	1,1	8,1	ND	42
34	4,25	7,2	1,4	1,7	5,8	2,3	25
35	4,26	13	2,3	1,1	3,5	ND	48

Biodostupnost:

Test permeability Caco-2 pro intestinální absorpci

Permeabilita různých sloučenin je vyhodnocena podle

protokolu pro Caco-2 test, jak je popsán v Augustijns et al (Augustijns et al. (1998). *Int.J.of Pharm*, 166, 45-54), kde Caco-2 buňky, z buněčné pasáže mezi číslo 32 a 45 rostly v 24 jamkové kultivační misce pro tkáňové buňky po 21 až 25 dnů. Celistvost buněčné monovrstvy je kontrolována měřením transepiteliální elektrické rezistence (TEER). Test je proveden při pH 7,4 a 100 μ M koncentraci donorové sloučeniny.

Vodná rozpustnost při různých hodnotách pH

Rovnovážná rozpustnost stimulována gastrointestinálními roztoky za termodynamických podmínek je dobrou mírou pro profil rozpustnosti sloučenin v žaludku a různých částí střev. Simulovaná žaludeční šťáva (simulated gastric fluid SGF) (bez pepsinu) je nastavena na pH 1,5. Simulované střevní tekutiny (simulated intestinal fluids SIF) (bez žlučových solí) jsou nastaveny na pH 5, pH 6,5, pH 7 a pH 7,5. Experimentální protokol využívá 96 jamkovou mikrotitrační misku s rovným dnem, ke které je přidán 1 mg sloučeniny na jamku (zásobní roztok v methanolu) a je odpařen do sucha. Sloučeniny jsou znovu solubilizovány v SGF a SIF a inkubovány přes noc v horizontální třepačce při 37°C. Po filtraci, jsou koncentrace sloučenin stanoveny UV spektroskopií.

Orální biodostupnost v krysách

Sloučeniny jsou připraveny jako 20 mg/ml roztok nebo suspenze v DMSO, PEG400 nebo v 40% cyklodextrinu ve vodě. Pro většinu experimentů v kryse (samčí a samičí krysy), jsou vytvořeny tři dávkovací skupiny: 1/ jediná intraperitoneální (IP) dávka 20 mg/kg použitím DMSO přípravku; 2/ jediná orální dávka 20 mg/kg použitím PEG400 přípravku a 3/ jediná orální dávka 20 mg/kg použitím cyklodextrinového přípravku. Krev je odebírána

v pravidelných časových intervalech po dávkování a koncentrace léku v séru jsou stanoveny použitím LC-MS bioanalytického způsobu. Sérové koncentrace jsou vyjádřeny v ng/mg po normalizaci na 10mg/kg. Sérová koncentrace v 30 minutě (30') a ve 3 hodinách (180') může být stanovena, protože tyto hodnoty odráží velikost absorpce (30') a rychlost eliminace (180'). Krysí sérová koncentrace ve 30 minutě po IP podávání 20 mg/kg sloučeniny 4 je 1098 ng/ml a ve 180 minutě po IP podávání 20 mg/kg sloučeniny 4 je 553 ng/ml.

Podpora systémové biodostupnosti

Je známo, že s popsáním typem sloučenin (inhibitorů proteasy) může inhibice metabolických degradačních procesů značně zvýšit systémovou dostupnost pomocí snížení efektu prvního průchodu v játrech a metabolického odstranění z plasmy. Tento podpůrný „boosting“ princip může být aplikován v klinické přípravě k farmakologickému působení léku. Tento princip může být také prozkoumán jak v kryse nebo psu pomocí souběžného podávání sloučeniny, která inhibuje metabolické enzymy Cyt-p450. Známé blokátory například jsou ritonavir a ketoconazol. Podání jedné orální dávky 5 mg/kg v kryse a psu může vést ke zvýšení systémové dostupnosti.

Analýzy vazby proteinu:

Lidské sérové proteiny, jako albumin (HSA) nebo α -1 kyselý glykoprotein (AAG), jsou známy tím, že vážou mnoho léků, což vede k možnému snížení účinnosti těchto sloučenin. Za účelem stanovení, zda budou předkládané sloučeniny nepříznivě ovlivněny touto vazbou, byla anti-HIV aktivita sloučenin měřena v přítomnosti lidského séra, čímž se vyhodnotí účinek vazby inhibitorů proteasy k těmto proteinům.

MT4 buňky jsou infikovány HIV-1 LAI o titru (multiplicity of

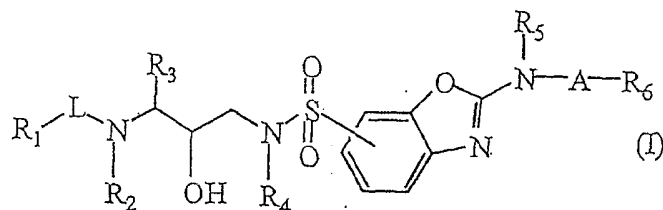
infection MOI) 0,001-0,01 CCID₅₀ (50% infekční dávka buněčné kultury na buňku, CCID₅₀). Po 1 hodinové inkubaci byly buňky promyty a umístěny na 96 jamkovou misku, obsahující sériová ředění sloučeniny v přítomnosti 10% FCS (fetální telecí sérum), 10% FCS + 1 mg/ml AAG (α_1 -kyselý glykoprotein), 10% FCS + 45 mg/ml HSA (lidský sérový albumin) nebo 50% lidské sérum (HS). Po 5 nebo 6 dnech inkubace je vypočítána EC₅₀ (50% účinná koncentrace v buněčných testech), stanovením buněčné životaschopnost nebo kvantifikováním hladiny replikace HIV. Buněčná životaschopnost je měřena použitím výše popsaného testu. Do 96 jamkové misky, obsahující sériová ředění sloučeniny v přítomnosti 10% FCS nebo 10% FCS+ 1 mg/ml AAG, jsou přidány HIV (divoký typ nebo rezistentní kmen) a MT4 buňky do finální koncentrace 200-250 CCID₅₀/jamka (pro HIV) a 30 000 buněk/jamka (pro MT4 buňky). Po 5 dnech inkubace (37°C, 5% CO₂) je životaschopnost buněk stanovena způsobem tetrazolium kolorimetrické MTT (3-[4,5-dimethylthiazol-2-yl]-2,5-difenyltetrazolium bromid) (Pauwels et al. J Virol.Methods 1988, 20, 309-321).

Tabulka 4 Účinek vazby proteinu na in vitro aktivitu sloučeniny 1

Název sloučeniny	Poměr EC ₅₀ porovnaná s FCS (10%)			
	FCS (10%)	AAG 1 mg/ml	HSA 45 mg/ml	HS 50%
Sloučenina 1	1	25	6	15

PATENTOVÉ NÁROKY

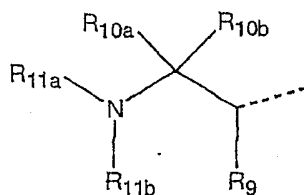
1. Sloučenina, která má vzorec



a její N-oxid, sůl, stereoisomerická forma, racemická směs, prolék, ester nebo metabolit, kde

R_1 a R_8 jsou, každý nezávisle, vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, aryl C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-6} alkyl, aryl, Het¹, Het¹ C_{1-6} alkyl, Het², Het² C_{1-6} alkyl;

R_1 může také být radikál vzorce



kde

R_9 , R_{10a} a R_{10b} jsou, každý nezávisle, vodík, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, karboxyl, aminokarbonyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl nebo C_{1-4} alkyl, dle volby substituovaný arylem, Het¹, Het², C_{3-7} cykloalkylem, C_{1-4} alkyloxykarbonylem, karboxylem, aminokarbonylem, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonylem, aminosulfonylem, C_{1-4} alkylS(O)_t, hydroxy, kyano, halogen nebo amino, dle volby mono- nebo disubstituovaný, kde substituenty jsou nezávisle vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} alkylu a Het² C_{1-4} alkylu; ve kterých R_9 , R_{10a} a uhlíkové atomy, ke kterým jsou připojeny, mohou také vytvářet C_{3-7} cykloalkylový radikál; když L je $-O-C_{1-6}$ alkandiyl- $C(=O)-$ nebo $-NR_8-C_{1-6}$ alkandiyl- $C(=O)-$

alkandiyl-C(=O)-, potom R_9 může být také oxo;

R_{11a} je vodík, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, C_{3-7} cykloalkyl, aryl, aminokarbonyl, dle volby mono- nebo disubstituovaný, amino C_{1-4} alkyl-karbonyloxy, dle volby mono- nebo disubstituovaný, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, aryloxykarbonyl, Het¹oxykarbonyl, Het²oxykarbonyl, aryloxykarbonyl C_{1-4} alkyl, aryl C_{1-4} alkyloxykarbonyl, C_{1-4} alkylkarbonyl, C_{3-7} cykloalkylkarbonyl, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkyloxykarbonyl, C_{3-7} cykloalkylkarbonyloxy, karboxyl C_{1-4} alkylkarbonyloxy, C_{1-4} alkylkarbonyloxy, aryl C_{1-4} alkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aryloxykarbonyloxy, Het¹karbonyl, Het¹karbonyloxy, Het¹ C_{1-4} alkyloxykarbonyl, Het²karbonyloxy, Het² C_{1-4} alkylkarbonyloxy, Het² C_{1-4} alkyloxykarbonyloxy nebo C_{1-4} alkyl, dle volby substituovaný arylem, aryloxy, Het², halogenem nebo hydroxy; kde substituenty na aminoskupinách jsou každý nezávisle vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} alkylu a Het² C_{1-4} alkylu;

R_{11b} je vodík, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, Het¹, Het² nebo C_{1-4} alkyl, dle volby substituovaný halogenem, hydroxy, C_{1-4} alkylS(=O)_t, arylem, C_{3-7} cykloalkylem, Het¹, Het², amino, dle volby mono- nebo disubstituovaným, kde substituenty jsou nezávisle vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} alkylu a Het² C_{1-4} alkylu;

kde R_{11b} může být spojen se zbývající částí molekuly pomocí sulfonylové skupiny;

každé nezávislé t je nula, 1 nebo 2;

R_2 je vodík nebo C_{1-6} alkyl;

L je -C(=O)-, -O-C(=O)-, -NR₈-C(=O)-, -O- C_{1-6} alkandiyl-C(=O)-, -NR₈- C_{1-6} alkandiyl-C(=O)-, -S(=O)₂-, -O-S(=O)₂-, -NR₈-S(=O)₂ kde buď C(=O) skupina nebo skupina S(=O)₂ je připojena k

- NR₂ části; a kde C₁₋₆alkandiylová část je dle volby substituovaná arylem, Het¹, Het²;
- R₃ je C₁₋₆alkyl, aryl, C₃₋₇cykloalkyl, C₃₋₇cykloalkylC₁₋₄alkyl nebo arylC₁₋₄alkyl;
- R₄ je vodík, C₁₋₄alkyloxykarbonyl, karboxyl, aminokarbonyl, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminokarbonyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl nebo C₁₋₆alkyl, dle volby substituovaný jedním nebo více substituenty, nezávisle vybranými z arylu, Het¹, Het², C₃₋₇cykloalkylu, C₁₋₄alkyloxykarbonylu, karboxylu, aminokarbonylu, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminokarbonylu, aminosulfonylu, C₁₋₄alkylS(O)_t, hydroxy, kyano, halogen a amino, dle volby mono- nebo disubstituovaný, kde substituenty jsou nezávisle vybrány z C₁₋₄alkylu, arylu, arylC₁₋₄alkylu, C₃₋₇cykloalkylu, C₃₋₇cykloalkylC₁₋₄alkylu, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄alkylu a Het²C₁₋₄alkylu;
- A je C₁₋₆alkandiyl, -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)₂-, C₁₋₆alkandiyl-C(=O)-, C₁₋₆alkandiyl-C(=S)- nebo C₁₋₆alkandiyl-S(=O)₂-; kde místem připojení k atomu dusíku je C₁₋₆alkandiylová skupina v těch částech, obsahujících řečenou skupinu;
- R₅ je vodík, hydroxy, C₁₋₆alkyl, Het¹C₁₋₆alkyl, Het²C₁₋₆alkyl, aminoC₁₋₆alkyl, kde amino skupina může být dle volby mono- nebo disubstituovaná C₁₋₄alkylem;
- R₆ je C₁₋₆alkyloxy, Het¹, Het¹oxy, Het², Het²oxy, aryl, aryloxy nebo amino; a v případě -A- je jiný než C₁₋₆alkandiyl potom R⁶ může také být C₁₋₆alkyl, Het¹C₁₋₄alkyl, Het¹oxyC₁₋₄alkyl, Het²C₁₋₄alkyl, Het²oxyC₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyl, aryloxyC₁₋₄alkyl nebo aminoC₁₋₆alkyl; kde každá z aminoskupin v definici R₆ může být dle volby substituovaná jedním nebo více substituenty, nezávisle vybranými z C₁₋₄alkylu, C₁₋₄alkylkarbonylu, C₁₋₄alkyloxykarbonylu, arylu, arylkarbonylu, aryloxykarbonylu, Het¹, Het², arylC₁₋₄alkylu, Het¹C₁₋₄alkylu nebo Het²C₁₋₄alkylu; a

-A-R₆ může být hydroxy C₁₋₆alkyl;

R⁵ a -A-R⁶ vzaty dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, mohou také vytvářet Het¹ nebo Het².

2. Sloučenina patentového nároku 1, kde:

R₉, R_{10a} a R_{10b} jsou, každý nezávisle, vodík, C₁₋₄alkyloxykarbonyl, karboxyl, aminokarbonyl, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminokarbonyl, C₃₋₇cykloalkyl, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl nebo C₁₋₄alkyl, dle volby substituovaný arylem, Het¹, Het², C₃₋₇cykloalkylem, C₁₋₄alkyloxykarbonylem, karboxylem, aminokarbonylem, mono- nebo di(C₁₋₄alkyl)aminokarbonylem, aminosulfonylem, C₁₋₄alkylS(O)_t, hydroxy, kyano, halogen nebo amino, dle volby mono- nebo disubstituovaný, kde substituenty jsou vybrány z C₁₋₄alkylu, arylu, arylC₁₋₄alkylu, C₃₋₇cykloalkylu, C₃₋₇cykloalkylC₁₋₄alkylu, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄alkylu a Het²C₁₋₄alkylu; ve kterých R₉, R_{10a} a uhlíkové atomy, ke kterým jsou připojeny, mohou také vytvářet C₃₋₇cykloalkylový radikál;

R_{11a} je vodík, C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkynyl, C₃₋₇cykloalkyl, aryl, aminokarbonyl, dle volby mono- nebo disubstituovaný, aminoC₁₋₄alkylkarbonyloxy, dle volby mono- nebo disubstituovaný, C₁₋₄alkyloxykarbonyl, aryloxykarbonyl, Het¹oxykarbonyl, Het²oxykarbonyl, aryloxykarbonylC₁₋₄alkyl, arylC₁₋₄alkyloxykarbonyl, C₁₋₄alkylkarbonyl, C₃₋₇cykloalkylkarbonyl, C₃₋₇cykloalkylC₁₋₄alkyloxykarbonyl, C₃₋₇cykloalkylkarbonyloxy, karboxylC₁₋₄alkylkarbonyloxy, C₁₋₄alkylkarbonyloxy, arylC₁₋₄alkylkarbonyloxy, arylkarbonyloxy, aryloxykarbonyloxy, Het¹karbonyl, Het¹karbonyloxy, Het¹C₁₋₄alkyloxykarbonyl, Het²karbonyloxy, Het²C₁₋₄alkylkarbonyloxy, Het²C₁₋₄alkyloxykarbonyloxy nebo C₁₋₄alkyl, dle volby substituovaný arylem, aryloxy, Het² nebo hydroxy; kde substituenty na aminoskupinách jsou každý nezávisle

vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} alkylu a Het² C_{1-4} alkylu;

R_{11b} je vodík, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl, Het¹, Het² nebo C_{1-4} alkyl, dle volby substituovaný halogenem, hydroxy, C_{1-4} alkylS(=O)_t, arylem, C_{3-7} cykloalkylem, Het¹, Het², amino, dle volby mono- nebo disubstituovaný, kde substituenty jsou vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} alkylu a Het² C_{1-4} alkylu;

kde R_{11b} může být spojen se zbývající částí molekuly pomocí sulfonylové skupiny;

t je nula, 1 nebo 2;

L je $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$, $-NR_8-C(=O)-$, $-O-C_{1-6}$ alkandiyl- $C(=O)-$, $-NR_8-C_{1-6}$ alkandiyl- $C(=O)-$, $-S(=O)_2-$, $-O-S(=O)_2-$, $-NR_8-S(=O)_2$ kde buď $C(=O)$ skupina nebo skupina $S(=O)_2$ je připojena k NR_2 části;

R_4 je vodík, C_{1-4} alkyloxykarbonyl, karboxyl, aminokarbonyl, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl nebo C_{1-6} alkyl, dle volby substituovaný jedním nebo více substituenty, vybranými z arylu, Het¹, Het², C_{3-7} cykloalkylu, C_{1-4} alkyloxykarbonylu, karboxylu, aminokarbonylu, mono- nebo di(C_{1-4} alkyl)aminokarbonylu, aminosulfonylu, C_{1-4} alkylS(O)_t, hydroxy, kyano, halogen a amino, dle volby mono- nebo disubstituovaný, kde substituenty jsou vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} alkylu a Het² C_{1-4} alkylu;

R_6 je C_{1-6} alkyloxy, Het¹, Het¹oxy, Het², Het²oxy, aryl, aryloxy nebo amino; a v případě, že -A- je jiný než C_{1-6} alkandiyl potom R_6 může také být C_{1-6} alkyl, Het¹ C_{1-4} alkyl, Het¹oxy C_{1-4} alkyl, Het² C_{1-4} alkyl, Het²oxy C_{1-4} alkyl, aryl C_{1-4} alkyl, aryloxy C_{1-4} alkyl nebo amino C_{1-6} alkyl; kde každá

z aminoskupin v definici R_6 může být dle volby substituovaná jedním nebo více substituenty, vybranými z C_{1-4} alkylu, C_{1-4} alkylkarbonylu, C_{1-4} alkyloxykarbonylu, arylu, arylkarbonylu, aryloxykarbonylu, Het^1 , Het^2 , aryl C_{1-4} alkylu, Het^1C_{1-4} alkylu nebo Het^2C_{1-4} alkylu.

3. Sloučenina podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 2, kde

R_1 je vodík, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, aryl C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cykloalkyl, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-6} alkyl, aryl, Het^1 , Het^1C_{1-6} alkyl, Het^2 nebo Het^2C_{1-6} alkyl; kde Het^1 v definici R_1 je satureovaný nebo částečně nesatureovaný monocyklický heterocyklus, který má 5 nebo 6 členný kruh, který obsahuje jeden nebo více členů heteroatomových kruhů, vybraných z dusíku, kyslíku nebo síry a který je dle volby substituovaný na jednom nebo více uhlíkových atomech.

4. Sloučenina podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 3, kde L je $-O-C_{1-6}$ alkandiyl- $C(=O)-$.

5. Sloučenina podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 4, kde

A je C_{1-6} alkandiyl, $-C(=O)-$ nebo C_{1-6} alkandiyl- $C(=O)-$; kde bod připojení k atomu dusíku je C_{1-6} alkandiylová skupina, v těch částech, obsahujících řečenou skupinu;

R_5 je vodík, C_{1-6} alkyl, Het^1C_{1-6} alkyl, Het^2C_{1-6} alkyl, amino C_{1-6} alkyl, kde amino skupina může být, dle volby, mono- nebo di-substituovaná C_{1-4} alkylem; a

v případě, že $-A-$ je $-C(=O)-$ potom R^6 je C_{1-6} alkyloxy, Het^1 , Het^1oxy , Het^2 , Het^2oxy , aryl, Het^1C_{1-4} alkyl, Het^1oxyC_{1-4} alkyl, Het^2C_{1-4} alkyl, Het^2oxyC_{1-4} alkyl, aryl C_{1-4} alkyl, aryloxy C_{1-4} alkyl nebo amino C_{1-4} alkyl; a

v případě že $-A-$ je C_{1-6} alkandiyl, potom R^6 je amino, C_{1-}

- $\text{C}_6\text{alkyloxy}$, Het^1 , Het^1oxy nebo Het^2oxy ; a
 v případě, že $-\text{A}-$ je $\text{C}_{1-6}\text{alkandiyl}-\text{C}(=\text{O})-$, potom R^6 je $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxy}$, Het^1 , Het^1oxy nebo Het^2oxy , aryl, $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, $\text{Het}^1\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{Het}^1\text{oxyC}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{Het}^2\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, $\text{Het}^2\text{oxyC}_{1-4}\text{alkyl}$, aryl $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$, aryloxy $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$ nebo amino $\text{C}_{1-4}\text{alkyl}$;
 kde každá z amino skupin v definici R_6 může být, dle volby substituovaná jedním nebo více substituenty, vybranými z $\text{C}_{1-4}\text{alkylu}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkylkarbonylu}$, $\text{C}_{1-4}\text{alkyloxykarbonylu}$, arylu, arylkarbonylu, aryloxykarbonylu, Het^1 , Het^2 , aryl $\text{C}_{1-4}\text{alkylu}$, $\text{Het}^1\text{C}_{1-4}\text{alkylu}$ nebo $\text{Het}^2\text{C}_{1-4}\text{alkylu}$; a,
 R^5 a $-\text{A}-\text{R}^6$ vzaty dohromady s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, mohou také vytvářet Het^1 , kde Het^1 je substituovaný alespoň jednou oxo skupinou.
6. Sloučenina podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 3, kde
 R_1 je Het^2 nebo $\text{Het}^2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, kde řečený Het^2 je aromatický heterocyklus, který má alespoň jeden heteroatom, každý nezávisle vybraný z dusíku, kyslíku nebo síry; a L je $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ nebo $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}-\text{C}(=\text{O})-$.
7. Sloučenina podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 3, kde
 R_1 je Het^2 nebo $\text{Het}^2\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$, kde řečený Het^2 je aromatický heterocyklus, který má alespoň dva heteroatom, každý nezávisle vybraný z dusíku, kyslíku a síry; a L je $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$ nebo $-\text{O}-\text{C}_{1-6}\text{alkyl}-\text{C}(=\text{O})-$.
8. Sloučenina podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 4, kde
 A je $\text{C}_{1-6}\text{alkandiyl}$ nebo $-\text{C}(=\text{O})-$;
 R_5 je vodík nebo methyl; a
 R_6 je $\text{C}_{1-6}\text{alkyloxy}$, Het^1 , Het^2 , amino nebo amino $\text{C}_{1-6}\text{alkyl}$; kde

každá amino může být dle volby mono- nebo disubstituovaná, kde substituenty jsou každý nezávisle vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} alkylu a Het² C_{1-4} alkylu.

9. Sloučenina podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 3, kde

R_1 je Het² nebo Het² C_{1-6} alkyl, kde řečený Het² je aromatický heterocyklus, který má alespoň jeden heteroatom, každý nezávisle vybraný z dusíku, kyslíku a síry;

L je $-C(=O)-$, $-O-C(=O)-$ nebo $-O-C_{1-6}$ alkyl- $C(=O)-$,

A je C_{1-6} alkandiyl nebo $-C(=O)-$;

R_5 je vodík nebo methyl; a

R_6 je C_{1-6} alkyloxy, Het¹, Het², amino nebo amino C_{1-6} alkyl; kde každá amino může být dle volby mono- nebo disubstituovaná, kde substituenty jsou každý nezávisle vybrány z C_{1-4} alkylu, arylu, aryl C_{1-4} alkylu, C_{3-7} cykloalkylu, C_{3-7} cykloalkyl C_{1-4} alkylu, Het¹, Het², Het¹ C_{1-4} alkylu a Het² C_{1-4} alkyl;

10. Sloučenina podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 3, kde

R_1 je 2-thiazolylmethyl-; a L je $-O-C(=O)-$.

11. Sloučenina podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 3, kde

R_5 je vodík; A je $-C(=O)-$; a

R_6 je Het², kde řečený Het² obsahuje 5 nebo 6 členný kruh a jeden heteroatom, nezávisle vybraný z dusíku, kyslíku nebo síry

12. Sloučenina podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 3, kde

R_1 je Het¹, který má 8 členný kruh a dva heteroatomy, každý nezávisle vybraný z dusíku, kyslíku nebo síry;

L je $-O-C(=O)-$;

R₅ je vodík nebo methyl;

A je $O-C(=O)-$, C₁₋₆alkandyl; a

R₆ je dle volby mono- nebo disubstituovaný amino C₁₋₄alkyl, Het¹ nebo Het², kde řečený Het² obsahuje 5 nebo 6 členný kruh a jeden heteroatom, nezávisle vybraný z dusíku, kyslíku nebo síry; kde amino substituenty jsou každý nezávisle vybrány z C₁₋₄alkylu, arylu, arylC₁₋₆alkylu, C₃₋₇cykloalkylu, C₃₋₇cykloalkylC₁₋₄alkylu, Het¹, Het², Het¹C₁₋₄alkylu a Het²C₁₋₄alkyl;

13. Sloučenina, podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 12, ve formě proléku.
14. Sloučenina, podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 12, ve farmaceuticky tolerovatelné formě.
15. Farmaceutická směs, zahrnující účinné množství alespoň jedné sloučeniny, jak je nárokováno v jakémkoliv z patentových nároků 1 až 14 a farmaceuticky tolerovatelnou excipientní látku.
16. Sloučenina, jak je nárokováno v jakémkoliv z patentových nároků 1 až 14, pro použití jako léku.
17. Způsob inhibice proteasy retrovirů v savci infikovaném řečeným retrovirem, zahrnující pro proteasu inhibiční množství sloučeniny, podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 14, řečenému savci, který ji potřebuje.
18. Způsob léčby nebo potlačení infekce nebo onemocnění, spojeného s retrovirovou infekcí v savci, zahrnující podávání účinného množství alespoň jedné sloučeniny, podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 14, řečenému savci.

19. Způsob podle patentového nároku 17 nebo 18, kde řečený savec je člověk.
20. Způsob inhibování retrovirové replikace, zahrnující spojení retroviru s účinným množstvím alespoň jedné sloučeniny podle jakéhokoliv z patentových nároků 1 až 14.
21. Způsob patentového nároku 17 nebo 18 nebo 19, kde retrovirus je virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV).
22. Způsob, jak je nárokováno v patentovém nároku 21, kde HIV virus je kmen rezistentní k více lékům.
23. Sloučenina, jak je nárokováno v jakémkoliv z patentových nároků 1 až 14, pro použití jako léku.
24. Použití sloučeniny, jak je nárokováno v jakémkoliv z patentových nároků 1 až 14, ve výrobě medikamentu pro léčbu nebo potlačení infekce nebo onemocnění, spojeného s retrovirovou infekcí v savci.
25. Použití sloučeniny, jak je nárokováno v jakémkoliv z patentových nároků 1 až 14, ve výrobě medikamentu pro inhibování proteasy retroviru v savci, který je infikován řečeným retrovirem.
26. Použití sloučeniny jak je nárokováno v jakémkoliv z patentových nároků 1 až 14, ve výrobě medikamentu pro inhibování retrovirové replikace.
27. Použití sloučeniny podle jakéhokoliv z patentových nároků 24 až 26, kde retrovirus je virus lidské imunitní nedostatečnosti (HIV).

28. Použití sloučeniny, jak je nárokováno v jakémkoliv z patentových nároků 24 až 26, kde retrovirus je kmen rezistentní k více lékům.