

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

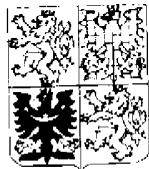
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2993-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23. 09. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **01.10.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/027260**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11. 11. 98**
(Věstník č. 11/98)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 251/22
A 61 K 31/53

(71) Přihlašovatel:

JANSSEN PHARMACEUTICA N. V., Beerse,
BE;

(72) Původce:

Kukla Michael Joseph, Spring House, PA,
US;
Ludovici Donald W., Spring House, PA, US;
Janssen Paul Adriaan, Vosselaar, BE;
Heeres Jan, Vosselaar, BE;
Moereels Henri Emiel Lodewijk, Ekeren, BE;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

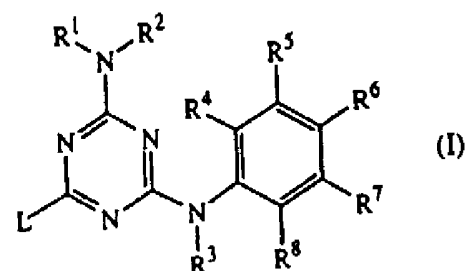
vodíku, halogenskupinu, alkylovou skupinu, alkyloxyskupinu, kyanoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, trihalogenomethyllovou skupinu nebo trihalogenomethyloxyskupinu; L znamená případně substituovanou alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, cykloalkylovou; nebo Ar¹ znamená případně substituovanou fenylovou skupinu; pro výrobu léčiva pro léčení subjektů, trpících infekcí HIV, způsob jejich přípravy a kompozice, které je obsahují.

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty substituovaného 1,3,5-triazinu

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, jejich farmaceuticky přijatelných kyselinových adičních solí a stereochemických isomerních forem, ve kterých R¹ a R² se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, případně substituovanou alkylovou skupinu, alkyloxyskupinu, alkylkarbonylovou skupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu, Ar¹, mono- nebo dialkylaminoskupinu, mono- nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu, dihydro-2/3H/-furanon; nebo R¹ a R² mohou společně tvořit pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, azidoskupinu nebo mono- nebo dialkylamino-alkylidenovou skupinu; R³ znamená atom vodíku, Ar¹, alkylkarbonylovou skupinu, alkylovou skupinu, alkyloxykarbonylovou skupinu, alkylovou skupinu substituovanou alkyloxykarbonylovou skupinou; a R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom



CZ 2993-97 A3

Deriváty substituovaného 1-3-5-triazinu

Oblast techniky

Vynález se týká nových sloučenin obecného vzorce (I), které jsou schopny inhibovat replikaci HIV. Vynález se dále týká způsobů přípravy těchto nových sloučenin, farmaceutických kompozic obsahujících uvedené nové sloučeniny, a rovněž použití uvedených sloučenin jako léčiva.

Dosavadní stav techniky

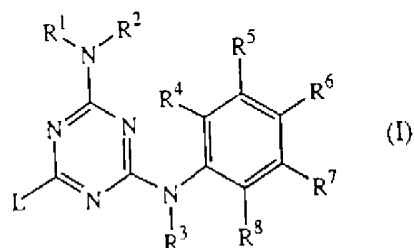
Sloučeniny strukturně příbuzné s novými sloučeninami podle vynálezu jsou popsány v dosavadním stavu techniky. DE-2,121,694, publikovaná 25. listopadu 1971 například popisuje celou řadu s-triazinů, které jsou použitelné jako protizánětlivé, zklidňující, antivirové, antispasmodické, hypoglykemické, diuretické a vasodilatační činidla a při modifikaci adrenokortikální hormonální sekrece. DE-2,226,474, publikovaná 22. února 1973, popisuje diamino-1,3,5-triazinové deriváty, které zvyšují hormonální sekreci a mají protizánětlivé účinky. Substituované triaziny, které mají diuretickou aktivitu, jsou publikovány v Guioa, Ann. Pharm. Fr., 31:283-292 (1973). Řada 2,4-diaminotriazinů byla připravena v publikacích Kelarev V.I. a kol., Khim. Geterotsikl. Soedin., 1392 až 1397 (1987) a Kelarev V.I a kol., Khim. Geterotsikl. Soedin., 1395 až 1399 (1992). Příprava 2-amino-4-benzyl-6-o-toluidino-s-triazinu je popsána v Yuki Y. a kol., Kobunshi Kagaku, 26: 141 až 147 (1969). Použití aralkylguanaminů, zejména 2-amino-4-

anilino-6-benzyl-s-triazinu, při výrobě pryskyřic je popsáno v patentu US-2,817,614, uděleném 24. prosince 1957.

Nyní se neočekávaně zjistilo, že sloučeniny obecného vzorce (I) účinně inhibují replikaci viru HIV a následně mohou být použity při léčení jednotlivců, nakažených virem HIV.

Podstata vynálezu

Jak již bylo uvedeno, vynález se týká použití sloučenin obecného vzorce



jejich farmaceuticky přijatelných kyselinových adičních solí a stereochemických isomerních forem, ve kterých

R^1 a R^2 se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar^1 , monoalkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových zbytcích, monoalkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, dihydro-2(3H)-furanon, alkyl s 1

až 6 atomy uhlíku, který je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, z nichž každý se nezávisle zvolí z množiny zahrnující

aminoskupinu, iminoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, aminokarbonylaminoskupinu, hydroxyskupinu, hydroxyalkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, karboxylovou skupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a thienylovou skupinu; nebo

R^1 a R^2 mohou společně tvořit pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, azidoskupinu nebo mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)amino- C_{1-4} alkylidenovou skupinu;

R^3 znamená atom vodíku, Ar^1 , alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je substituovaná alkyloxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; a

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, hydroxyskupinu, halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, trihalogenomethylovou skupinu nebo trihalogenomethyloxyskupinu;

L znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku,

alkynylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku; nebo

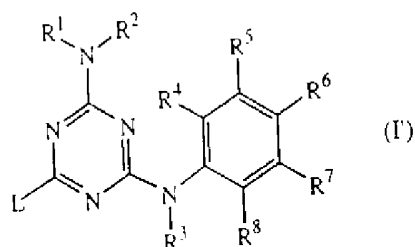
L znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, které se nezávisle zvolí z cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; indolylové skupiny nebo indolylové skupiny, substituované jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty, které se nezávisle zvolí z

halogenoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylové skupiny, trihalogenomethyloxyskupiny, alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty, které se nezávisle zvolí z halogenoskupiny, hydroxyskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylové skupiny, trihalogenomethyloxyskupiny, alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a

Ar¹ znamená fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, které se nezávisle zvolí z množiny, zahrnující halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo trifluoromethylovou skupinu;

pro výrobu léčiva určeného pro léčení subjektů, trpících infekcí HIV.

Vynález se rovněž týká nových sloučenin obecného vzorce



jejich farmaceuticky přijatelných kyselinových adičních solí a stereochemických isomerních forem, ve kterých jsou substituenty definovány stejně jako v případě výše uvedeného obecného vzorce (I); pod podmínkou, že tento obecný vzorec nezahrnuje sloučeniny (a) až (o)

Sl. č.	Alk-	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
a	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	H	CH ₃	H	H	H	H
b	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	H	H	H	NO ₂	H	H
c	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	C ₆ H ₅	H	H	H	H	H
d	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	H	NO ₂	H	CH ₃	H	H
e	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	H	H	H	NH ₂	H	H
f	4-(2-methylpropyl)fenylmethyl	H/H	H	H	CF ₃	H	H	H

Sl. č.	Alk-	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
g	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	H	H	H	Cl	H	H
h	4-(2-methylpropyl)fenylmethyl	H/H	H	H	H	H	H	H
i	3,4-dimethoxyfenylmethyl	H/H	H	H	H	H	H	H
j	2,3-dimethoxyfenylmethyl	H/H	H	H	H	H	H	H
k	3,4-diethoxyfenylmethyl	H/H	H	H	H	H	H	H
l	2-(3,5-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-fenyl)ethyl	H/H	H	H	H	H	H	H
m	2-(3,5-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-fenyl)ethyl	H/H	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H
n	fenylmethyl	H/H	H	CH ₃	H	H	H	H
o	fenylmethyl	H/H	H	H	H	H	H	H

Tato podmínka má vyloučit sloučeniny (a) až (f), které jsou popsány v DE-2,121,694 a DE-2,226,474; sloučeninu (g), kterou popisuje DE-2,226,474; sloučeniny (h) až (k), které jsou popsány v publikaci Guioa, *Ann. Pharm. Fr.*, 31:283 až 292 (1973); sloučeninu (l), která je popsána v publikaci Kelarev V.I a kol., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1392 až 1397 (1987); sloučeninu (m), která je popsána v publikaci Kelarev V.I a kol., *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1395 až 1399 (1992); sloučeninu (n), popsanou v publikaci Yuki Y. a kol., *Kobunshi Kagaku*, 26:141 až 147 (1969); a sloučeninu (o), která je popsána v patentu US-2,817,614.

Výraz „halogenoskupina“, jak je zde použit, definuje fluoroskupinu, chloroskupinu, bromoskupinu a jodoskupinu; alkylová skupina s 1 až 2 atomy uhlíku zahrnuje methylovou skupinu a ethylovou skupinu; C₁₋₃ alkylová skupina nebo-li

alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku definuje nasycené uhlovodíkové radikály s přímým a větveným řetězcem, které mají 1 až 3 atomy uhlíku, například methylový radikál, ethylový radikál, propylový radikál apod.; C_{1-4} alkylová skupina zahrnuje nasycené uhlovodíkové radikály s přímým a větveným řetězcem, které byly definovány v souvislosti s C_{1-3} alkylovou skupinou a rovněž jejich vyšší homology, které obsahují 4 atomy uhlíku, například butylový radikál apod.; C_{1-6} alkylová skupina zahrnuje uhlovodíkové radikály s přímým a větveným řetězcem, které byly definovány v souvislosti s C_{1-4} alkylovou skupinou a rovněž jejich vyšší homology, které obsahují 5 až 6 atomy uhlíku, například pentylový radikál nebo hexylový radikál; C_{3-6} alkylová skupina definuje nasycené uhlovodíkové radikály s přímým a větveným řetězcem, které mají 3 až 6 atomů uhlíku, například propylový radikál, butylový radikál, pentylový radikál, hexylový radikál apod.; C_{2-6} alkylová skupina zahrnuje nasycené uhlovodíkové radikály s přímým a větveným řetězcem, které byly definovány v souvislosti s C_{3-6} alkylovou skupinou a rovněž ethylový radikál; C_{1-10} alkylová skupina zahrnuje nasycené uhlovodíkové radikály s přímým a větveným řetězcem, které byly definovány v souvislosti s C_{1-6} alkylovou skupinou a rovněž jejich vyšší homology, které obsahují 7 až 10 atomů uhlíku, například heptylový radikál, oktylový radikál, nonylový radikál nebo decylový radikál; C_{1-4} alkylidenová skupina definuje dvouvalenční uhlovodíky s přímým a větveným řetězcem, které mají 1 až 4 atomy uhlíku, například methylenovou skupinu, ethylidenovou skupinu, propylidenovou skupinu, butylidenovou skupinu apod.; C_{3-7} cykloalkylová skupina znamená genericky cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu,

cyklohexylovou skupinu a cykloheptylovou skupinu; alkenylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku definuje uhlovodíkové radikály s přímým a větveným řetězcem, které obsahují jednu dvojnou vazbu a mají 3 až 10 atomů uhlíku, například 2-propenylový radikál, 2-butenylový radikál, 2-pentenylový radikál, 3-pentenylový radikál, 3-methyl-2-butenylový radikál, 3-hexenylový radikál, 3-heptenylový radikál, 2-oktenylový radikál, 2-nonenylový radikál, 2-dekenylový radikál apod., přičemž uhlíkovým atomem, který je navázán na triazinový kruh je výhodně alifatický atom uhlíku; alkinylová skupina se 3 až 10 atomy uhlíku definuje uhlovodíkové radikály s přímým a větveným řetězcem, které obsahují jednu trojnou vazbu a mají 3 až 10 atomů uhlíku, například 2-propinylový radikál, 2-butinylový radikál, 2-pentinylový radikál, 3-pentinylový radikál, 3-methyl-2-butinylový radikál, 3-hexinylový radikál, 3-heptinylový radikál, 2-oktinylový radikál, 2-noninylový radikál, 2-dekinylový radikál apod., přičemž uhlíkovým atomem, který je navázán na triazinový kruh je výhodně alifatický atom uhlíku; alkanediylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku definuje dvouvalenční nasycené uhlovodíkové radikály s přímým a větveným řetězcem, které mají 1 až 6 atomů uhlíku, například methylenová skupina, 1,2-ethandiylová skupina, 1,3-propandiylová skupina, 1,4-butandiylová skupina, 1,5-pentandiylová skupina, 1,6-hexandiylová skupina a jejich větvené isomery.

Výraz „farmaceuticky přijatelné kyselinové adiční soli“, jak je zde uveden, zahrnuje terapeuticky účinné netoxické formy kyselinových adičních solí, které jsou schopny tyto sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I') tvořit. Sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I'), které mají bazické vlastnosti, mohou být převedeny na své

farmaceuticky přijatelné kyselinové adiční soli ošetřením uvedené bazické formy vhodnou kyselinou. Vhodné kyseliny zahrnují například anorganické kyseliny, jakými jsou kyselina halogenovodíková, například kyselina chlorovodíková nebo kyselina bromovodíková; kyselina sírová; kyselina dusičná; kyselina fosforečná a podobné kyseliny; nebo organické kyseliny, jakými jsou například kyselina octová, kyselina propanová, kyselina hydroxyoctová, kyselina mléčná, kyselina pyrohroznová, kyselina oxalová, kyselina malonová, kyselina sukcinová (tj. kyselina butandiová), kyselina maleinová, kyselina fumarová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina *p*-toluensulfonová, kyselina cyklamová, kyselina salicylová, kyselina *p*-aminosalicylová, kyselina pamoová a podobné kyseliny.

Výraz „adiční soli“ rovněž zahrnuje hydráty a rozpouštědlové adiční formy, které jsou sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I') schopny vytvořit. Příkladem takových forem jsou například hydráty, alkoholáty apod..

Výraz „stereochemicky isomerní formy sloučenin obecného vzorce (I) nebo (I')“, jak je zde použit, definuje všechny možné sloučeniny, tvořené stejnými atomy navázanými stejným sledem vazeb, ale mající rozdílné trojrozměrné struktury, které nejsou zaměnitelné a které mohou sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I') vykazovat. Není-li stanoveno jinak, zahrnuje chemické označení sloučeniny směs všech možných stereochemicky isomerních forem, které může uvedená sloučenina vykazovat. Tato směs může obsahovat všechny diastereomery a/nebo enantiomery základní

molekulové struktury uvedené sloučeniny. Všechny stereochemicky isomerní formy sloučenin obecného vzorce (I) nebo (I'), jak ve své čisté formě tak ve vzájemné směsi, spadají do rozsahu vynálezu.

Některé sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I') mohou rovněž existovat ve svých tautomerních formách. Tyto formy, ačkoliv nejsou explicitně vyznačeny ve výše uvedené obecném vzorci, rovněž spadají do rozsahu vynálezu.

Výraz „sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I')“, použitý v následující části textu, bude vždy zahrnovat rovněž farmaceuticky přijatelné kyselinové adiční soli a všechny stereoisomerní formy.

Specifickou skupinou sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce (I-P), která zahrnuje sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I'), ve kterých

R^1 a R^2 se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar^1 nebo mono- nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; nebo

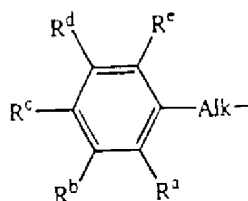
R^1 a R^2 mohou společně tvořit pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu nebo morfolinylovou skupinu;

R^3 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo Ar^1 ; a

Ar^1 znamená fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, které se nezávisle zvolí z množiny zahrnující halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

kyanoskupinu, nitroskupinu nebo trifluoromethylovou skupinu; a

L znamená radikál obecného vzorce



ve kterém Alk- znamená alkandiylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h a Rⁱ se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxy-skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, trihalogenomethylovou skupinu nebo trihalogenomethyl-oxyskupinu; nebo

R^a a R^b mohou společně tvořit dvouvalenční radikál obecného vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NR}^9-$ (a-1), $-\text{NR}^9-\text{CH}=\text{CH}-$ (a-2), ve kterých R⁹ znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Další specifickou skupinu sloučenin představují ty sloučeniny obecného vzorce (I-P), ze kterých jsou vyloučeny sloučeniny (a) až (o), přičemž uvedené sloučeniny mají obecný vzorec (I'-P).

Zajímavými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce (I'), ve kterých NR¹R² neznámá aminoskupinu.

Dalšími zajímavými sloučeninami jsou ty sloučeniny obecného vzorce (I'), ve kterých L znamená alkylovou

skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku; nebo L znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými z cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; indolylové skupiny nebo indolylové skupiny, substituované jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty, které se nezávisle zvolí z halogenoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylové skupiny, trihalogenomethyloxyskupiny, alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty, které se nezávisle zvolí z halogenoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny se 3 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylové skupiny, trihalogeno-methyloxyskupiny, alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku.

Ještě dalšími zajímavými sloučeninami jsou ty sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterých se uplatňuje jedno z následujících omezení:

- i) R^4 znamená hydroxyskupinu, halogenoskupinu, alkylovou skupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, aminoskupinu, trihalogenomethylovou skupinu nebo trihalogenomethyloxyskupinu; nebo
- ii) R^5 znamená hydroxyskupinu, halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, aminokarbonylovou

skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu nebo trihalogenomethyloxyskupinu; nebo

- iii) R^6 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, nitroskupinu, trihalogenomethylovou skupinu nebo trihalogenomethyloxyskupinu; nebo
- iv) R^7 znamená hydroxyskupinu, halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, trihalogenomethylovou skupinu nebo trihalogenomethyloxyskupinu; nebo
- v) R^8 znamená hydroxyskupinu, halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, trihalogenomethylovou skupinu nebo trihalogenomethyloxyskupinu.

Výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I'), ve kterých L znamená alkenylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, substituovanou jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými z cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; indolylové skupiny nebo indolylové skupiny substituované jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty, nezávisle zvolenými z halogenoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylové skupiny, trihalogenomethyloxyskupiny a alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; fenylové skupiny nebo fenylové skupiny substituované jedním, dvěma, třemi, čtyřmi

nebo pěti substituenty, nezávisle zvolenými z halogenoskupiny, hydroxyskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylové skupiny, trihalogenomethyloxyskupiny a alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; přičemž výhodnější jsou sloučeniny, ve kterých L znamená alkenylovou skupinu s 5 až 8 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, substituovanou jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými z cyklopropylu; indolylové skupiny nebo indolylové skupiny substituované halogenoskupinou; fenylové skupiny nebo fenylové skupiny substituované jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty, které se nezávisle zvolí z halogenoskupiny, hydroxyskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, trihalogenomethylové skupiny, trihalogenomethyloxyskupiny a alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku.

Výhodnými sloučeninami jsou rovněž ty sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I'), ve kterých R^4 , R^7 a R^8 znamenají atom vodíku a R^5 a R^6 nezávisle znamenají atom vodíku, kyanoskupinu, halogenoskupinu nebo aminokarbonylovou skupinu, přičemž výhodnější jsou sloučeniny, ve kterých R^4 , R^5 , R^7 a R^8 znamenají atom vodíku a R^6 znamená kyanoskupinu.

Dalšími výhodnými sloučeninami jsou ty sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I'), ve kterých se R^1 a R^2 nezávisle zvolily z atomu vodíku, hydroxyskupiny, aminoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylové skupiny

s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar^1 , mono- nebo dialkylaminokarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, dihydro-2-(3H)-furanonu, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku substituované jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými z aminoskupiny, iminoskupiny, aminokarbonylové skupiny, aminokarbonylaminoskupiny, hydroxyskupiny, hydroxyalkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, karboxylové skupiny, mono- nebo dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkyloxykarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a thienyloskupiny; nebo R^1 a R^2 společně tvoří azido nebo mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)amino C_{1-4} alkylidenovou skupinu; přičemž výhodnější jsou sloučeniny, ve kterých R^1 znamená atom vodíku a R^2 znamená atomu vodíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar^1 , mono- nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, dihydro-2-(3H)-furanon, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou jedním nebo dvěma substituenty, nezávisle zvolenými z aminoskupiny, iminoskupiny, aminokarbonylové skupiny, aminokarbonylaminoskupiny, hydroxyskupiny, hydroxyalkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, karboxylové skupiny, mono- nebo dialkylaminoskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkyloxykarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo thienyloskupiny.

Výhodnou skupinou sloučenin jsou sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I'), ve kterých L znamená 2,6-dichlorofenylmethylovou skupinu.

Další výhodnou skupinou sloučenin jsou ty sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I'), ve kterých R^3 znamená atom vodíku, R^4 , R^5 , R^7 a R^8 znamenají atom vodíku a R^6 znamená kyanoskupinu.

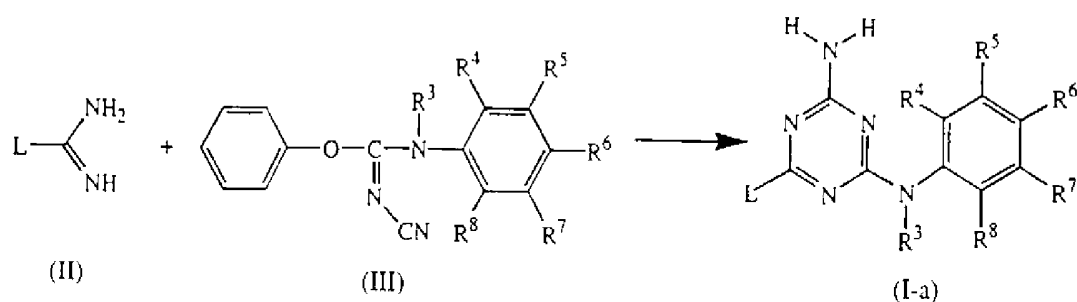
Ještě další skupinou výhodných sloučenin jsou ty sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I'), ve kterých R^1 znamená atom vodíku a R^2 znamená atom vodíku nebo hydroxyskupinu.

Výhodnější jsou ty sloučeniny obecného vzorce (I) nebo (I'), ve kterých L znamená 2,6-dichlorofenylmethyllovou skupinu, R^3 znamená atom vodíku, R^4 , R^5 , R^7 a R^8 znamenají atom vodíku a R^6 znamená kyanoskupinu.

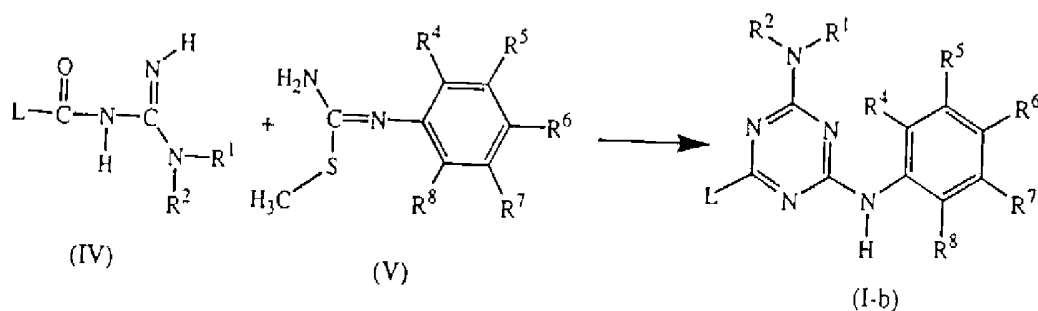
Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou
 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
 4-[[4-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-6-(hydroxyamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril a jeho farmaceuticky přijatelné kyselinové adiční soli.

Sloučeniny obecného vzorce (I) lze zpravidla připravit způsoby, popsány v DE-2,121,694, DE-2,226,474 a v Guioa, *Ann. Pharm. Fr.*, 31:283 až 292 (1973).

Sloučeniny obecného vzorce (I-a), tj. sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterých R^1 a R^2 znamenají atom vodíku, lze připravit uvedením meziprojektu obecného vzorce (II) do reakce s meziprojektu obecného vzorce (III) v reakčně inertním rozpouštědle, například v *N,N*-dimethylformamidu.

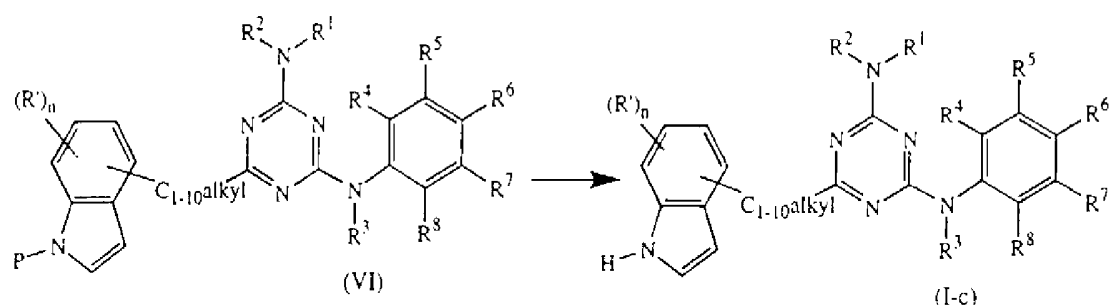


Sloučeniny obecného vzorce (I-b), tj. sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterých R^3 znamená atom vodíku, lze připravit uvedením meziprojektu obecného vzorce (IV) do reakce s meziprojektu obecného vzorce (V) v reakčně inertním rozpouštědle, například v *N,N*-dimethylformamidu.

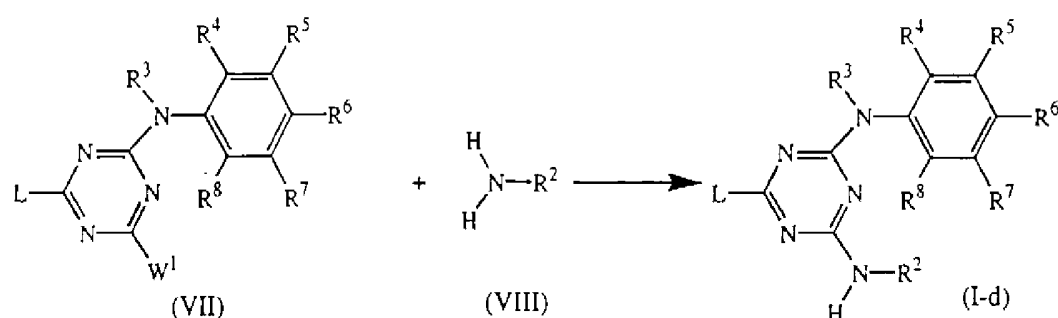


Sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém L znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, substituovanou indolylovou skupinou, která je substituována jedním, dvěmi, třemi nebo čtyřmi substituenty, nezávisle zvolenými z halogenoskupiny, alkylové skupiny s 1 a 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylové skupiny, trihalogenomethyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, přičemž uvedené substituenty reprezentuje $(R')_n$, kde n znamená celé číslo od 1 do 4 a uvedené sloučeniny reprezentuje obecný vzorec (I-c), lze připravit odstraněním ochranných skupin z meziprojektu obecného vzorce (VI), ve kterém P znamená vhodnou ochrannou skupinu, jakou je například toluensulfonyloxyskupina, technikami, které jsou pro odstraňování ochranné skupiny v daném oboru známy,

například varem v reakčně inertním rozpouštědle, například vodě, methanolu nebo jejich směsi, v přítomnosti báze, například uhličitanu draselného, pod zpětným chladičem.

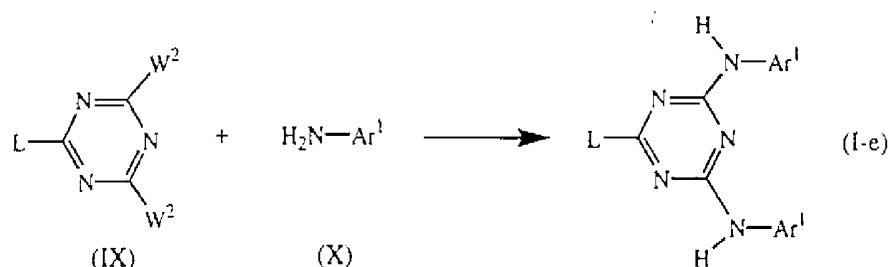


Sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterých R^1 znamená atom vodíku, tj. sloučeniny, které jsou reprezentovány obecným vzorcem (I-d), lze připravit uvedením meziprojektu obecného vzorce (VII), ve kterém W^1 znamená vhodnou odtržitelnou skupinu, například halogen, do reakce s aminoderivátem obecného vzorce (VIII) v reakčně inertním rozpouštědle, například 1,4-dioxanu v přítomnosti vhodné báze, jakou je například hydroxid sodný, triethylamin nebo *N,N*-diisopropylethylamin.

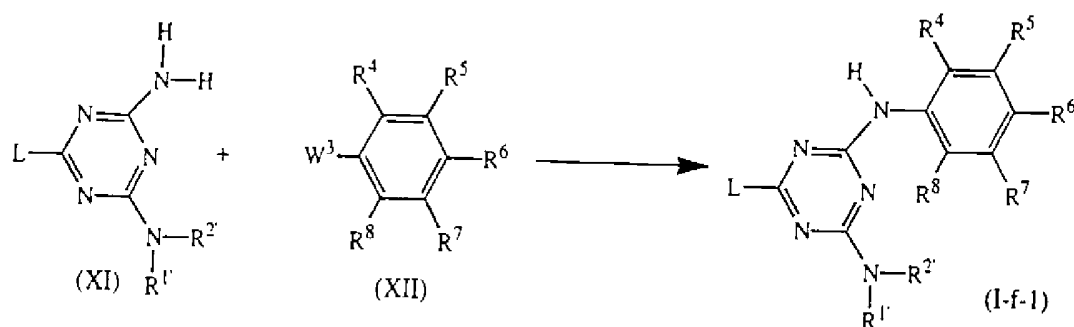


V případě, že R^2 obsahuje hydroxyskupinu lze pro její přípravu běžně použít výše uvedenou reakci s chráněnou formou meziprojektu (VIII), přičemž hydroxyskupina nese vhodnou ochrannou skupinu P, kterou je například trialkylsilylová skupina, a následné odstranění ochranné skupiny známými postupy.

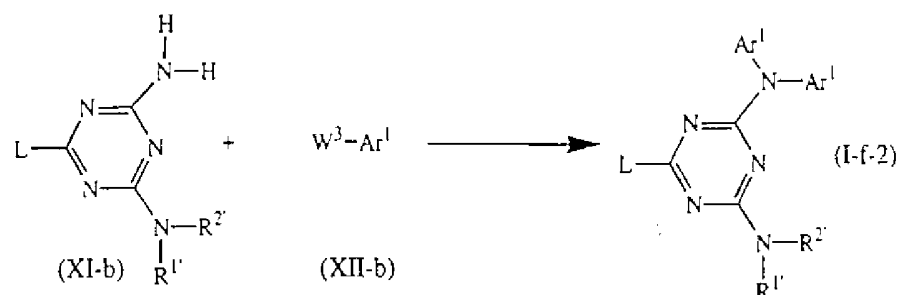
Sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R^1 a R^3 znamenají atom vodíku a R^2 a $C_6(R^4R^5R^6R^7R^8)$ zbytky jsou identické, tj. sloučeniny reprezentované obecným vzorcem (I-e), lze připravit uvedením meziprojektu obecného vzorce (IX), ve kterém W^2 znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu, například halogen, do reakce s meziprojektu obecného vzorce (X) v reakčně inertním rozpouštědle, například 1,4-dioxanu.



Sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterých R^1 a R^2 neznamenaají atom vodíku a jsou reprezentovány substituentem $R^{1'}$, resp. $R^{2'}$, tj. sloučeniny obecného vzorce (I-f-1), lze připravit uvedením meziprojektu obecného vzorce (XI) do reakce s meziprojektu obecného vzorce (XII), ve kterém W^3 znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu, například halogen, v reakčně inertním rozpouštědle, například v *N,N*-dimethylformamidu nebo *N,N*-dimethylacetamidu, a v přítomnosti vhodné báze, například hydridu sodného nebo uhličitanu draselného.

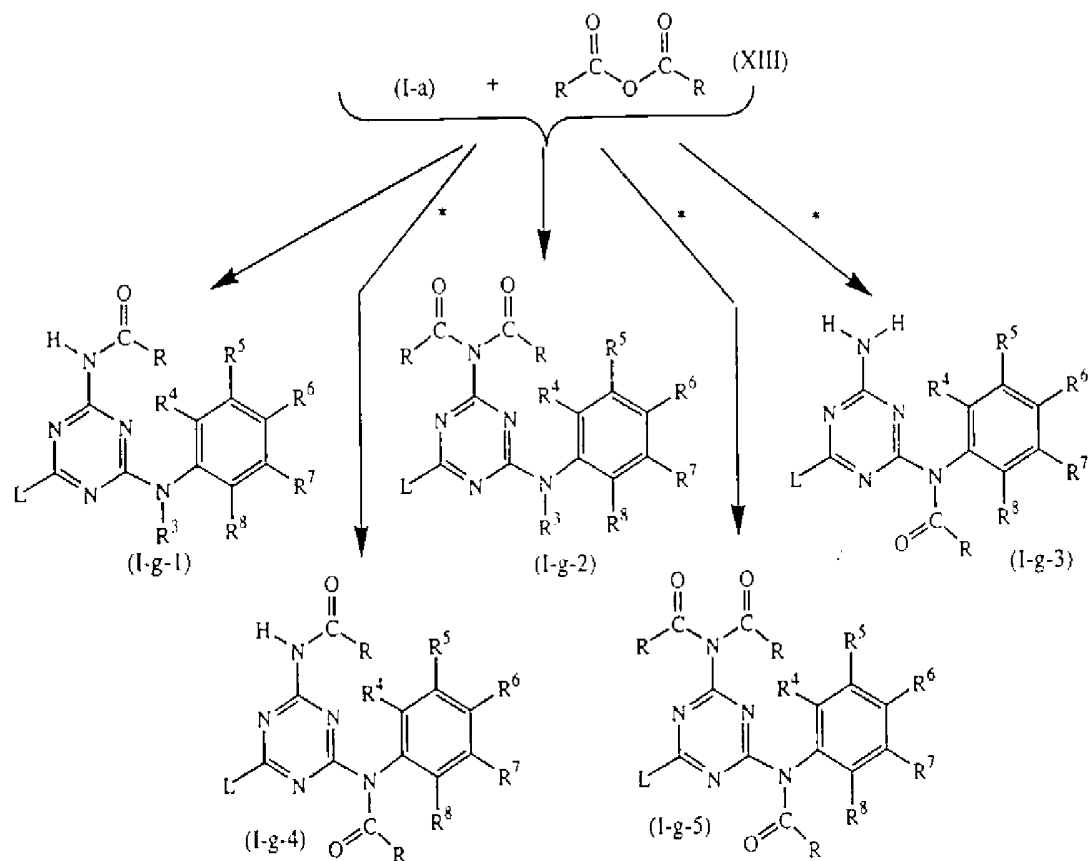


V případě, kdy se meziprodukt (XII) omezuje na $W^3\text{-Ar}^1$ (XII-b) a R^3 znamená atom vodíku, potom se reakční doba může nastavit za vzniku disubstituovaných analogů, reprezentovaných obecným vzorcem (I-f-2).



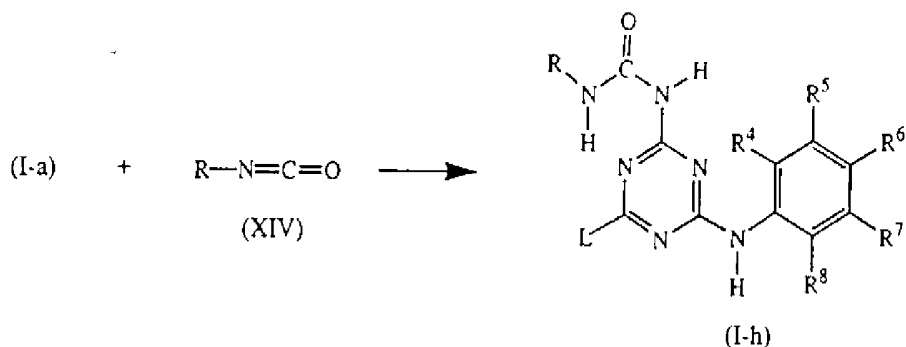
Sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být dále pomocí v daném oboru známých transformačních reakcí převedeny na libovolné další sloučeniny tohoto obecného vzorce.

Například sloučeniny obecného vzorce (I-a) lze uvést do reakce s anhydridem obecného vzorce (XIII), ve kterém je R definováno tak, že -(C=O)-R je součástí definice R^1 nebo R^2 , způsobem popsáním v Arch. Pharm. (Waldheim) 1986, 319, 275, takže dojde ke vzniku sloučenin obecného vzorce (I-g). V této reakci je kritickým parametrem doba refluxe. Čím delší je čas, tím nižší je výtěžek monosubstituovaných koncových produktů a tím vyšší je tvorba di- a, pokud je to možné, trisubstituovaných koncových produktů.



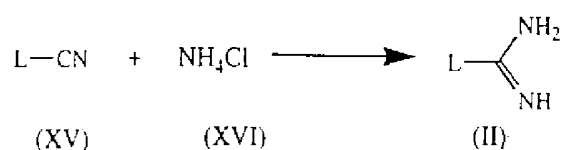
* Pouze v případě, že R^3 znamená atom vodíku.

Sloučeniny obecného vzorce (I-a) mohou rovněž zreagovat s reakčním činidlem obecného vzorce (XIV) v reakčně inertním rozpouštědle, jakým je například *N,N*-dimethylformamid, v přítomnosti báze, například hydridu sodného.

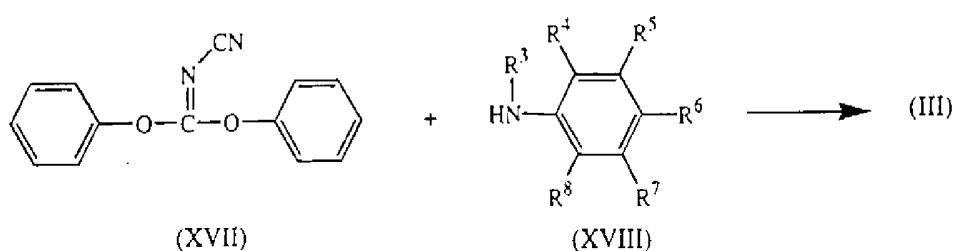


Některé výše zmíněné meziprodukty jsou komerčně dostupné nebo mohou být připraveny postupy, které jsou v daném oboru známe, zatímco další meziprodukty lze považovat za nové.

Meziprodukty obecného vzorce (II) lze připravit uvedením kyanoderivátu obecného vzorce (XV) do reakce s chloridem amonným (XVI) nebo jeho funkčním derivátem v reakčně inertním rozpouštědle, například toluenu a v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například trimethylaluminia.

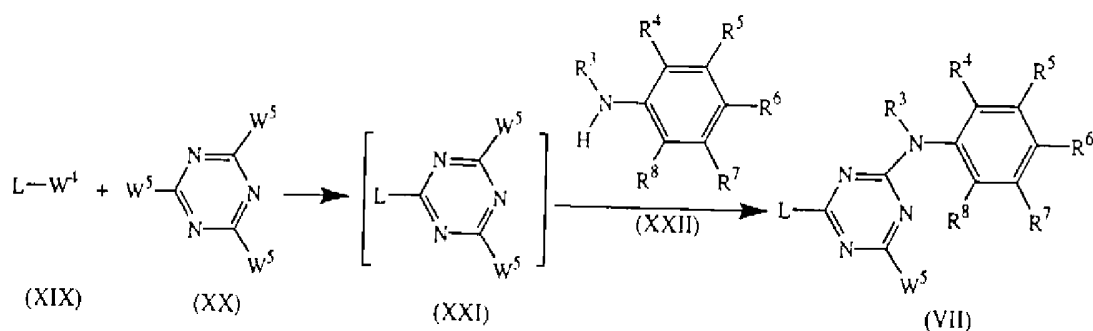


Meziprodukty obecného vzorce (III) lze zpravidla připravit uvedením difenyl *N*-kyanokarbonimidátu obecného vzorce (XVII), který lze připravit způsobem, který popsal Webb R. L. a kol., *J. Heterocyclic Chem.*, 19:1205 až 1206 (1982), do reakce s anilinovým derivátem obecného vzorce (XVIII) v reakčně inertním rozpouštědle, například v *N,N*-dimethylformamidu.

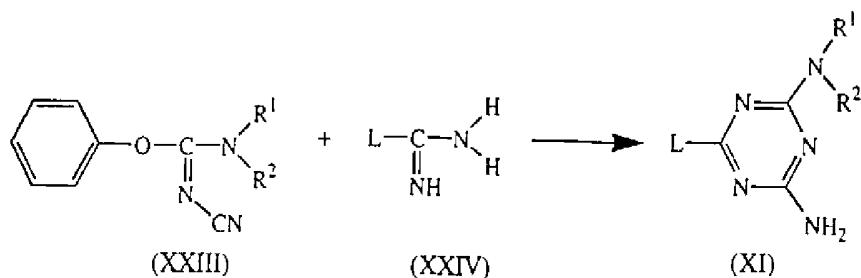


Meziprodukty obecného vzorce (VII) lze připravit nejprve přípravou Grignardova reakčního činidla meziproduktu obecného vzorce (XIX), ve kterém W^1 znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu, například halogen, zejména bromid, v přítomnosti hořčíku v reakčně inertním rozpouštědle, například v diethyletheru, a následným uvedením Grignardova reakčního činidla do reakce s

meziproduktem obecného vzorce (XX), ve kterém W^5 znamená vhodnou odtržitelnou skupinu, například halogen, zejména chlorid, v reakčně inertním rozpouštědle, například benzenu, za vzniku meziproduktu obecného vzorce (XXI). Výše uvedenou reakci je možné běžně provádět pod inertní atmosférou, například argonovou atmosférou. Meziprodukt (XXI) lze izolovat z reakčního prostředí, nebo může *in situ* dále zreagovat s meziproduktem obecného vzorce (XXII) v reakčně inertním rozpouštědle, například v 1,4-dioxanu a v přítomnosti vhodné báze, například diisopropylethanaminu, za vzniku meziproduktu obecného vzorce (VII). Meziprodukty obecného vzorce (VII) je možné považovat za nové.



Meziprodukty obecného vzorce (XI) lze připravit uvedením meziproduktu obecného vzorce (XXIII) do reakce s meziproduktem obecného vzorce (XXIV) v reakčně inertním rozpouštědle, například v *N,N*-dimethylformamidu.



Sloučeniny obecného vzorce (I) a některé meziprodukty mají ve své struktuře jeden nebo několik stereogenických středů, přítomných v R nebo S konfiguraci.

Sloučeniny obecného vzorce (I), připravené výše popsanými postupy, lze syntetizovat jako směs stereoisomerních forem, zejména ve formě racemických směsí enantiomerů, které od sebe lze separovat dalšími, v daném oboru známými, rezolučními procesy. Racemické sloučeniny obecného vzorce (I) mohou být reakcí s vhodnou chirální kyselinou převedeny na odpovídající diastereomerické solné formy. Uvedené diastereomerické solné formy se potom separují, například selektivní nebo frakční krystalizací a enantiomery se následně uvolní pomocí zásady. Alternativní způsoby separace enantiomerických forem sloučenin obecného vzorce (I) zahrnují kapalinovou chromatografii, využívající chirální stacionární fázi. Uvedené čisté stereochemicky isomerní formy mohou být rovněž odvozeny z odpovídajících čistých stereochemických isomerních forem příslušných výchozích materiálů, za předpokladu, že reakce probíhá stereospecificky. V případě že je žádoucí stereoisomer, je výhodné uvedenou sloučeninu syntetizovat stereospecifickými způsoby přípravy. Tyto způsoby budou výhodně využívat enantiomericky čisté výchozí materiály.

Sloučeniny obecného vzorce (I) vykazují antiretrovirové vlastnosti, zejména proti viru (Human Immunodeficiency Virus) HIV, který je aetiologickým činidlem (Acquired Immune Deficiency Syndrome) AIDS u lidí. HIV vir přednostně infikuje lidské T-4 buňky a ničí je nebo mění jejich normální funkci, zejména koordinaci imunitního systému. To vždy vede ke snížení počtu T-4 buněk u

infikovaného pacienta, přičemž tyto buňky se navíc chovají abnormálně. Takže imunologický obranný systém je neschopen bojovat s infekcemi a novotvarami a subjekt, infikovaný HIV, zpravidla umírá na běžné choroby, které využijí ztráty imunity pacienta, například na zápal plic nebo na rakovinu. Další příznaky, souvisejícími s HIV infekcí, zahrnují trombocytopenii, Kaposiho sarkom a infekci centrální nervové soustavy, která je charakteristická progresivní demyelinizací, která způsobuje demenci a příznaky progresivní dysartrie, ataxie a dezorientace. HIV infekce dále souvisí s periferní neuropatií, progresivní celkovou lymfadenopatií (PGL) a komplexem odvozeným z AIDS (ARC).

Sloučeniny podle vynálezu rovněž vykazují aktivitu proti řetězcům HIV-1, které mají nekongenitální rezistenci proti v daném oboru známým nenukleosidovým reverzním transkripčním inhibitorům. Rovněž mají pouze malou nebo nemají vůbec žádnou afinitu k lidskému α -1 kyselinovému glykoproteinu.

Díky jejich antiretrovirovým vlastnostem, zejména jejich anti-HIV vlastnostem, zejména díky jejich anti-HIV-1 aktivitě, jsou sloučeniny obecného vzorce (I), jejich farmaceuticky přijatelné soli a stereochemicky isomerní formy použitelné při léčení jedinců infikovaných HIV a rovněž mohou být u těchto jedinců použity jako prevence. Sloučeniny podle vynálezu mohou být obecně použity při léčení teplokrevných zvířat infikovaných viry, jejichž existence je mediována, nebo závisí na enzymové reverzní transkriptáze. Stavy, kterým lze předcházet nebo které lze léčit pomocí sloučenin podle vynálezu, zejména stavy související s HIV a dalšími patogenními retroviry, zahrnují AIDS, komplex odvozený z AIDS (ARC), progresivní celkovou

lymfadenopatii (PGL) a rovněž chronické poruchy CNS způsobené retroviry, například demenci, mediovanou HIV, a multiplexní sklerózu.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být tedy použity jako léčivo proti výše zmíněným stavům. Uvedené použití jako léčivo nebo způsob léčení zahrnují systematické podávání sloučeniny podle vynálezu v množství účinném pro boj se stavy souvisejícími s HIV a dalšími patogenními retroviry, zejména HIV-1, subjektům infikovaným HIV.

Sloučeniny podle vynálezu lze pro účely podání formulovat do různých farmaceutických forem. Uvedené farmaceutické formy nebo kompozice je třeba považovat za nové a proto tedy představují další aspekt vynálezu. Rovněž příprava uvedených kompozic představuje další aspekt vynálezu. Jako vhodné kompozice lze citovat všechny kompozice, které se zpravidla používají pro systematické podávání účinných látek. Při přípravě farmaceutických kompozic podle vynálezu se účinné množství příslušné sloučeniny, případně v kyselinové adiční solné formě, představující účinnou složku smísí v dokonale promísené směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, který může mít celou řadu forem, přičemž konkrétní forma se zvolí v závislosti na zamýšlené formě přípravku. Tyto farmaceutické kompozice se podávají v jednotkových dávkových formách, vhodných zejména pro orální, rektální, perkutánní podání nebo pro podání pomocí parenterální injekce. Například při přípravě kompozic v orální dávkové formě lze použít jakékoliv obvykle používané farmaceutické médium. V případě orálních kapalných přípravků, například suspenzí, sirupů, elixírů a roztoků lze použít například vodu, glykoly, oleje, alkoholy apod.; nebo v případě prášků, pilulek,

Pro usnadnění podání a jednotnost dávky je zvláště výhodné formulovat výše popsané farmaceutické kompozice v jednotkové dávkové formě. Výraz „jednotková dávková forma“, jak je zde použit, označuje fyzikálně diskrétní jednotky, vhodné jako unitární dávky, přičemž každá jednotka obsahuje předem stanovené množství účinné složky, vypočtené tak, aby ve spojení s požadovaným farmaceutickým nosičem poskytlo požadovaný terapeutický účinek. Příkladem takových jednotkových dávkových forem jsou tablety (včetně drážkami

opatřených nebo potažených tablet), pilulky, prášková balení, vafle, injektovatelné roztoky nebo suspenze apod. a jejich segregované množství.

Odborníci, zabývající se léčením infekce HIV, jsou na základě výsledků testů, které obsahuje tato přihláška vynálezu, schopni určit účinné denní dávky sloučeniny podle vynálezu. Obecně se za účinné denní množství považuje 0,01 mg/kg až 50 mg/kg tělesné hmotnosti, výhodněji 0,1 mg/kg až 10 mg/kg tělesné hmotnosti. Je vhodné denní dávku rozdělit na dvě, tři, čtyři nebo více dílčích dávek, které budou podány ve vhodných časových intervalech v průběhu celého dne. Uvedené dílčí dávky mohou být formulovány například tak, aby obsahovaly 1 až 1000 mg a výhodně 5 až 200 mg účinné složky na jednotkovou dávkovou formu.

Konkrétní dávka a četnost podání závisí na volbě příslušné sloučeniny obecného vzorce (I), konkrétním onemocnění, které má být léčeno, vážnosti onemocnění, věku, hmotnosti a obecném fyzickém stavu konkrétního pacienta a stejně tak na další aplikované medikaci, která je odborníku v daném oboru známa. Navíc je evidentní, že uvedené účinné denní množství lze zvýšit nebo snížit v závislosti na odezvě ošetřovaného subjektu a/nebo v závislosti na zhodnocení ošetřujícího lékaře, předepisujícího sloučeniny podle vynálezu. Účinné denní množství, které se pohybuje ve výše zmíněných rozmezích, je tedy pouze obecným vodítkem a nikterak neomezuje rozsah použití vynálezu.

Jako léčivo lze rovněž použít kombinaci antiretrovirové sloučeniny a sloučeniny obecného vzorce (I). Vynález se tedy rovněž týká produktu obsahujícího (a)

sloučeninu obecného vzorce (I) a (b) další antiretrovirovou sloučeninu, který představuje kombinovaný přípravek pro současné, samostatné nebo postupné použití při léčení, směřovaném proti HIV. Tyto odlišné účinné látky mohou být sloučeny v jediném přípravku spolu s farmaceuticky přijatelnými nosiči. Uvedenými dalšími antiretrovirovými sloučeninami mohou být známé antiretrovirové sloučeniny, například inhibitory nukleosidové reverzní transkriptázy, např. zidovudine (3'-azido-3'-deoxythymidin, AZT), didanosine (dideoxyinosin, ddI), zalcitabine (dideoxycytidin, ddC) nebo lamivudine (3'-thia-2'-3'-dideoxycytidin, 3TC) apod.; inhibitory nenukleosidové reverzní transkriptázy, například suramin, pentamidin, thymopentin, castanospermin, dextran (dextransulfát), foscarnet-nátrium (fosfonoformiát trisodný), nevirapine (11-cyklopropyl-5,11-dihydro-4-methyl-6H-dipyrido[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on), tacrine (tetrahydroaminoakridin) apod.; sloučeniny typu TIBO (tetrahydro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]benzodiazepin-2-(1H)on a thion), například (S)-8-chloro-4,5,6,7-tetrahydro-5-methyl-6-(3-methyl-2-butenyl)imidazo-[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2-(1H)-thion; sloučeniny typu α -APA (α -anilinofenylacetamid) například α -[(2-nitrofenyl)amino]-2,6-dichlorobenzenacetamid apod.; TAT inhibitory, například RO-5-3335 apod.; proteázové inhibitory, například indinavir, ritanovir, saquinovir apod., imunomodulační činidla, například levamisol apod..

Je třeba upozornit, že následující příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezuji rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

Výraz „RT“, jak je zde použit, znamená pokojovou teplotu, výraz „DMC“ znamená dichloromethan, výraz „DMF“ znamená *N,N*-dimethylformamid a výraz „ACN“ znamená acetonitril.

A. Příprava meziproduktůPříklad A.1

a) Směs 4-kyano-anilinu (2,48 g) a difenylu *N*-kyano-karbonimidátu (5,0 g) v DMF (25 ml) se míchala 20 hodin při 110°C pod proudícím argonem. Do směsi se přidala voda a výsledná sraženina se odfiltrovala a poskytla hnědovou pevnou látku. Tato frakce se rekrystalizovala z ACN. Sraženina se odfiltrovala a po vysušení poskytla 1,67 g (30 %) fenyl *N'*-kyano-*N*-(4-kyanofenyl)karbamimidátu (meziprodukt 1). Podobným způsobem se připravil fenyl *N'*-cyano-*N*-(3-kyanofenyl)karbamimidát (meziprodukt 2); fenyl *N'*-cyano-*N*-(4-chlorofenyl)karbamimidát (meziprodukt 3) a *O*-fenyl *N'*-kyano-*N,N*-dimethylkarbamimidát (meziprodukt 7).

b) Směs meziproduktu (7) (0,01746 molu) a 2,6-dichloro-benzenethanimidamidu (0,01746 molu) v DMF se míchala 24 hodin při 85°C. Po ochlazení se reakční směs prudce ochladila přidáním H₂O. Sraženina se odfiltrovala a po vysušení poskytla výtěžek, který činil 5,00 g (96,0 %) 6-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-*N*₂-dimethyl-1,3,5-triazin-2,4-diaminu (meziprodukt 31).

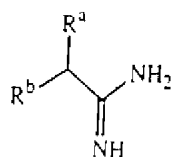
Příklad A.2

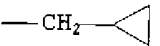
a) Směs NH_4Cl (2,55 g) v toluenu (100 ml) se míchala a ochladila v ledové lázni pod proudem argonu. Přidala se směs $\text{Al}(\text{CH}_3)_3$ a toluenu (23,9 ml; 2,0M) a výsledná směs se míchala 1,5 hodiny při pokojové teplotě. Přidal se 5-chloro-1-[(4-methylfenyl)-sulfonyl]-1*H*-indol-4-acetonitril, který mohl být připraven způsobem, který popsal Matsomoto a kol., *Heterocycles*, 24(11), 3157 až 3162 (1986), (3,0 g) a reakční směs se míchal 24 hodin při 80°C. Potom se reakční směs nalila do suspenze 96 g silikagelu v DMC (200 ml), míchala, přefiltrovala, filtrační koláč se promyl methanolem (400 ml) a po odpaření rozpouštědla poskytl 5,35 g bílé pevné látky. Pevná látka se rozpustila v DCM, promyla 3N NaOH, vysušila uhličitánem draselným, přefiltrovala a filtrát po odpaření poskytl 2,80 g (89 % bílé pevné látky) 5-chloro-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1*H*-indol-4-ethanimidamidu (meziproduktu 4).

b) Směs meziproduktu (4) (2,61 g) a meziproduktu (1) (1,89 g) v DMF (25 ml) se míchala 24 hodin při 65°C pod proudem argonu. Pozvolna se přidala voda a odfiltrovaná sraženina poskytla 3,55 g ne zcela bílé pevné látky. Pevná látka se míchala v ACN, vařeném pod zpětným chladičem, ochladila a po přefiltrování poskytla 2,54 g (66 %) bílé pevné látky. 0,30 g vzorku se rektystalizovalo v methanolu. Vzniklá sraženina se odfiltrovala a po vysušení poskytla 0,28 g (62 %, bílá pevná látka) 4-[[4-amino-6-[(4-kyanofenyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]methyl]-5-chloro-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-1*H*-indolu (meziproduktu 5).

Tabulka 1 uvádí meziprodukty, které se připravily postupem, popsaným v příkladu A.2a.

Tabulka 1



Mezipr. č.	R ^a	R ^b
8	H	3-methoxyfenyl
9	H	3-ethoxyfenyl
10	H	3,5-dimethylfenyl
11	H	2,3-dimethoxyfenyl
12	H	2,5-difluorofenyl
13	H	2,3,6-trifluorofenyl
14	H	3,5-dimethoxyfenyl
15	H	2,3,5,6-tetramethylfenyl
16	H	3,5-(trifluoromethyl)-fenyl
17	H	2-fluoro-6-(trifluoromethyl)-fenyl
18	H	3,5-difluorofenyl
19	H	2-methoxy-5-(methylkarbonyl)-fenyl
20	H	CH ₂ -CH=C(CH ₃) ₂
21	H	CH=C(CH ₃) ₂
22	H	CH ₂ -CH=C(C ₂ H ₅) ₂
23	H	2,3,6-trichlorofenyl
24		2,6-dichlorofenyl
25	H	3-(trifluoromethoxy)-fenyl
26	H	2,5-dimethoxy-fenyl

Příklad A.3

Jodomethan (1,76 ml) se přidal do 4-kyanofenylthio-močoviny (5,0 g) v acetonu (100 ml). Reakční směs se míchala přes noc při pokojové teplotě. Získaná sraženina se odfiltrovala, vysušila a rozpustila v DMC. Organický roztok se promyl přebytkem NH_3 (vodným roztokem), vysušil pomocí uhličitanu draselného, přefiltroval a po odpaření rozpouštědla poskytl 4,53 g (84 % bílé pevné látky) methyl N' -(4-kyanofenyl)-karbamimidothioátu (meziproduktu 6).

Příklad A.4

a) Roztok 2(bromomethyl)-1,3-dichlorobenzenu (přibližně 10%, 0,383 molu) v diethyletheru (240 ml) se přidal pod argonem do hořčíku (0,383 molu) v diethyletheru (240 ml). Po zahájení reakce se přidal zbytek 2-(bromomethyl)-1,3-dichlorobenzenu v diethyletheru. Roztok se míchal 2,5 hodiny při pokojové teplotě a následně se pomocí kanyly přidal do roztoku 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazinu (0,319 molu) v benzenu (480 ml), zatímco se udržovala teplota pod 15°C . Reakční směs se míchala jednu hodinu v ledové lázni, a následně 2 hodiny při pokojové teplotě. Potom se přidal roztok 4-amino-benzonitrilu (0,351 molu) v N,N -diisopropylethylaminu (61,0 ml) a 1,4-dioxanu (500 ml) a reakční směs se míchala 40 hodin při pokojové teplotě. Po odpaření rozpouštědla se přidala voda a ethylacetát. Po promíchání roztoku se pevná látka odfiltrovala, promyla ethylacetátem a vodou a poskytla 129,9 g 4-[[4-chloro-6-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitrilu (meziproduktu 27; teplota tání 243 až 244°C).

Podobným způsobem se připravil 4-[[4-chloro-6[(2,4-dichlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (meziprodukt 28) a 4-[[4-chloro-6[(2-chlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (meziprodukt 29).

b) 2,4-dichloro-6-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin (meziprodukt 30) se připravil způsobem, popsaným v příkladu A.4a, ale skončilo se před přidáním 4-amino-benzonitrilu.

B. Příprava konečných sloučenin

Příklad B.1

a) Meziprodukt(1) (1,66 g) se přidal do roztoku 2,6-dichlorobenzenethanimidamidu (1,29 g) v DMF (13 ml). Reakční směs se míchala tři dny při pokojové teplotě a následně dva dny při teplotě 60°C pod proudem argonu. Potom se přidala voda a vzniklá sraženina se odfiltrovala. Tato frakce se refluxovala v ACN (500 ml), ochladil, sraženina se odfiltrovala a po vysušení poskytla 1,58 g (67 % bílé pevné látky) 4-[[4-amino-6[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (sloučenina 1).

b) Sloučenina (1) (0,00135 molu) se smísila s anhydridem kyseliny octové (20 ml) a získaná směs se ohřála a vařila 10 minut pod zpětným chladičem. Reakční směs se následně odstranila z olejové lázně a ochladila na pokojovou teplotu. Sraženina se odfiltrovala a poskytla 0,25 g (45 %) N-[4-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-acetamidu (sloučenina 22).

Prodloužení refluxní doby vedlo k tomu, že došlo ke tvorbě disubstituovaného (sloučenina 40) a trisubstituovaného (sloučenina 41) analogu sloučeniny 22.

Příklad B.2

Methanol (120 ml) se přidal do směsi meziprojektu (5) (2,35 g) a K_2CO_3 (9,19 g) ve vodě (40 ml). Získaná reakční směs se míchala a vařila 19 hodin pod argonem, pod zpětným chladičem. Přidala se voda (120 ml) a sraženina se po odfiltrování čistila pomocí sloupcové chromatografie přes silikagel (eluční soustava: DMC/2-propanon 90/10). Shromáždily se dvě požadované frakce, ze kterých se odpařilo rozpouštědlo. První frakční skupina se suspendovala v ACN, ochladila, odfiltrovala a po vysušení poskytla 0,75 g (45 % bílé pevné látky) 4-[[4-amino-6[(5-chloro-1*H*-indol-4-yl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (sloučenina 8, teplota tání 267 až 268°C). Druhá frakční skupina poskytla 0,15 g 4-[[4-amino-6[(5-chloro-1*H*-indol-4-yl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzamidu (sloučenina 9). Po 24 hodinách při pokojové teplotě se vodný filtrát odfiltroval a poskytl 0,25 g sloučeniny (9). Obě frakce sloučeniny 9 se sloučily, rozpustily v 500 ml methanolu vařeného pod zpětným chladičem, ještě horké se přefiltrovaly a filtrát se zahustil na 50 ml, ochladil, přefiltroval a po vysušení poskytl 0,25 g (14 %) 4-[[4-amino-6[(5-chloro-1*H*-indol-4-yl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzamidu (sloučenina 9, teplota tání 204 až 205°C).

Příklad B.3

Směs sloučeniny (1) (1,0 g) a hydridu sodného (0,11 g) v DMF (20 ml) se míchala 20 minut při pokojové teplotě pod proudem argonu. Potom se po kapkách, v průběhu 30 minut, přidal 2-isokyanátopropan (0,27 ml) a reakční směs se nechala přes noc míchat při pokojové teplotě. Po odpaření rozpouštědla se přidala voda. Zbytek se přefiltroval, promyl vodou a diethyletherem a rekrystalizoval z 1,4-dioxanu. Sraženina se odfiltrovala a po vysušení poskytla 0,95 g (85,1 %) N-[4-[(4-kyano-fenyl)amino]-6-[(2,6-dichloro-fenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]-N'-(1-methylethyl)-močo-viny (sloučeniny 6, teplota tání 267 až 268°C).

Příklad B.4

Směs N-[amino(methylamino)methyl]-2,6-dichloro-benzen-acetamidu (4,15 g) a meziproduktu 6 (3,05 g) v DMF (25 ml) se míchala a vařila 20 hodin pod zpětným chladičem. Po odpaření rozpouštědla se zbytek rozpustil v DMF (25 ml), ohřál na 80°C, při této teplotě se udržoval 16 hodin a následně při teplotě 100 až 108°C dalších 66 hodin. Reakční směs se ochladila, rychle ochladila vodou, extrahovala diethyletherem a promyla naředěným NaOH, vodou, solankou a vysušila nad K₂CO₃. Po odpaření rozpouštědla se zbytek vyčistil pomocí sloupcové chromatografie, rekrystalizoval z 2-propanolu a nakonec z methanolu, čímž se získalo 0,78 g (12,6 %) 4-[[4-[(2,6-dichlorofenyl)-methyl]-6-(methylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (sloučenina 7, teplota tání 229 až 230°C).

Příklad B.5

a) Meziprodukt (27) (0,00423 molu), 2-amino-acetamid (0,00431 molu), 1,4-dioxan (20 ml) a *N,N*-diisopropylethylamin (0,00862 molu) se smísily a míchaly 16 hodin při pokojové teplotě pod argonem. Reakční směs se prudce ochladila vodou a přefiltrovala. Zbytek se promyl vodou, přefiltroval a rekrystalizoval z ACN (200 ml). Po filtraci a vysušení poskytla sraženina výtěžek 0,75 g (41,4 %) *[N-[4-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]]aminoacetamidu* (sloučeniny 14).

b) 4-[[4-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-6-hydrazino-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril (sloučenina 15) se připravil způsobem, analogickým se způsobem, popsaným v příkladu B.5a, ale bez použití *N,N*-diisopropylethylaminu.

Příklad B.6

a) Meziprodukt (27) (0,0128 molu), 1,4-dioxan (50 ml) a *O*-(trimethylsilyl)hydroxylamin (0,134 molu) se smísil pod argonem. Reakční směs se míchala 20 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se zahustila a přidal se DMC (50 ml), NaOH (1N; 50 ml) a HCl (1N; 100 ml). Roztok se míchal jednu hodinu. Vytvořená sraženina se odfiltrovala a rekrystalizovala z methanolu. Sraženina se opět odfiltrovala a po vysušení poskytla 2,96 g (59,8 %) monohydrátu 4-[[4-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-6-(hydroxyamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilmonohydrochloridu (sloučeniny 21).

b) Sloučenina (21) (0,00227 molu) se míchala v ethylacetátu (50 ml). Směs se promyla NaHCO_3 (50 ml nasyceného roztoku) a posléze solankou, vysušila, přefiltrovala a odpařováním se zbavila rozpouštědla. Zbytek se krystalizoval z methanolu, odfiltroval a po vysušení poskytl 0,60 g (70,6 %) 4-[[4-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-6-(hydroxyamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (sloučeniny 33).

Příklad B.7

Směs meziprojektu (30) (0,068 molu) a 4-amino-benzonitrilu (0,0420 molu) v 1,4-dioxanu (100 ml) se míchala a vařila 16 hodin pod argonem, pod zpětným chladičem. Horká reakční směs se přefiltrovala a výsledný filtrát se zahustil. Zbytek se rozpustil v DMC (30 ml). Sraženina se odfiltrovala a rekrystalizovala z ACN (250 ml). Po ochlazení na pokojovou teplotu se filtrát zahustil. Zbytek se rozfázoval mezi DCM/ NaOH (3N). Výsledný roztok se vysušil nad K_2CO_3 , přefiltroval a zbavil rozpouštědla. Zbytek se rekrystalizoval z CH_3OH . Sraženina se odfiltrovala a po vysušení poskytla 1,00 g (5,0 %) N,N' -[6-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]1,3,5-triazin-2,4-diyl]bis[4-aminobenzonitrilu] (sloučeninu 11).

Příklad B.8

a) DMF (9,0 ml) a meziprojekt (31) (0,00295 molu) se pod argonem přidal do hydridu sodného (0,00354 molu). Po desetiminutovém míchání se do reakční směsi přidal 4-fluorobenzonitril (0,00301 molu), směs se ohřála na 80°C

a při této teplotě se udržovala 3,5 hodiny. Po ochlazení na pokojovou teplotu se reakční směs prudce ochladila vodou. Sraženina se odfiltrovala, vysušila a čistila pomocí sloupcové chromatografie přes silikagel (eluční činidlo: DCM). Požadované frakce se sebraly a po odpaření rozpouštědla poskytly 4-[[4-[(2,6-dichloro-fenyl)methyl]-6-(dimethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]-benzonitril (sloučeninu 10).

b) Meziprodukt (31) (0,00671 molu), dimethylacetamid (20 ml), 4-fluorobenzonitril (0,01007 molu) a K_2CO_3 (0,02685 molu) se smísil a vařil 4 hodiny pod argonem, pod zpětným chladičem. Po celonočním varu pod zpětným chladičem a za stálého míchání se reakční směs prudce ochladila vodou a extrahovala pomocí DCM. Separovaná organická vrstva se promyla solankou, vysušila, přefiltrovala a zbavila rozpouštědla. Zbytek se čistil sloupcovou chromatografií (eluční činidlo: DCM). Požadované frakce se sebraly a zbytek po odpaření rozpouštědla se krystalizoval z CH_3OH , rekrystalizoval z ACN a nakonec ošetřil CH_3OH . Sraženina se odfiltrovala a po vysušení poskytla 0,32 g 4,4'-[[4-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-6-(dimethylamino)-1,3,5-triazin-2-yl]imino]bisbenzonitrilu (sloučeniny 38).

Příklad B.9

Roztok hydridu sodného (0,00195 molu) v DMF (7 ml) se přidal do sloučeniny (1) (0,00186 molu) a výsledný roztok se míchal 5 minut pod argonem. Potom se přidal methylester kyseliny chlorooctové (0,0186 molu), reakční směs se ohřála na 70°C a při této teplotě se udržovala 19 hodin. Reakční směs se prudce ochladila vodou a výsledná pevná látka se

odfiltrovala. Zbytek se ošetřil horkým ACN a ještě horký se přefiltroval. Zbytek z ochlazeného filtrátu se rekrystalizoval z 1,4-dioxanu. Sraženina se odfiltrovala a poskytla 0,16 g (19,4 %) methyl N-(4-kyanofenyl)-N-[4-amino-6-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]glycinu (sloučeniny 39).

Příklad B.10

Hydrid sodný (0,00150 molu), ACN (5 ml), sloučenina (1) (0,00135 molu) v 1,4-dioxanu (10 ml) a ACN (10 ml) se smísil pod argonem. Roztok se míchal 1 hodinu. Do roztoku se přidal 1-chloro-3-isokyanáto-propan (0,00137 molu). Reakční směs se míchala 1 hodinu. Přidal se 1-methyl-pyrrolidinon (10 ml). Reakční směs se míchala 16 hodin a po uplynutí této doby se zahustila. Koncentrát se rozfázoval mezi DCM a H₂O. Výsledný roztok se přefiltroval, vysušil nad K₂CO₃, přefiltroval, zahustil a získaný zbytek se ošetřil amoniakem v 1,4-dioxanu (12 ml, 0,5M) a ohřál pod tlakem na 55°C. Výsledný roztok se zahustil a dále čistil mžikovou chromatografií (eluční soustava: DCM/CH₃OH 95/5). Čisté frakce se sebraly a po odpaření rozpouštědla poskytly 0,12 g (18,9 %) N-[3-[[4-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]propyl]-močoviny (sloučeniny 23).

Příklad B.11

NaOH (0,0128 molu), 1,4-dioxan (5 ml) a guanidin (0,0128 molu) se smísil a míchal 5 minut pod argonem při pokojové teplotě. Potom se do reakční směsi přidal

meziprodukt (27) (0,00128 molu) a směs se míchala 16 hodin při pokojové teplotě. Po uplynutí uvedené doby se reakční směs prudce ochladila vodou a míchala. Výsledná sraženina se odfiltrovala a zbytek se míchal v methanolu, který se vařil pod zpětným chladičem, ochladil a po přefiltrování poskytl 0,34 g (64,3 %) *N*-[4-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichloro-fenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]guanidinu (sloučeniny 20).

Příklad B.12

Směs meziproduktu (27), 3-amino-1,2-propandiolu (0,00563 molu) v 1,4-dioxanu (10 ml) a 1-methylpyrrolidinonu (2 ml) se míchala pod argonem při pokojové teplotě 48 hodin. Reakční směs se zahustila, prudce ochladila pomocí směsi DCM a H₂O a míchala. Sraženina se odfiltrovala a poskytla 1,12 g (86,9 %) ($\pm$)-4-[[4-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-6-[(2,3-dihydroxypropyl)amino]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (sloučeniny 26).

Příklad B.13

Sloučenina (1) (0,0016 molu) a 1,1-dimethoxy-*N,N*-dimethylmethanamin (21 ml) se smísila a intenzívně míchala 8 hodin při teplotě okolí. Reakční směs se přefiltrovala a ochlazená pevná látka se promyla etherem (frakce A). Další sloučenina se získala zahuštěním filtrátu (frakce B). Frakce A a B se sloučily a rekrystalizovaly z ethanolu a poskytly 0,15 g 4-[[4-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-6-[[di-

Příklad B.14

Příklad B.15

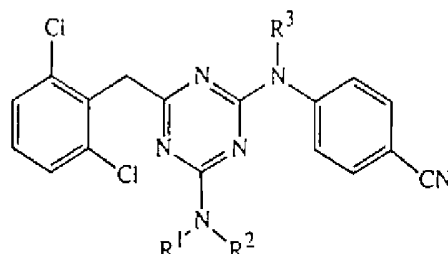
Směs sloučeniny (32) (0,00378 molu) v NH_3 v dioxanu (50 ml), se ohřála v tlakové nádobě na 85°C a při této teplotě se udržovala 9 dnů. Po odpaření rozpouštědla se získaný zbytek rozfázoval mezi DCM a H_2O . Organická vrstva se přefiltrovala, promyla ethanolem, zahustila na ± 25 ml a po přefiltrování poskytla 0,54 g (30,3 %) ($\pm$)-2-[[4-[(4-kyanofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlorofenyl)amino]-6-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino-4-hydroxybutanamidu (sloučeniny 34).

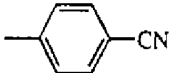
Příklad B.16

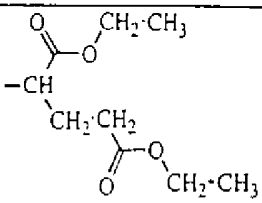
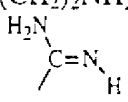
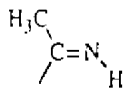
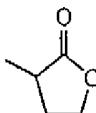
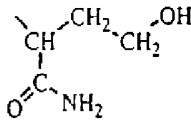
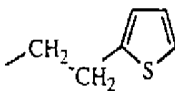
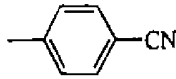
Roztok meziproduktu (27) v dimethylsulfoxidu se ošetřil najednou NaN_3 a míchal 28 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se nalila na led a následně přefiltrovala. Sraženina se promyla studenou vodou a po rekrystalizaci z ACN poskytl 0,46 g 4-[[4-azido-6[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitrilu (sloučeniny 68).

V tabulkách 2 až 5 jsou shrnuty sloučeniny, které byly připraveny v jednom z výše uvedených příkladů.

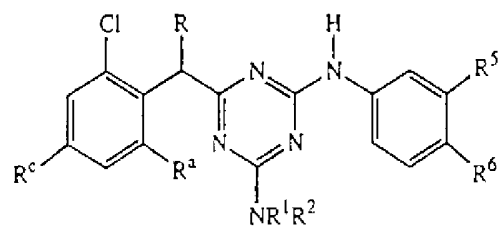
Tabulka 2



Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ²	R ³	forma soli
1	B.1a	H	H	H	
6	B.3	H	C(=O)N(CH ₃) ₂	H	
7	B.4	H	CH ₃	H	
10	B.8a	CH ₃	CH ₃	H	
11	B.7	H		H	
12	B.5a	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	
13	B.5a	H	CH ₂ C(=O)OCH ₃	H	
14	B.5a	H	CH ₂ C(=O)NH ₂	H	
15	B.5b	H	NH ₂	H	
16	B.14	H	CH ₂ C(=O)OH	H	

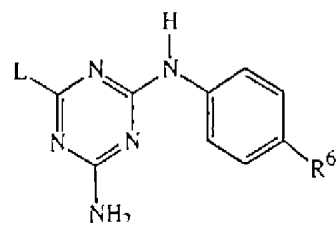
Sl. č.	Př. č.	R ¹	R ²	R ³	forma soli/ stereochem.
17	B.5a	H		H	(S) forma
18	B.5b	H	(CH ₂) ₂ OH	H	
19	B.5b	H	(CH ₂) ₂ NH ₂	H	
20	B11	H		H	
21	B.5b	H	OH	H	HCl·H ₂ O
	B.6a				
22	B.1b	H	C(=O)CH ₃	H	
23	B.10	H	(CH ₂) ₃ NHC(=O)NH ₂	H	
24	B.5b	H	(CH ₂) ₄ OH	H	
25	B.5b	H	(CH ₂) ₃ OH	H	
26	B12	H	CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH	H	
27	B.5b	H	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ OH	H	
28	B11	H		H	
29	B.5b	H	(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	H	
30	B.5b	H	(CH ₂) ₃ NH ₂	H	
31	B.5b	H	(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	H	
32	B.5a	H		H	
33	B.5b	H	OH	H	
	B.6b				
34	B15	H		H	
35	B.5b	H		H	
36	B11	H	OCH ₃	H	
37	B.1b	H	C(=O)OCH ₂ CH ₃	H	
38	B.8b	CH ₃	CH ₃		
39	B.9	H	H	-CH ₂ C(=O)OCH ₃	

Tabulka 4



Sl. č.	Pr. č.	R	NR¹R²	Rᵃ	Rᶜ	R⁵	R⁶	forma soli
4	B.1a	H	NH₂	Cl	H	CN	H	HCl.C₂H₅OH
5	B.1a	H	NH₂	Cl	H	H	Cl	
61	B.1a		NH₂	Cl	H	H	CN	
62	B.13	H	N=CH-N(CH₃)₂	Cl	H			
68	B.16	H	N₃	Cl	H	H	CN	
69	B.6a	H	NHOH	H	Cl	H	CN	
70	B.6a	H	NHOH	H	F	H	CN	

Tabulka 5



Sl. č.	Pr. č.	L	R⁶
8	B.2		-CN
9	B.2		-CONH₂
63		(CH₂)₂CH=C(CH₃)₂	CN
64		CH₂CH=C(CH₃)₂	CN
65		(CH₂)₂CH=C(C₂H₅)₂	CN

C. Farmakologický příklad

Příklad C.1

Pro *in vitro* vyhodnocení anti-HIV činidel se použil rychlý, citlivý a automatizovaný testovací postup. HIV-1 transformovaná T4-buněčná linie, MT-4, u níž se již dříve zjistilo (Koyanagi a kol., *Int. J. Cancer*, 36, 445 až 451, 1985), že je vysoce citlivá a permissivní, pokud jde o infekci HIV, slouží jako cílená buněčná linie. Inhibice cytopatického účinku, indukovaného HIV, se použila jako koncový bod. Životaschopnost, jak HIV-infikovaných tak simulovaně infikovaných buněk, se stanovila spektrofotometricky přes *in situ* redukci 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazoliumbromidu (MTT). Padesátiprocentní cytotoxická koncentrace (CC_{50} v μM) byla definována jako koncentrace sloučeniny, která z padesáti procent redukovala absorbanci simulovaně infikovaného kontrolního vzorku. Procenticky vyjádřená ochrana, dosažená pomocí testované sloučeniny u buněk, infikovaných HIV, se vypočetla pomocí následujícího vzorce:

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{MOCK} - (OD_C)_{HIV}} \quad \text{vyjádřeno v \%}$$

příčemž $(OD_T)_{HIV}$ znamená optickou hustotu, měřenou pro danou koncentraci testované sloučeniny v HIV-infikovaných buňkách; $(OD_C)_{HIV}$ znamená optickou hustotu, měřenou pro kontrolní neošetřené HIV infikované buňky; $(OD_C)_{MOCK}$ znamená optickou hustotu, měřenou pro kontrolní neošetřené simulovaně infikované buňky; všechny hodnoty optické

hustoty se stanovovaly při 540 nm. Dávka poskytuje padesátiprocentní ochranu, pokud se podle výše uvedeného vzorce vypočte padesátiprocentní inhibiční koncentrace (IC_{50} v μM). Poměr CC_{50} až IC_{50} se definuje jako index selektivity (SI). Ukázalo se, že sloučeniny obecného vzorce (I) účinně inhibují HIV-1. Příslušné IC_{50} , CC_{50} a SI hodnoty jsou shrnuty v níže uvedené tabulce 6; čísla v závorkách ve sloupcích „ IC_{50} (μM)” a „ CC_{50} (μM)” uvádí počet experimentů, použitých pro výpočet středních hodnot IC_{50} a CC_{50} .

Tabulka 6

Sl. č.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
1	0.002 (96)	>100 (200)	>42553
2	0.29 (10)	>100 (59)	>350
3	0.013 (12)	51.6(74)	3972
4	0.24 (10)	53.6 (59)	224
5	0.017 (13)	47.5 (71)	2793
6	0.380 (6)	>100 (30)	>263
7	0.01 (11)	>100 (53)	>14285
8	0.3 (28)	14.4 (122)	4806
9	0.066 (12)	54.4 (60)	830
10	0.17 (5)	>100 (32)	>602
11	>10.4 (4)	6.0 (17)	<1
12	8.1 (4)	>20 (1)	>2
13	0.11 (6)	>20 (1)	>178
14	0.031 (5)	9.1 (1)	293
15	0.061 (7)	44.6 (6)	732
16	2.8 (9)	79.9 (6)	28
17	4.3 (4)	>20 (2)	>4
18	0.001 (4)	>20 (2)	>2030
19	0.013 (3)	10.4 (1)	810
20	>100 (5)	4.3 (2)	<1
21	0.002 (18)	8.9 (11)	4924
22	0.014 (7)	>100 (7)	>6993
23	0.34 (3)	36.7 (2)	106
24	0.068 (3)	36.1 (2)	529
25	0.029 (3)	51.6 (2)	1773
26	0.068 (3)	59.7 (2)	883
27	0.056 (2)	46.8 (2)	837
28	0.003 (3)	>100 (1)	>37037
29	0.005 (3)	8.7 (1)	1741
30	0.04 (3)	16.5 (1)	416

Sl. č.	IC ₅₀ (μM)	CC ₅₀ (μM)	SI
31	0.019 (2)	9.6 (1)	506
32	2.0 (1)	83.4 (2)	42
33	0.002 (4)	14.1 (2)	6272
34	0.057 (3)	42.3 (2)	746
35	0.70 (3)	53.0 (2)	75
36	0.005 (4)	40.9 (2)	8097
37	0.011 (4)	85.0 (2)	7948
38	>100 (3)	>100(11)	-
39	0.078 (5)	>20 (1)	>256
40	0.002 (4)	>100 (2)	>41666
41	0.013 (4)	40.2 (2)	3125
44	0.003 (16)	>100(63)	>35087
45	0.43 (2)	>100 (2)	>233
46	0.040 (3)	>100 (1)	>2506
47	0.082 (6)	>20 (1)	>243
48	0.074 (6)	>20 (1)	>269
49	0.091 (6)	>20 (1)	>220
50	0.079 (4)	>20 (1)	>252
51	0.031 (4)	>20 (1)	>640
52	0.003 (4)	-	>220
53	0.41 (6)	>20 (1)	>48
54	0.005 (9)	43.8 (6)	9515
55	0.052 (10)	>20 (7)	>384
56	>74.4 (9)	> 100(7)	-
57	0.003 (9)	36.8 (6)	11883
58	0.014 (8)	20 (6)	1418
59	0.42 (6)	>100 (4)	>241
60	0.039 (8)	71.4 (7)	1841
61	6.9 (9)	53.4 (8)	7
62	0.002 (9)	>100 (7)	>41666

D. Příklady kompozic

Následující formulace mají ilustrovat typické farmaceutické kompozice podle vynálezu, vhodné pro systematické nebo topické podání zvířatům a lidským subjektům.

Výraz „účinná složka“ (A.I. - active ingredient), jak je zde uveden, označuje sloučeninu obecného vzorce (1) nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl.

Příklad D.1: tablety potažené fólií

Příprava jádra tablety

Směs 100 g účinné složky, 570 g laktózy a 200 g škrobu se dobře promíchala a potom humidifikovala roztokem 5 g dodecylsulfátu sodného a 10 g polyvinylpyrrolidonu v přibližně 200 ml vody. Vlhká prášková směs se prosila, vysušila a opět prosila. Potom se přidalo 100 g mikrokrytalické celulózy a 15 g hydrogenovaného rostlinného oleje. Vše se dobře promísilo a slisovalo do tablet. Tímto způsobem se získalo 10 000 tablet, z nichž každá obsahovala 10 mg účinné složky.

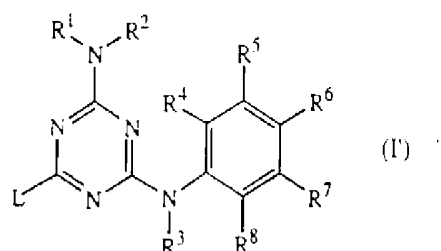
Povlak

Do roztok 10 g methylcelulózy v 75 ml denaturovaného ethanolu se přidalo 5 g ethylcelulózy ve 150 ml dichloromethanu. Potom se přidalo 75 ml dichloromethanu a

2,5 ml 1,2,3-propantriolu. 10 g polyethylenglykolu se roztavilo a rozpustilo v 75 ml dichloromethanu. Poslední jmenovaný roztok se přidal do dříve jmenovaného roztoku a posléze se přidalo 2,5 g oktandekanoátu hořečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidonu a 30 ml koncentrované barevné suspenze a vše se homogenizovalo. Jádra tablet se potáhla takto získanou směsí v potahovacím zařízení.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce



její farmaceuticky přijatelná kyselinová adiční sůl a stereochemické isomerní formy, ve kterých

R^1 a R^2 se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar^1 , monoalkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových zbytcích, monoalkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, dihydro-2(3H)-furanon, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, který je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty z nichž každý se nezávisle zvolí z množiny zahrnující

aminoskupinu, iminoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, aminokarbonylaminoskupinu, hydroxyskupinu, hydroxyalkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy

uhlíku v alkylovém zbytku, karboxylovou skupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a thienylovou skupinu; nebo

R^1 a R^2 mohou společně tvořit pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, azidoskupinu nebo mono- nebo di(C_{1-6} alkyl)amino- C_{1-4} alkylidenovou skupinu;

R^3 znamená atom vodíku, Ar^1 , alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je substituovaná alkyloxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; a

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, hydroxyskupinu, halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, trihalogenomethylovou skupinu nebo trihalogenomethyloxyskupinu;

L znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku; nebo

L znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, které se nezávisle zvolí z cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; indolylové skupiny nebo indolylové

halogenoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylové skupiny, trihalogenomethyloxyskupiny, alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty, které se nezávisle zvolí z halogenoskupiny, hydroxyskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylové skupiny, trihalogenomethyloxyskupiny, alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a

halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo trifluoromethylovou skupinu;

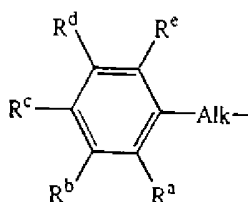
pod podmínkou, že obecný vzorec nezahrnuje následující
sloučeniny

Sl. č.	Alk-	R ¹ /R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸
a	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	H	CH ₃	H	H	H	H
b	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	H	H	H	NO ₂	H	H
c	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	C ₆ H ₅	H	H	H	H	H
d	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	H	NO ₂	H	CH ₃	H	H
e	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	H	H	H	NH ₂	H	H
f	4-(2-methylpropyl)fenylmethyl	H/H	H	H	CF ₃	H	H	H
g	1-(4-(2-methylpropyl)fenyl)ethyl	H/H	H	H	H	Cl	H	H
h	4-(2-methylpropyl)fenylmethyl	H/H	H	H	H	H	H	H
i	3,4-dimethoxyfenylmethyl	H/H	H	H	H	H	H	H
j	2,3-dimethoxyfenylmethyl	H/H	H	H	H	H	H	H
k	3,4-diethoxyfenylmethyl	H/H	H	H	H	H	H	H
l	2-(3,5-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-fenyl)ethyl	H/H	H	H	H	H	H	H
m	2-(3,5-(1,1-dimethylethyl)-4-hydroxy-fenyl)ethyl	H/H	H	H	t-Bu	OH	t-Bu	H
n	fenylmethyl	H/H	H	CH ₃	H	H	H	H
o	fenylmethyl	H/H	H	H	H	H	H	H

R¹ a R² se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar¹ nebo mono- nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; nebo

R³ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo Ar¹; a

L znamená radikál obecného vzorce



R^a, R^b, R^c, R^d, R^e, R^f, R^g, R^h a Rⁱ se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxy-

4. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 3, v y - z n a ě n á t í m , že L znamená 2,6-dichlorofenylmethylovou skupinu.

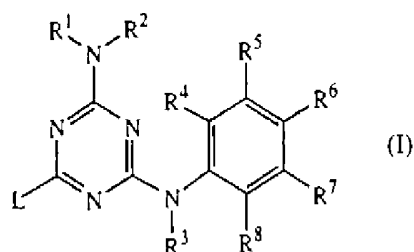
5. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 4, v y - z n a ě n á t í m , že R⁶ znamená halogenoskupinu, kyanoskupinu nebo aminokarbonylovou skupinu.

6. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 5, v y - z n a ě n á t í m , že NR¹R² neznámá aminoskupinu.

7. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a ě n á t í m , že znamená 4-[[4-amino-6-[(2,6-dichlorofenyl)-methyl]-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril;
4-[[4-[(2,6-dichlorofenyl)methyl]-6-(hydroxyamino)-1,3,5-triazin-2-yl]amino]benzonitril nebo jejich farmaceuticky přijatelnou kyselinovou adiční sůl.

8. Sloučenina podle některého z nároků 1 až 7, v y - z n a ě n á t í m , že je použitelná jako léčivo.

9. Použití sloučeniny obecného vzorce (I)



R^1 a R^2 se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, Ar^1 , monoalkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylových zbytcích, monoalkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku nebo dialkylaminokarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, dihydro-2(3H)-furanon, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, který je substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, z nichž každý se nezávisle zvolí z množiny zahrnující

aminoskupinu, iminoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, aminokarbonylaminoskupinu, hydroxy-skupinu, hydroxyalkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, karboxylovou skupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a thienylovou skupinu; nebo

R¹ a R² mohou společně tvořit pyrrolidinylovou skupinu, piperidinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, azidoskupinu nebo mono- nebo di(C₁₋₆alkyl)amino-C₁₋₄alkylidenovou skupinu;

R³ znamená atom vodíku, Ar¹, alkylkarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxykarbonylovou skupinu s 1 až 6 atomy

uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, která je substituovaná alkyloxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku; a

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 a R^8 se nezávisle zvolí z množiny zahrnující atom vodíku, hydroxyskupinu, halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, aminokarbonylovou skupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, trihalogenomethylovou skupinu nebo trihalogenomethyloxyskupinu;

L znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkenylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, alkinylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku; nebo

L znamená alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, která je substituovaná jedním nebo dvěma substituenty, které se nezávisle zvolí z cykloalkylové skupiny se 3 až 7 atomy uhlíku; indolylové skupiny nebo indolylové skupiny substituované jedním, dvěma, třemi nebo čtyřmi substituenty, které se nezávisle zvolí z

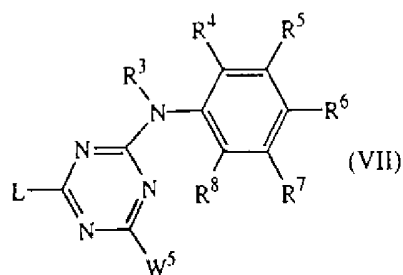
halogenoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylové skupiny, trihalogenomethyloxyskupiny, alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, fenylové skupiny, nebo fenylové skupiny substituované jedním, dvěma, třemi, čtyřmi nebo pěti substituenty, které se nezávisle zvolí z halogenoskupiny, hydroxyskupiny, alkylové skupiny

s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylové skupiny, trihalogenomethyloxy-skupiny, alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku; a

Ar¹ znamená fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou jedním, dvěma nebo třemi substituenty, které se nezávisle zvolí z množiny, zahrnující halogenoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo trifluoromethylovou skupinu;

pro výrobu léčiva určeného pro léčení subjektů, trpících infekcí HIV.

10. Sloučenina obecného vzorce



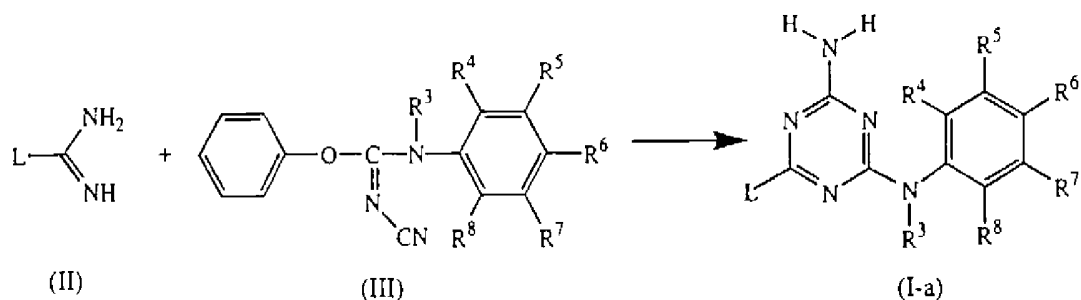
ve které W⁵ znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu a L, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ a R⁸ jsou definovány stejným způsobem jako v nároku 1.

11. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a terapeuticky účinné množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 7.

12. Způsob přípravy farmaceutické kompozice podle nároku 10, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje důkladné smísení terapeuticky účinného množství sloučeniny podle některého z nároků 1 až 7 s farmaceuticky přijatelným nosičem.

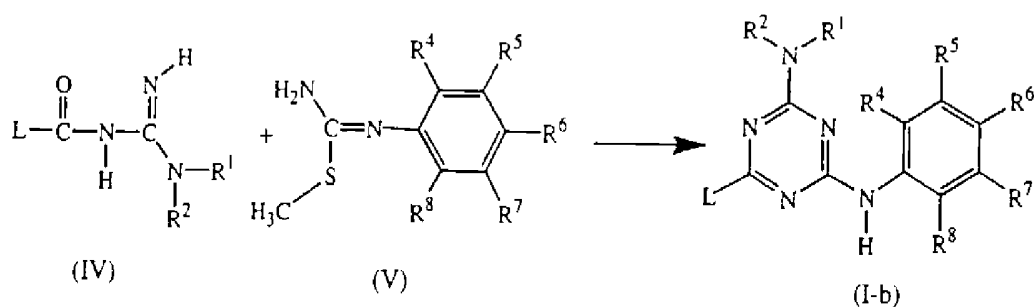
13. Způsob přípravy sloučeniny podle nároku 1, v y - z n a č e n ý t í m , že zahrnuje

a) uvedení meziprojektu obecného vzorce (II) do reakce s meziprojektu obecného vzorce (III)



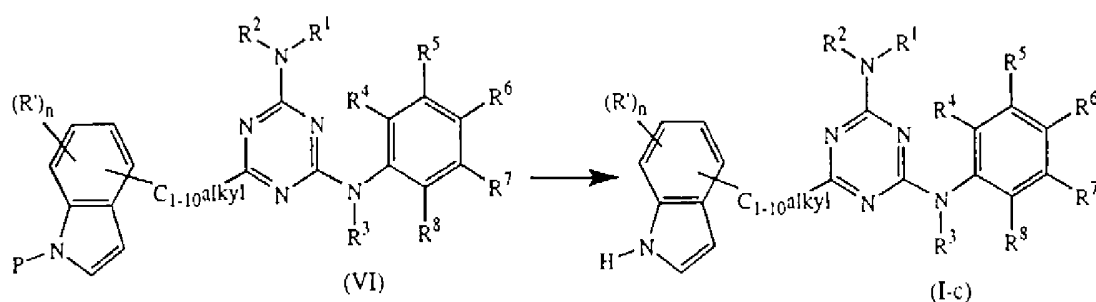
ve kterých R^3 až R^8 a L jsou definovány stejným způsobem jako v nároku 1, v reakčně inertním rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-a);

b) uvedení meziprojektu obecného vzorce (IV) do reakce s meziprojektu obecného vzorce (V)



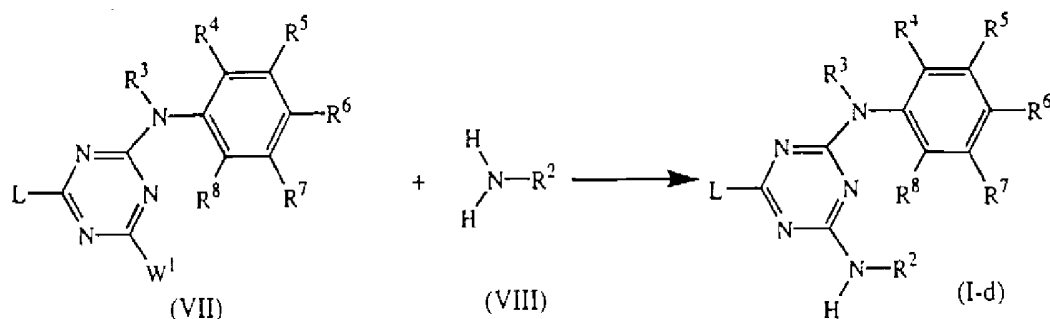
ve kterém R^1 , R^2 , R^4 až R^5 a L jsou definovány stejně jako v nároku 1, v reakčně inertním rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-b);

c) odstranění ochranné skupiny z meziprojektu obecného vzorce (VI)



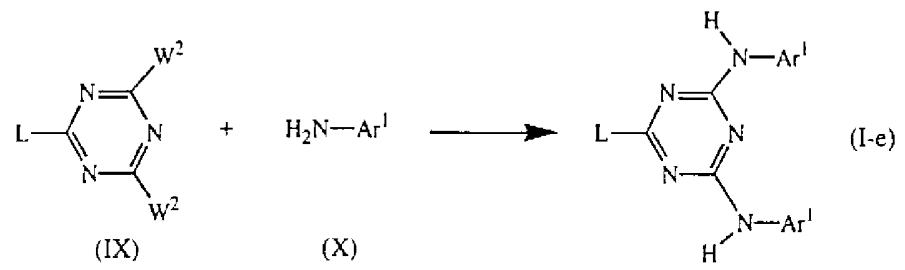
ve kterém n znamená 1 až 4 a jednotlivá R' se nezávisle zvolí z halogenoskupiny, alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkyloxyskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, kyanoskupiny, aminokarbonylové skupiny, nitroskupiny, aminoskupiny, trihalogenomethylskupiny, trihalogenomethyloxyskupiny, alkylkarbonylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, známými způsoby používanými pro odstraňování ochranných skupin za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-c);

d) uvedení meziprojektu obecného vzorce (VII) do reakce s aminoderivátem obecného vzorce (VIII)



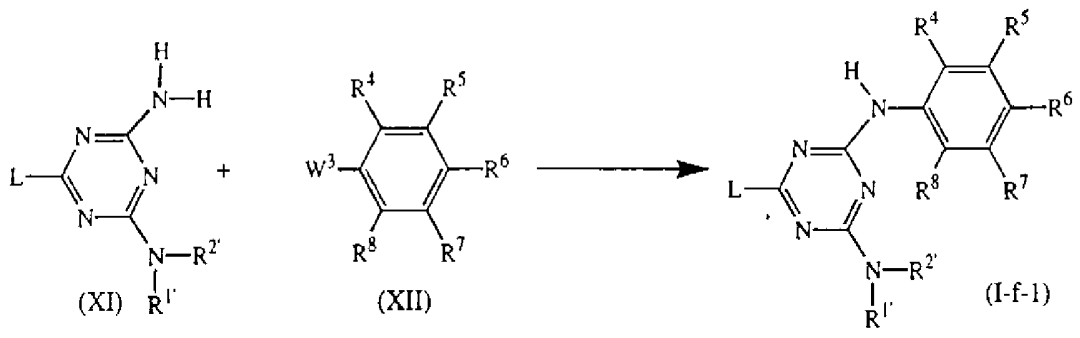
ve kterém W^1 znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu a R^2 až R^8 jsou definovány stejně jako v nároku 1, v reakčně inertním rozpouštědle a v přítomnosti vhodné báze a v případě, že R^2 obsahuje chráněný hydroxylový zbytek, následné odstranění ochranné skupiny známými metodami za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-d);

e) uvedení meziprojektu obecného vzorce (IX) do reakce s meziprojektu obecného vzorce (X)

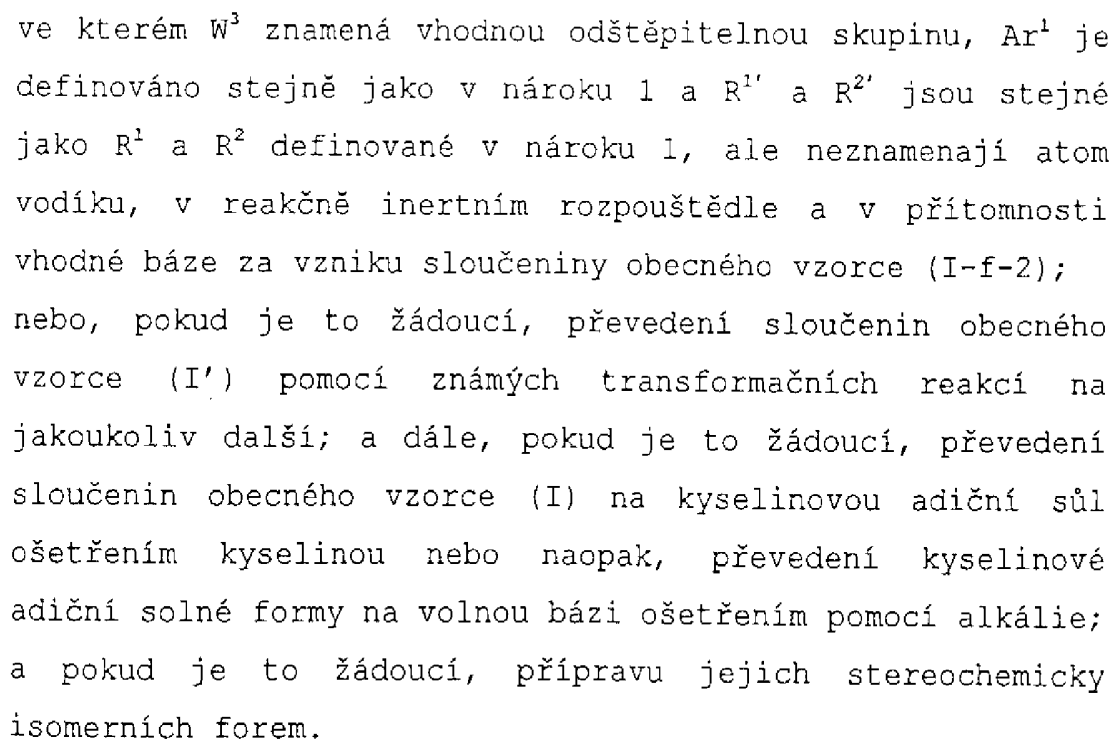


ve kterém W^2 znamená vhodnou odštěpitelnou skupinu a Ar^1 a L jsou definovány stejně jako v nároku 1, v reakčně inertním rozpouštědle za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-e);

f) uvedení meziprojektu obecného vzorce (XI) do reakce s meziprojektu obecného vzorce (XII)



g) uvedení meziprojektu obecného vzorce (XI-b) do reakce s
meziprojektu obecného vzorce (XII-b)



14. Kombinace sloučeniny obecného vzorce (I) podle nároku 9 a další antiretrovirové sloučeniny.

15. Kombinace podle nároku 14, v y z n a č e n á t í m , že je použitelná jako léčivo.

16. Produkt, v y z n a č e n ý t í m , že obsahuje (a) sloučeninu obecného vzorce (I) podle nároku 9 a (b) další antiretrovirovou sloučeninu jako kombinovaný přípravek pro souběžné, samostatné nebo postupné použití při anti-HIV léčení.

17. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje farmaceuticky přijatelný nosič a účinné složky: (a) sloučeninu obecného vzorce (I) podle nároku 9 a (b) další antiretrovirovou sloučeninu.

Zastupuje: