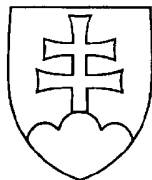


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **1431-97**
(22) Dátum podania prihlášky: **18. 4. 1996**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **3. 11. 2005**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2005**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **08/424 819**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **19. 4. 1995**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **8. 4. 1998**
Vestník ÚPV SR č.: **04/1998**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **20. 10. 2005**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US96/05475**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO96/33184**

(11) Číslo dokumentu:

284 785

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 31/34
A61K 31/16
A61P 31/18

(73) Majiteľ: **VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Cambridge, MA, US;**

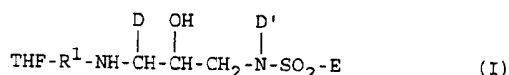
(72) Pôvodca: **Tung Roger D., Arlington, MA, US;**

(74) Zástupca: **Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutická kompozícia obsahujúca inhibítor aspartylproteázy, ktorým je sulfónamid s tetrahydrofuránovým kruhom a jeho použitie**

(57) Anotácia:

Opisuje sa farmaceutická kompozícia obsahujúca sulfónamid všeobecného vzorca (I), v ktorom R¹ je kyslíkatý organický zvyšok, D a D' sú prípadne vždy substituovaný aryl, prípadne substituovaný karbocyklus alebo prípadne substituovaný heterocyklus, prípadne substituovaný C₁-C₃-alkyl alebo prípadne substituovaný C₂-C₄-alkenyl, E je prípadne substituovaný C₃-C₇-karbocyklus, prípadne substituovaný C₆-C₁₀-aryl, prípadne substituovaný fenyl s nalkondenzovaným heterocyklom, prípadne substituovaný heterocyklus, prípadne substituovaná hydroxyskupina, prípadne substituovaná aminoskupina, prípadne substituovaný C₁-C₆-alkyl, prípadne substituovaný C₂-C₆-alkenyl, ktoré sú inhibítormi aspartyl-proteáz. Táto farmaceutická kompozícia je vhodná na inhibíciu HIV-1 alebo HIV-2-proteázovej aktivity a v dôsledku toho je možné ich použiť ako antivírusové činidlá proti vírusom HIV-1 a HIV-2.



Oblasť techniky

Vynález sa týka farmaceutických kompozícií obsahujúcich sulfónamid s tetrahydrofuránovým kruhom, ktorý je inhibítorom aspartylproteáz, a aspoň jedno ďalšie antivírusové činidlo a imunostimulátor, ako aj použitia takýchto sulfónamidov na prípravu liečiva na liečenie alebo prevenciu HIV infekcie. Kompozície podľa vynálezu sú vhodné najmä na inhibíciu proteázovej aktivity HIV-1 a HIV-2 a v dôsledku toho ich je možné použiť ako antivírusové činidlá proti vírusom HIV-1 a HIV-2.

Doterajší stav techniky

Vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV, human immunodeficiency virus) je činiteľom spôsobujúcim syndróm získaného zlyhania imunity (AIDS, acquired immunodeficiency syndrome) - ochorenia, ktoré sa vyznačuje deštrukciou imunitného systému najmä T-buniek $CD4^+$, sprevádzanej citlivosťou k oportúnnym infekciám - a jeho prekursor komplex príbuzný AIDS (ARC, AIDS-related complex) - syndróm charakterizovaný symptómami ako je perzistentná celková lymfadenopatia, horúčka a chudnutie.

Rovnako ako v prípade niektorých iných retrovírusov kóduje HIV tvorbu proteázy, ktorá vykonáva posttranslačné štiepenie prekursorových polypeptidov v procese potrebnom na vytváranie infekčných viriónov (S. Crawford a kol., „A Deletion Mutation in the 5' Part of the pol Gene of Moloney Murine Leukemia Virus Blocks Proteolytic Processing of the gag and pol Polypeptides“, J. Virol., 53, str. 899 (1985). Génové produkty zahŕňajú časť pol, ktorá kóduje viriónovú RNA-dependentnú DNA-polymerázu (reverznú transkriptázu), endonukleázu, HIV-proteázu a časť gag, ktorá kóduje jadrové proteíny viriónu (H. Toh a kol., „Close Structural Resemblance Between Putative Polymerase of a Drosophila Transposable Genetic Element 17.6 and pol gene product of Moloney Murine Leukemia Virus“, EMBO J., 4, str. 1267 (1985), L. H. Pearl a kol., „A Structural Model for the Retroviral Proteases“, Nature, str. 329 - 351 (1987), M. D. Power a kol., „Nucleotide Sequence of SRV-1, a Type D Simian Acquired Immune Deficiency Syndrome Retrovirus“, Science, 231, str. 1567 (1986).

Vytvoril sa rad syntetických antivírusových činidiel cielených na rôzne štádiá v replikačnom cykle HIV. Medzi tieto činidlá patria zlúčeniny, ktoré blokujú väzbu vírusu na T-lymfocyty $CD4^+$ (napríklad rozpustné $CD4$) a zlúčeniny, ktoré narušujú replikáciu vírusu prostredníctvom inhibície vírusovej reverznej transkriptázy (napríklad didanozin a zidovudín (AZT)) a inhibujú integráciu vírusovej DNA do bunkovej DNA (M. S. Hirsh a R. T. D'Aquila, „Therapy for Human Immunodeficiency Virus Infection“, N. Eng. J. Med., 328, str. 1686 (1993)). Tieto činidlá, ktoré smerujú v prvom rade na počiatočné štádiá vírusovej replikácie, však nebránia tvorbe infekčných viriónov v chronicky infikovaných bunkách. Podanie niektorých z týchto činidiel v účinných množstvách bolo navyše toxické pre bunky a viedlo k nežiaducim vedľajším účinkom, ako je anémia a supresia kostnej drene.

V poslednom čase je vytváranie liečiv zamerané na vytvorenie zlúčenín, ktoré inhibujú vytváranie infekčných viriónov tým, že interferujú s úpravou (processingom) vírusových polyproteínových prekursorov. Na úpravu týchto prekursorových proteínov je potrebné pôsobenie vírusom kódovaných proteáz, ktoré sú pre replikáciu nevyhnutné (Kohl, N. E. a kol., „Active HIV Protease is Required for Viral Infectivity“, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 85, str. 4686

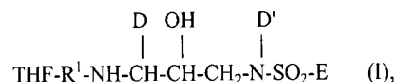
(1988)). Antivírusový potenciál inhibície HIV-proteázy bol demonštrovaný s použitím peptidových inhibítorov. Peptidy však majú typicky veľké a komplexné molekuly, ktoré majú sklon mať zľú biologickú dostupnosť a všeobecne nie sú vhodné na orálne podanie. V súlade s tým stále pretrvávajú potreba nájsť zlúčeniny, ktoré môžu účinne inhibovať činnosť vírusových proteáz, na použitie ako činidiel na prevenciu a liečenie chronických a akútnych vírusových infekcií. Pri takýchto činidlách sa predpokladá, že pôsobia špecificky ako účinné terapeutické činidlá. Okrem toho pretože pôsobia v inom štádiu životného cyklu vírusu ako skôr opísané antiretrovírusové činidlá, očakáva sa, že podanie kombinácie činidiel bude mať za následok zvýšenie terapeutikkej účinnosti.

Podstata vynálezu

Vynález opisuje farmaceutické kompozície obsahujúce novú skupinu zlúčenín a ich farmaceuticky prijateľných derivátov, ktoré sú vhodné ako inhibítory aspartyl-proteáz, najmä HIV-aspartyl-proteázy. Zlúčeniny je možné použiť samotné alebo v kombinácii s ďalšími terapeutickými alebo profylaktickými činidlami, ako sú antivírusové činidlá, antibiotiká, imunomodulátory alebo vakcíny, na prípravu liečiva na liečenie alebo profylaxiu vírusovej infekcie.

Podľa výhodného uskutočnenia sú zlúčeniny podľa vynálezu schopné inhibovať replikáciu vírusu HIV v ľudských bunkách $CD4^+$ vrátane T-buniek, monocytových línií vrátane makrofágov a dendrocytov a iných permissívnych bunkách. Zlúčeniny sú vhodné ako terapeutické a profylaktické činidlá na liečenie alebo prevenciu infekcie HIV-1 a príbuznými vírusmi, ktoré môžu spôsobovať asymptomatickú infekciu, komplex príbuzný AIDS (ARC), syndróm získaného zlyhania imunity (AIDS) alebo podobné ochorenia imunitného systému.

Hlavným predmetom vynálezu je farmaceutická kompozícia obsahujúca sulfónamid s tetrahydrofuránovým kruhom, ktorý je inhibítorom aspartyl-proteáz, a najmä inhibítorom HIV-aspartyl-proteázy, pričom kompozícia ďalej obsahuje aspoň jedno protivírusové činidlo a imunostimulátor. Táto nová skupina sulfónamidov obsahujúcich tetrahydrofuránový kruh má všeobecný vzorec (I)



v ktorom

symboly R^1 nezávisle od seba predstavujú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho skupiny $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-$ a $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$,

symboly Het nezávisle od seba znamenajú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho karbocyklické skupiny s 3 až 7 atómami uhlíka, arylové skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, fenylové skupiny s nakondenzovaným heterocyklom a heterocyklické skupiny, pričom ktorákoľvek zo skupín vo význame symbolu Het môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho oxoskupinu, skupiny $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, $-\text{NHOH}$, $-\text{R}^2-\text{OH}$, kyanoskupinu, skupiny $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^2$, trifluórmetyoxyskupinu, skupiny $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^6$, skupiny $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^2)$, atómy halogénov, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, skupiny $-\text{R}^6$ a $-\text{O}-\text{R}^6$,

symboly R^2 znamenajú nezávisle od seba vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka a alkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka prípadne substituované skupinou R^6 ,

symboly R^3 znamenajú nezávisle od seba vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, skupiny Het, alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a alkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, pričom ktorákoľvek zo skupín vo význame symbolu R^3 , s výnimkou atómu vodíka, môže byť prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny $-OR^2$, $-C(O)-NHR^2$, $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$, Het, kyanoskupinu, skupiny $-SR^2$, $-CO_2R^2$ a $NR^2-C(O)-R^2$,

symboly n nezávisle od seba majú vždy hodnotu 1 alebo 2, D a D' nezávisle od seba predstavujú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho skupinu R^6 , alkylové skupiny s 1 až 5 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny $-OR^2$, $-R^3$, $-OR^6$ a R^6 , a karbocyklické skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované zvyškom R^6 alebo na ne môže byť nakondenzovaný zvyšok R^6 ,

symboly E nezávisle od seba znamenajú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho skupiny Het, $-O-Het$, Het-Het, $-OR^3$, $-NR^2R^3$, alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny R^4 a Het, alkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny R^4 a Het,

symboly R^4 nezávisle od seba znamenajú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho skupiny $-OR^2$, $-C(O)-NHR^2$, $-S(O)_2-NHR^2$, atómy halogénov, skupiny $-NR^2-C(O)-R^2$ a kyanoskupinu,

symboly R^5 nezávisle od seba predstavujú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka a alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituované arylovou skupinou, a

symboly R^6 nezávisle od seba predstavujú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho arylové skupiny, karbocyklické skupiny a heterocyklické skupiny, pričom uvedené arylové skupiny, karbocyklické skupiny alebo heterocyklické skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho oxoskupinu, skupiny $-OR^5$, $-R^5$, $-N(R^5)(R^5)$, $-N(R^5)-C(O)-R^5$, $-R^5-OH$, kyanoskupinu, skupiny $-CO_2R^5$, $-C(O)-N(R^5)(R^5)$, atómy halogénov a trifluórmetyllovú skupinu.

Na lepšie pochopenie vynálezu slúži nasledujúci podrobný opis. Sú v ňom používané nasledujúce skratky:

skratka	čínidlo alebo zvyšok
Ac	acetyl
Me	metyl
Et	etyl
Bn	benzyl
Trityl	trifenylnmetyl
Asn	D- alebo L-asparagín
Ile	D- alebo L-izoleucín
Phe	D- alebo L-fenylalanín
Val	D- alebo L-valín
Boc	<i>tert</i> -butoxykarbonyl

Cbz	benzyloxykarbonyl
DCC	dicyklohexylkarbodiimid
DBU	1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-én
DIC	diizopropylkarbodiimid
DIEA	diizopropyletylamín
DMF	dimetylformamid
DMSO	dimetylsulfoxid
EDC	1-(3-dimetylamínopropyl)-3-etyl-karbodiimidhydrochlorid
Fmoc	9-fluorenylmetoxykarbonyl
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HOSu	1-hydroxysukcinimid
iBu	izobutyl
NCA	N-karboxyanhydrid
t-Bu	<i>tert</i> -butyl
TFA	kyselina trifluóroctová
THP	tetrahydropyrán
THF	tetrahydrofurán
TMSCI	chlórtrimetylsilan

V texte sú používané nasledujúce termíny:

Pokiaľ nie je výslovne uvedené inak, označujú termíny „-SO₂-“ a „-S(O)₂-“, ako sú tu používané, sulfóny alebo sulfónové deriváty (to znamená, že obidve pripojené skupiny sú naviazané k atómu síry), a nie estery sulfínovej kyseliny.

Termín „hlavný reťazec“ označuje štruktúrnú podobu zlúčeniny podľa vynálezu, ako je znázornená na vzorcoch uvedených v tejto prihláške. Termín „hlavný reťazec“ nezahŕňa všeobecné symboly znázornené v týchto všeobecných vzorcoch.

V prípade zlúčenín všeobecného vzorca (I), a ich medziproduktov, je stereochemické umiestnenie explicitne uvedeného hydroxylu definované relatívne ku zvyšku D na susednom atóme uhlíka, pokiaľ je molekula zobrazená v rozšírenom cik-cak znázornení (ako je tomu v prípade zlúčeniny všeobecného vzorca (VI)). Pokiaľ sú tak hydroxyl ako aj zvyšok D umiestnené na rovnakej strane roviny definovanej predĺžením hlavného reťazca zlúčeniny, bude stereochemické umiestnenie hydroxylu označované ako „syn“. Pokiaľ sú hydroxyl a zvyšok D umiestnené na opačných stranách tejto roviny, bude stereochemické umiestnenie hydroxylu označované ako „anti“.

Termín „alkyl“, ako je tu používaný, buď samotný alebo v kombinácii s ľubovoľným iným termínom, označuje nasýtený alifatický uhlíkovodíkový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom, obsahujúci uvedený počet atómov uhlíka, alebo v prípade, že tento počet nie je uvedený, výhodne obsahujúci 1 až 10 a ešte výhodnejšie 1 až 5 atómov uhlíka. Medzi príklady alkylových skupín patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, metylová, etylová, n-propylová, izopropylová, n-butylová, izobutylová, sek-butylová, *tert*-butylová, pentylová, izoamylová alebo n-hexylová skupina a podobné skupiny.

Termín „alkenyl“, samotný alebo v kombinácii s ľubovoľným iným termínom, označuje mono- alebo polynenasýtený alifatický uhlíkovodíkový zvyšok s priamym alebo rozvetveným reťazcom, obsahujúci uvedený počet atómov uhlíka, alebo v prípade, že tento počet nie je uvedený, výhodne obsahujúci 2 až 10 a ešte výhodnejšie 2 až 6 atómov uhlíka. Medzi príklady alkenylových skupín patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, etenylová, E- a Z-propenylová, izopropenylová, E- a Z-butenylová, E- a Z-izobutenylová, E- a Z-pentenyllová, E- a Z-hexenylová, E,E-, E,Z-, Z,E- alebo Z,Z-hexandiénylová skupina a podobné skupiny.

Termín „aryl“, samotný alebo v kombinácii s ľubovoľným iným termínom, označuje karbocyklický aromatický zvyšok (ako je fenylová alebo naftylová skupina), obsahujúci uvedený počet atómov uhlíka, výhodne 6 až 14 atómov uhlíka a ešte výhodnejšie 6 až 10 atómov uhlíka. Medzi príklady arylových skupín patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, fenylová, naftylová, indenylová, indanylová, azulenylová, fluorenylová alebo antracenylová skupina a podobné skupiny.

Termín „cykloalkyl“, samotný alebo v kombinácii s ľubovoľným iným termínom, označuje cyklický nasýtený uhľovodíkový zvyšok, obsahujúci uvedený počet atómov uhlíka, výhodne 3 až 7 atómov uhlíka. Medzi príklady cykloalkylových skupín patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová alebo cykloheptylová skupina a podobné skupiny.

Termín „cykloalkenyl“, samotný alebo v kombinácii s ľubovoľným iným termínom, označuje cyklický uhľovodíkový zvyšok, obsahujúci uvedený počet atómov uhlíka, s aspoň jednou nenасыtenou endocyklickou väzbou uhlík-uhlík. Pokiaľ nie je uvedený počet atómov uhlíka, obsahuje cykloalkenyllová skupina výhodne 5 až 7 atómov uhlíka. Medzi príklady cykloalkenyllových skupín patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, cyklopentenyllová, cyklohexenyllová alebo cyklopentadienyllová skupina a podobné skupiny.

Termín „THF“ označuje tetrahydrofuránový kruh naviazaný na ľubovoľný atóm uhlíka v kruhu, pokiaľ tak vzniká stabilná štruktúra, výhodne však naviazaný v polohe 3 tetrahydrofuránového kruhu (výhodne teda ide o tetrahydrofurán-3-yllovú skupinu). Chirálny atóm uhlíka tetrahydrofuránového kruhu je výhodne v (S)-konfigurácii.

Termín „karbocyklická skupina“ označuje zvyšok stabilného nearomatického tri- až osemčlenného uhlíkatého kruhu, ktorý môže byť nasýtený, mononenasýtený alebo polynenasýtený. Karbocyklická skupina môže byť naviazaná cez ľubovoľný endocyklický atóm uhlíka, pokiaľ tým vzniká stabilná štruktúra. Výhodné karbocyklické skupiny obsahujú 5 až 6 atómov uhlíka. Medzi príklady karbocyklických skupín, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, patria cyklopropylová, cyklobutylová, cyklopentylová, cyklohexylová, cykloheptylová, cyklopentenyllová, cyklohexenyllová alebo cyklopentadienyllová skupina a podobné skupiny.

Termín „heterocyklus“, pokiaľ nie je uvedené inak, označuje stabilný tri- až sedemčlenný monocyklický heterocyklický kruh alebo osem- až jedenásťčlenný bicyklický heterocyklický kruh, ktorý je buď nasýtený, alebo nenасыtený, a na ktorý môže byť v prípade, ak je monocyklický, prípadne nakondenzované benzénové jadro. Každý heterocyklus je tvorený z jedného alebo viacerých atómov uhlíka a z jedného až štyroch heteroatómov vybraných zo skupiny zahŕňajúcej dusík, kyslík a síru. Termín „heteroatómy dusík a síra“, ako je tu používaný, zahŕňa ľubovoľné oxidované formy dusíka a síry, a kvarternizované formy ľubovoľného zásaditého dusíka. Okrem toho môže byť ktorýkoľvek atóm dusíka v kruhu prípadne substituovaný substituentom R², ako je definované v definícii zlúčenín všeobecného vzorca (I). Heterocyklus môže byť naviazaný cez ľubovoľný endocyklický atóm uhlíka alebo heteroatóm, pokiaľ tým vzniká stabilná štruktúra. Medzi výhodné heterocykly patria päť- až sedemčlenné monocyklické heterocykly a osem- až desaťčlenné bicyklické heterocykly. Medzi výhodné definované heterocykly patria napríklad benzimidazolylový, imidazolylový, imidazolinolylový, imidazolidinylový, chinolylový, izochinolylový, indolylový, indazolylový, indazo-

lynylový, perhydropyridazylový, pyridazylový, pyridylový, pyrolylový, pyrolinylový, pyrolidinylový, pyrazolylový, pyrazinylový, chinoxolylový, piperidinylový, pyranolylový, pyrazolinylový, piperazinylový, pyrimidinylový, pyridazinylový, morfolinylový, tiamorfolinylový, furylový, tienylový, triazolylový, tiazolylový, β-karbolinylový, tetrazolylový, tiazolidinylový, benzofuranolylový, tiamorfolinyl-sulfónový, oxazolylový, benzoxazolylový, oxopiperidinylový, oxopyrolidinylový, oxoazepinylový, azepinylový, izoxazolylový, izotiazolylový, furazanylový, tetrahydropyranolylový, tetrahydrofuranylový, tiazolylový, tiadiazolylový, dioxolylový, dioxinylový, oxatiolylový, benzodioxolylový, ditiolylový, tiofenylový, tetrahydrotiofenylový, dioxanylový, dioxolanylový, tetrahydrofurotetrahydrofuranylový, tetrahydropyranotetrahydrofuranylový, tetrahydrofurodihydrofuranylový, tetrahydropyranodihydrofuranylový, dihydropyranolylový, dihydrofuranylový, dihydrofurotetrahydrofuranylový, dihydropyranotetrahydrofuranylový alebo sulfolanylový kruh a podobné kruhy.

Termín „halogén“ označuje fluór, chlór, bróm alebo jód.

Termíny „HIV-proteáza“ a „HIV-aspartyl-proteáza“ sú navzájom zameniteľné a označujú aspartyl-proteázu kódovanú vírusom ľudskej imunodeficiencie (vírusom zlyhania imunity človeka, HIV) typu 1 alebo 2. Podľa výhodného uskutočnenia vynálezu tieto termíny označujú aspartyl-proteázu vírusu ľudskej imunodeficiencie typu 1.

Termín „antivírusové činidlo“ alebo „antiretrovírusové činidlo“ označuje zlúčeninu alebo liečivo pôsobiace inhibične na vírus. Medzi takéto činidlá patria inhibitory reverzných transkriptáz (vrátane nukleozidových a nenukleozidových analógov) a inhibítory proteáz. Výhodne je inhibítom proteázy inhibítom HIV-proteázy. Medzi príklady inhibítorov reverzných transkriptáz na báze nukleozidových analógov patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, zidovudín (AZT), dideoxycytidín (ddC), didanozín (ddI), stavudín (d4T), 3TC, 935U83, 1592U89 a 524W91. Medzi príklady inhibítorov reverzných transkriptáz na báze nenukleozidových analógov patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, delavirdín (U90) a nevirapín. Medzi príklady inhibítorov HIV-proteázy patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, saquinavír (Ro 31-8959), MK 639, ABT 538 (A80538), AG 1343, XM 412, XM 450, BMS 186318 a CPG 53,437.

Termín „odstupujúca skupina“, skratka „LG“, označuje skupiny ľahko odstrániteľné nukleofilným činidlom, ako je amin, alkohol, nukleofil na báze fosforu alebo tioľový nukleofil, alebo ich zodpovedajúce anióny. Tieto odstupujúce skupiny sú dobre známe a patria medzi ne karboxylátové skupiny, N-hydroxysukcinimidové skupiny, N-hydroxybenzotriazolové skupiny, atómy halogénov, triflátové (tri-fluórmétánsulfonátové) skupiny, tozylátové skupiny, mezylyátové skupiny, alkoxyskupiny, tioalkoxyskupiny, fosfínátové skupiny, fosfonátové skupiny a podobne. Medzi ďalšie potenciálne nukleofilné činidlá patria organokovové činidlá, ktoré sú odborníkovi známe. Okrem toho termín „odstupujúca skupina“ zahŕňa tiež prekurzory odstupujúcich skupín (t. j. zvyšky, ktoré sa môžu ľahko previesť na odstupujúcu skupinu jednoduchými syntetickými postupmi, ako je alkylácia, oxidácia alebo protonácia). Takéto prekurzory odstupujúcich skupín a spôsoby ich prevedenia na odstupujúce skupiny sú odborníkom dobre známe. Medzi prekurzory odstupujúcich skupín patria napríklad sekundárne a terciárne aminové zvyšky. Ako príklad je možné uviesť, že zvyšok N(R³)(R⁴), aj keď sám nie je odstupujúcou skupinou, je do termínu „odstupujúca skupina“ zahrnutý, nakoľ-

ko ho je možné ľahko previesť na odstupujúcu skupinu ako je skupina $-N^+CH_3(R^3)(R^4)$.

Termín „ochranná skupina“ označuje vhodnú chemickú skupinu, ktorá môže byť naviazaná na funkčnú skupinu a neskôr odstránená so spätným získaním neporušenej funkčnej skupiny. Príklady vhodných ochranných skupín pre rôzne funkčné skupiny opisali T. W. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2. vydanie, John Wiley and Sons (1991); L. Fieser a M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); a L. Paquette (editor), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Termín „silyl“ označuje trisubstituovaný kremíkový zvyšok, v ktorom sú jednotlivé substituenty nezávisle od seba vybrané zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 8 atómami uhlíka, aryllové skupiny s 5 až 7 atómami uhlíka a karbocyklické skupiny s 5 až 7 atómami uhlíka. Medzi príklady silylových skupín patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, trimetylsilylová, trietylsilylová, triizopropylsilylová, *tert*-butyldimetyl-silylová, *tert*-butyldiizopropylsilylová, *tert*-butyldifenyl-silylová, trifenylysilylová alebo cyklohexyldimetylsilylová skupina a podobné skupiny.

Termín „farmaceuticky účinné množstvo“ označuje množstvo, ktoré je účinné pri liečení infekcie HIV u pacienta, a to buď formou monoterapie alebo v kombinácii s inými činidlami. Termín „liečenie“, ako je tu používaný, označuje zmiernenie symptómov konkrétnej poruchy u pacienta alebo zlepšenie zistiteľnej meranej hodnoty súvisiacej s konkrétnou poruchou. Menovite, pokiaľ ide o HIV, má účinné liečenie s použitím zlúčenín a prostriedkov podľa vynálezu za následok zlepšenie zistiteľnej meranej hodnoty súvisiacej s HIV. Medzi takéto merané hodnoty patrí, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, zníženie množstva vírusov v plazme alebo v inom definovanom tkanive, ktoré sa meria napríklad pomocou RT-PCR alebo pomocou PCR (polymerázové reťazové reakcie) s použitím DNA s rozvetveným reťazcom, alebo obsah kultivovateľných vírusov, hladiny β -2 mikroglobulínu alebo p24, počet buniek CD_4^+ alebo pomer buniek CD_4^+/CD_8^+ , alebo sa sledujú funkčné markery, ako je zlepšenie kvality života, schopnosť vykonávať normálne funkcie, zníženie demencie, alebo účinky súvisiace s imunosupresiou vzhľadom napríklad k oportunným infekciám a nádorom, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie. Termín „profylakticky účinné množstvo“ označuje množstvo, ktoré je účinné pri prevencii infekcie HIV u pacienta. Termín „pacient“ ako je tu používaný, označuje cicavca vrátane človeka.

Termín „farmaceuticky prijateľný nosič alebo pomocná látka“ označuje nosič alebo pomocnú látku, ktoré môžeme podať pacientovi spoločne so zlúčeninou podľa vynálezu, a ktoré nerušia farmakologickú účinnosť tejto zlúčeniny a sú netoxické pri podaní v dávkach dostatočných na podanie terapeutického množstva antiretrovirového činidla.

Termín „miesto naviazania“ označuje atóm, cez ktorý je zvyšok naviazaný na danú molekulu.

Termín „substituovaný“, či už výslovne uvedený alebo implikovaný, a či už predchádzaný termínom „prípadne“ alebo nie, znamená, že v danom zvyšku alebo molekule je jeden alebo viac atómov vodíka nahradených špecifikovaným substituentom. Pokiaľ môže byť v danom zvyšku alebo molekule substituentom vybraným zo špecifikovaného súboru substituovaná viac ako jedna poloha, môžu byť substituenty v jednotlivých polohách rovnaké alebo rôzne. Pokiaľ môže byť zvyšok alebo molekula prípadne substituovaná, je typicky výhodná prítomnosť 0 až 3 substituentov a

najvýhodnejšie 0 až 1 substituentu. Najvýhodnejšie sú také substituenty, ktoré zvyšujú inhibičné pôsobenie na proteázu alebo intracelulárnu antivírusovú účinnosť v permissívnych cicavčích bunkách alebo imortalizovaných cicavčích bunkových líniiach, alebo ktoré zlepšujú dostupnosť v dôsledku zlepšenia rozpustnosti alebo zlepšenie farmakokinetických alebo farmakodynamických profilov v porovnaní s nesubstituovanou zlúčeninou. Medzi ďalšie najvýhodnejšie substituenty patria substituenty prítomné v zlúčeninách uvedeníých v tabuľke I.

Zlúčeniny podľa vynálezu, vrátane zlúčenín všeobecného vzorca (I), ako sú tu definované, zahŕňajú ich farmaceuticky prijateľné deriváty alebo profarmaká. Termín „farmaceuticky prijateľný derivát alebo profarmakum“ označuje ľubovoľné farmaceuticky prijateľné soli, estery, soli esterov alebo iné deriváty zlúčeniny podľa vynálezu, ktoré sú po podaní príjemcovi schopné poskytovať (priamo alebo nepriamo) zlúčeninu podľa vynálezu alebo jej inhibične účinný metabolit alebo zvyšok. Výhodnými derivátmi alebo profarmakami sú také látky, ktoré zvyšujú biologickú dostupnosť zlúčenín podľa vynálezu, pokiaľ sú tieto zlúčeniny podané cicavcom (napríklad tým, že umožňujú, že je orálne podaná zlúčenina ľahšie vstrebávaná do krvi) alebo ktoré zlepšujú, v porovnaní so základnou zlúčeninou, dodanie základnej zlúčeniny do určitého biologického kompartmentu (napríklad mozgu alebo lymfatického systému). Medzi výhodné profarmaká patria deriváty, v ktorých je k explicitne uvedenej hydroxylovej skupine vo všeobecnom vzorci (I) alebo k symbolu E vo všeobecnom vzorci (I) pripojená skupina, ktorá zvyšuje rozpustnosť vo vode alebo aktívny transport cez črevnú membránu.

Medzi farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín podľa vynálezu patria soli odvodené od farmaceuticky prijateľných anorganických alebo organických kyselín a zásad. Medzi príklady vhodných kyselín patria kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová, dusičná, chloristá, fumarová, maleinová, fosforečná, glykolyvá, mliečna, salicylová, jantárová, p-toluénsulfónová, vínna, octová, citrónová, metánsulfónová, etánsulfónová, mravčia, benzoová, malonová, naftalén-2-sulfónová a benzénsulfónová. Medzi výhodné kyseliny patria kyselina chlorovodíková, sírová, metánsulfónová a etánsulfónová. Najvýhodnejšia je kyselina metánsulfónová. Pri príprave solí použitelných ako medzi produkty pri získavaní zlúčenín podľa vynálezu a ich farmaceuticky prijateľných adičných solí s kyselinami je možné použiť aj iné kyseliny, ako je kyselina šťaveľová, aj keď same osebe nie sú farmaceuticky prijateľné.

Medzi soli odvodené od príslušných zásad patria soli s alkalickými kovmi (napríklad sodné soli), soli s kovmi alkalických zemín (napríklad horečnaté soli), amóniové soli a soli s kationom $N-(alkyl)_4^+$, obsahujúcim v každej alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka.

Termín „iokarbamáty“ označuje zlúčeniny, ktoré obsahujú funkčnú skupinu $N-SO_2-O$.

Zlúčeniny podľa vynálezu obsahujú jeden alebo viac asymetrických atómov uhlíka a vyskytujú sa ako racemáty a racemické zmesi, jednotlivé enantioméry, diastereomérické zmesi a jednotlivé diastereoméry. Všetky takéto izomérické formy týchto zlúčenín výslovne spadajú do rozsahu vynálezu. Každý stereogénny atóm uhlíka môže byť v konfigurácii R alebo S. Výhodné je, pokiaľ je explicitne uvedený hydroxyl v stereochemickom umiestnení syn relatívne k D, pri zobrazení v rozšírenej cik-cak konformácii medzi dúskmi uvedenými v zlúčeninách všeobecného vzorca (I).

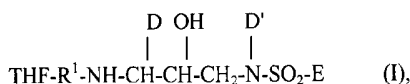
Medzi kombinácie substituentov a premenných zahŕňané vynálezom patria iba tie, ktorých výsledkom je vytvorenie stabilných zlúčenín. Termín „stabilný“, ako je tu použí-

vaný, označuje zlúčeniny, ktoré majú dostatočnú stabilitu, aby sa mohli vyrábať a ktoré zostávajú celistvé dostatočne dlhý čas, aby sa mohli použiť na tu opísané účely (napríklad terapeutické alebo profylaktické podanie cicavcom alebo použitie v afinitnej chromatografii). Typicky sú takéto zlúčeniny stabilné pri teplote 40 °C alebo menej, bez prítomnosti vlhkosti a iných chemicky reaktívnych podmienok, aspoň počas týždňa.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu použiť vo forme soli odvodených od anorganických alebo organických kyselín. Medzi takéto soli s kyselinami patria napríklad nasledujúce soli: acetáty, adipáty, algináty, aspartáty, benzoáty, benzénsulfonáty, hydrogensulfáty, butyráty, citráty, kafiráty, kafrsulfonáty, cyklopentánpropionáty, diglukonáty, dodecylsulfáty, etánsulfonáty, fumaráty, glukohexanoáty, glycerofosfáty, hemisulfáty, heptanoáty, hexanoáty, hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, 2-hydroxyetánsulfonáty, laktáty, maléáty, metánsulfonáty, 2-naftalénsulfonáty, nikotínáty, oxaláty, palmoáty, pektináty, persulfáty, 3-fenylpropionáty, pikráty, pivaláty, propionáty, sukcináty, tartráty, tiokyanáty, tosyláty a undekanoáty.

Vynález predpokladá kvarternizáciu ľubovoľných zásaditých skupín obsahujúcich dusík v opísaných zlúčeninách. Zásaditý dusík môže byť kvarternizovaný ľubovoľným činidlom známym odborníkovi, medzi tieto činidlá patria napríklad nižšie alkyhalogenidy, ako sú metyl-, etyl-, propyl- a butylchloridy, -bromidy a -jodidy, dialkylsulfáty, vrátane dimetyl-, dietyl-, dibutyl- a diamylsulfátov, halogenidy s dlhým reťazcom, ako sú decyl-, lauryl-, myristyl- a stearylchloridy, -bromidy a -jodidy a aralkylhalogenidy, vrátane benzylbromidu a fenyletylbromidu. Takouto kvarternizáciu je možné získať vo vode alebo v oleji rozpustné alebo dispergovateľné produkty.

Nové sulfónamidy obsahujúce tetrahydrofuránový kruh podľa vynálezu majú všeobecný vzorec (I)



v ktorom

symboly R^1 nezávisle od seba predstavujú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho skupiny $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$, $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-$ a $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$, výhodne R^1 znamená skupinu $-\text{C}(\text{O})-$ alebo $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, a najvýhodnejšie R^1 predstavuje skupinu $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$,
symboly Het nezávisle od seba znamenajú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho karbocyklické skupiny s 3 až 7 atómami uhlíka, arylové skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, fenylové skupiny s nakondenzovaným heterocyklom a heterocyklické skupiny, pričom ktorákoľvek zo skupín vo význame symbolu Het môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho oxoskupinu, skupiny $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^2$, $-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, $-\text{NHOH}$, $-\text{R}^2-\text{OH}$, kyanoskupinu, skupiny $-\text{CO}_2\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}-$, $-(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^2$, trifluórmetoxyskupinu, skupiny $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^5$, skupiny $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{S}(\text{O})_2(\text{R}^2)$, atómy halogénov, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, skupiny $-\text{R}^6$ a $-\text{O}-\text{R}^6$,
symboly R^2 znamenajú nezávisle od seba vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka a alkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka prípadne substituované skupinou R^6 ,
symboly R^3 znamenajú nezávisle od seba vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, skupiny Het,

alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a alkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, pričom ktorákoľvek zo skupín vo význame symbolu R^3 , s výnimkou atómu vodíka, môže byť prípadne substituovaná jedným alebo niekoľkými substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny $-\text{OR}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{R}^2$, $-\text{S}(\text{O})_n-\text{N}(\text{R}^2)(\text{R}^2)$, Het, kyanoskupinu, skupiny $-\text{SR}^2$, $-\text{CO}_2\text{R}^2$ a $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$,
symboly n nezávisle od seba majú vždy hodnotu 1 alebo 2,
D a D' nezávisle od seba predstavujú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho skupinu R^6 , alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^3$, $-\text{O}-\text{R}^6$ a R^6 , alkenylové skupiny s 2 až 4 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny $-\text{OR}^2$, $-\text{R}^3$, $-\text{O}-\text{R}^6$ a R^6 , a karbocyklické skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované zvyškom R^6 alebo na ne môže byť nakondenzovaný zvyšok R^6 , a cykloalkenylové skupiny s 5 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované zvyškom R^6 alebo na ne môže byť nakondenzovaný zvyšok R^6 , pričom D výhodne predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami Het, výhodnejšie D znamená alkylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou skupinou vybranou zo súboru zahŕňajúceho arylové skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka a cykloalkylové skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka, ešte výhodnejšie je D vybraný zo súboru zahŕňajúceho benzylovú skupinu, izobutylovú skupinu, cyklopentylmetylovú skupinu a cyklohexylmetylovú skupinu, a najvýhodnejšie D znamená benzylovú alebo izobutylovú skupinu, a D' je výhodne vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, prípadne substituované skupinou R^6 , ešte výhodnejšie je D' vybraný zo súboru zahŕňajúceho alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka prípadne substituované jednou tri- až šesťčlennou karbocyklickou skupinou alebo jednou päť- až šesťčlennou heterocyklickou skupinou, a najvýhodnejšie je D' vybraný zo súboru zahŕňajúceho izobutylovú, cyklopentylmetylovú a cyklohexylmetylovú skupinu,
symboly E nezávisle od seba znamenajú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho skupiny Het, $-\text{O}-\text{Het}$, Het-Het, $-\text{O}-\text{R}^3$, $-\text{NR}^2\text{R}^3$, alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny R^4 a Het, alkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny R^4 a Het, a fenylové skupiny s nakondenzovaným päť- až šesťčlenným heterocyklom, pričom E výhodne predstavuje skupinu Het, výhodnejšie E znamená fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho hydroxyskupinu, metoxyskupinu, aminoskupinu, skupinu $-\text{NHCOCH}_3$, merkaptoskupinu a metylovú skupinu, alebo fenylovú skupinu s nakondenzovaným päť- až šesťčlenným heterocyklom, a najvýhodnejšie E znamená fenylovú skupinu substituovanú aminoskupinou (výhodne v meta- alebo para- polohe),
symboly R^4 nezávisle od seba znamenajú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho skupiny $-\text{OR}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NHR}^2$, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NHR}^2$, atómy halogénov, skupiny $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ a kyanoskupinu,
symboly R^5 nezávisle od seba predstavujú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka a alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituované ary-

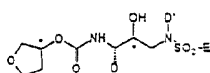
lovou skupinou, pričom symboly R^5 sú výhodne nezávisle od seba vybrané zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, alkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka, a symboly R^6 nezávisle od seba predstavujú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho arylové skupiny, karbocyklické skupiny a heterocyklické skupiny, pričom uvedené karbocyklické skupiny alebo heterocyklické skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho oxoskupinu, skupiny $-OR^5$, $-R^5$, $-N(R^5)(R^5)$, $-N(R^5)-C(O)-R^5$, $-R^5-OH$, kyanoskupinu, skupiny $-CO_2R^5$, $-C(O)-N(R^5)(R^5)$, atómy halogénov a trifluórmetylovú skupinu, výhodne symboly R^6 nezávisle od seba predstavujú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho tri- až šesťčlenné karbocyklické skupiny a päť- až šesťčlenné heterocyklické skupiny, pričom uvedené heterocyklické skupiny alebo karbocyklické skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho oxoskupinu, skupiny $-OR^5$, $-R^5$, $-N(R^5)(R^5)$, $-N(R^5)-C(O)-R^5$, $-R^5-OH$, kyanoskupinu, skupiny $-CO_2R^5$, $-C(O)-N(R^5)(R^5)$, atómy halogénov a trifluórmetylovú skupinu

Termín „[symbol]“, ako je definovaný v definícii zlúčenia všeobecného vzorca (I)“ sa týka bezprostredne uvedených definícií, pokiaľ nie je výslovne uvedené inak.

Medzi výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca (I) patria tie zlúčeniny, v ktorých má aspoň jeden symbol význam uvedený v definícii ako výhodný, výhodnejší, ešte výhodnejší alebo najvýhodnejší. Medzi ešte výhodnejšie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) patria tie zlúčeniny, v ktorých majú aspoň dva až tri symboly nezávisle od seba významy uvedené v definícii ako výhodné, výhodnejšie, ešte výhodnejšie alebo najvýhodnejšie. Medzi najvýhodnejšie zlúčeniny všeobecného vzorca (I) patria tie zlúčeniny, v ktorých má aspoň štyri až päť symbolov nezávisle od seba významy uvedené v definícii ako výhodné, výhodnejšie, ešte výhodnejšie alebo najvýhodnejšie.

Výhodné zlúčeniny podľa vynálezu sú uvedené v tabuľke I.

Tabuľka I



zloč. č.	THF	OH	D	D'	E
35	S	syn			
37	S	syn			
48	S	syn			
51	S	syn			

52	R, S	syn			
53	S	syn			
60	S	syn			
66	S	syn			
69	S	syn			
86	R, S	syn			

88	S	syn			
91	S	syn			
93	R	syn			
94	R	syn			
95	S	syn			
99	S	syn			

100	S	syn			
101	S	syn			
112	S	syn			
113	S	syn			
116	S	syn			
122	S	syn			

124	S	syn			
125	S	syn			
132	S	syn			
133	S	syn			
134	S	syn			
135	S	syn			

136	S	syn			
137	S	syn			
138	S	syn			
140	S	syn			
144	S	syn			
145	S	syn			

148	S	syn			
149	S	syn			
150	S	syn			
151	S	syn			
152	S	syn			
157	S	syn			

158	S	syn			
159	S	syn			
160	S	syn			
161	S	syn			
165	S	syn			
167	S	syn			

168	S	syn			
169	S	syn			
170	S	syn			
171	S	syn			
172	S	syn			
173	S	syn			

174	S	syn			
175	S	syn			
176	S	syn			
180	S	syn			
181	S	syn			
182	S	syn			

183	S	syn			
185	S	syn			
186	S	syn			
197	S	syn			
198	S	syn			
199	S	syn			

200	S	syn			
201	S	syn			
202	S	syn			
203	S	anti			
204	S	syn			
205	S	syn			

206	S	syn			
207	S	anti			
208	S	syn			
209	S	syn			
210	S	syn			
211	S	syn			

212	S	syn			
213	S	syn			
214	S	syn			
215	S	syn			
216	S	syn			
217	S	syn			

218	S	syn			
219	S	syn			
220	S	syn			
221	S	syn			
222	S	syn			
223	S	syn			

224	S	syn			
225	S	syn			
226	S	syn			
227	S	syn			
228	S	syn			
229	S	syn			

230	S	syn			
231	S	syn			
232	S	syn			
233	S	syn			
234	S	syn			
235	S	syn			
236	S	syn			

Výhodnejšie zlúčeniny podľa vynálezu sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej zlúčeninu 35, zlúčeninu 37, zlúčeninu 48, zlúčeninu 52, zlúčeninu 60, zlúčeninu 66, zlúčeninu 86, zlúčeninu 88, zlúčeninu 91, zlúčeninu 93, zlúčeninu 94, zlúčeninu 95, zlúčeninu 99, zlúčeninu 100, zlúčeninu 112, zlúčeninu 113, zlúčeninu 116, zlúčeninu 124, zlúčeninu 125, zlúčeninu 132, zlúčeninu 134, zlúčeninu 135, zlúčeninu 138, zlúčeninu 140, zlúčeninu 144, zlúčeninu 145, zlúčeninu 148, zlúčeninu 149, zlúčeninu 150, zlúčeninu 151, zlúčeninu 152, zlúčeninu 157, zlúčeninu 158, zlúčeninu 159, zlúčeninu 160, zlúčeninu 165, zlúčeninu 167, zlúčeninu 168, zlúčeninu 169, zlúčeninu 170, zlúčeninu 171, zlúčeninu 173, zlúčeninu 175, zlúčeninu 176, zlúčeninu 180, zlúčeninu 181, zlúčeninu 182, zlúčeninu 183, zlúčeninu 195, zlúčeninu 196, zlúčeninu 197, zlúčeninu 198, zlúčeninu 200, zlúčeninu 201, zlúčeninu 202, zlúčeninu 203, zlúčeninu 204, zlúčeninu 205, zlúčeninu 206, zlúčeninu 208, zlúčeninu 209, zlúčeninu 210, zlúčeninu 211, zlúčeninu 212, zlúčeninu 213, zlúčeninu 216, zlúčeninu 217, zlúčeninu 218, zlúčeninu 219, zlúčeninu 220, zlúčeninu 221, zlúčeninu 222, zlúčeninu 224, zlúčeninu 227 a zlúčeninu 233, pričom vzorce všetkých týchto zlúčenín sú uvedené v tabuľke I.

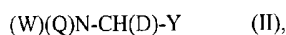
Ešte výhodnejšie zlúčeniny podľa vynálezu sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej zlúčeninu 48, zlúčeninu 100, zlúčeninu 116, zlúčeninu 140, zlúčeninu 148, zlúčeninu 158, zlúčeninu 160, zlúčeninu 168, zlúčeninu 169, zlúčeninu 171, zlúčeninu 173, zlúčeninu 175, zlúčeninu 176, zlúčeninu 180, zlúčeninu 181, zlúčeninu 195, zlúčeninu 197, zlúčeninu 198, zlúčeninu 202, zlúčeninu 206, zlúčeninu 211, zlúčeninu 216, zlúčeninu 217, zlúčeninu 219 a zlúčeninu 220, pričom vzorce všetkých týchto zlúčenín sú uvedené v tabuľke I.

Najvýhodnejšie zlúčeniny podľa vynálezu sú vybrané zo skupiny zahŕňajúcej zlúčeninu 140, zlúčeninu 168, zlúčeninu 169, zlúčeninu 171, zlúčeninu 175, zlúčeninu 216 a zlúčeninu 217, pričom vzorce všetkých týchto zlúčenín sú uvedené v tabuľke I.

Sulfónamidy obsahujúce tetrahydrofuránový kruh podľa vynálezu sa môžu syntetizovať s použitím bežných postupov. Výhodne sa tieto zlúčeniny účelne syntetizujú z ľahko dostupných východiskových materiálov.

Zlúčeniny podľa vynálezu patria medzi najľahšie syntetizovateľné inhibitory HIV-proteázy. Skôr opísané inhibitory HIV-proteázy často obsahujú štyri alebo viac centier chiralít, rad peptidických väzieb a/alebo sú na uskutočňovanie ich syntézy potrebné činidlá citlivé na pôsobenie vzduchu (ako sú organokovové komplexy). To, že je možné zlúčeniny podľa vynálezu syntetizovať relatívne ľahko, predstavuje veľkú výhodu pri veľkovýrobnej produkcii týchto zlúčenín.

Všeobecne sa sulfónamidy obsahujúce tetrahydrofuránový kruh podľa vynálezu účelne získajú z α -aminokyselín a ich derivátov všeobecného vzorca (II)



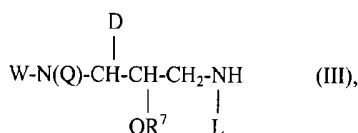
v ktorom W predstavuje atóm vodíka alebo skupinu P, P znamená vhodnú ochrannú skupinu aminovej funkčnej skupiny, Q predstavuje atóm vodíka, benzylovú skupinu alebo skupinu A-R¹-, Y znamená skupinu -C(O)OH, -C(O)H alebo -CH₂OH a zvyšky D a A-R¹- majú definované významy v definícii zlúčenín všeobecného vzorca (I). Symboly W a Q môžu takisto spolu s atómom dusíka, na ktorý sú naviazané, tvoriť heterocyklus. Príkladom takéhoto usporiadania je ftalimidový zvyšok. Vhodné ochranné skupiny aminovej funkčnej skupiny sú opísané v mnohých prácach, vrátane prác T.W. Greenea a P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 2. vydanie, John Wiley and Sons (1991); L.Fieser a M.Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); a L. Paquette (editor), Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995). Medzi príklady takýchto ochranných skupín aminovej funkčnej skupiny patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, *tert*-butoxykarbonylová skupina (Boc), benzyloxykarbonylová skupina (Cbz) alebo alyloxykarbonylová skupina (Alloc). Alternatívne môže byť amín chránený ako alkylderivát, ako je N,N-dibenzylderivát alebo tritylderivát. Tieto deriváty α -aminokyselín sú často komerčne dostupné alebo je ich možné s použitím známych postupov ľahko pripraviť z komerčne dostupných derivátov α -amino-kyselín. Aj keď vynález predpokladá aj použitie racemických zmesí týchto východiskových materiálov, je výhodné použiť jediný enantióm, výhodne v konfigurácii S.

S použitím známych postupov sa môže derivát α -aminokyseliny všeobecného vzorca P-N(Q)-CH(D)-COOH ľahko premeniť na derivát aminoketónu všeobecného vzorca P-N(Q)-CH(D)-CO-CH₂-X, v ktorom majú symboly P, Q a D významy definované v definícii zlúčenín všeobecného vzorca (II) a X predstavuje odstupujúcu skupinu, ktorá vhodne aktivuje atóm α -uhlíka (t. j. zvyšuje citlivosť metylénovej skupiny na nukleofilné napadnutie). Vhodné odstupujúce skupiny sú v odbore dobre známe a patria medzi ne skupiny tvoriace halogenidy, dialkylsulfóniové soli a sulfonáty, ako je metánsulfonát, trifluórmétánsulfonát alebo 4-toluénsulfonát. X môže tiež predstavovať hydroxylovú skupinu, ktorá sa in situ premení na odstupujúcu skupinu (napríklad reakciou s trialkyl- alebo triarylfosfinom v prítomnosti dialkylazodikarboxylátu). Spôsoby vytvorenia takýchto derivátov aminoketónov sú odborníkovi takisto dobre známe (pozri napríklad S. J. Fittkau, J. Prakt. Chem., 315, str.1037 (1973)). Okrem toho sú niektoré deriváty aminoketónov komerčne dostupné (napríklad od firmy Bachem Biosciences, Inc., Filadelfia, Pensylvánia).

Derivát aminoketónu sa môže potom redukovať na zodpovedajúci aminoalkohol všeobecného vzorca $P-N(Q)-CH(D)-CH(OH)-CH_2-X$, v ktorom majú symboly P, Q a D významy definované v definícii zlúčenín všeobecného vzorca (II) a X predstavuje odstupujúcu skupinu. Alternatívne sa môže derivát aminoketónu redukovať neskôr v priebehu syntetického postupu. Odborníkovi je známy rad postupov redukcie derivátov aminoketónov, ako sú deriváty aminoketónov všeobecného vzorca $P-N(Q)-CH(D)-CO-CH_2-X$ (G. J. Quallich a T. M. Woodall, *Tetrahedron Lett.*, 34, str. 785 (1993) a tam citované odkazy; a Larock, R. C. „Comprehensive Organic Transformations“, str. 527 - 547, VCH Publishers, Inc., 1989, a tam citované odkazy). Výhodným redukčným činidlom je natriumborohydrid. Redukčná reakcia sa typicky uskutočňuje pri teplote od asi $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ (výhodne od asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ do asi $20\text{ }^{\circ}\text{C}$) vo vhodnom rozpúšťadlovom systéme, ako je napríklad vodný alebo čistý tetrahydrofurán alebo nižší alkohol, ako je metanol alebo etanol. Aj keď vynález opisuje tak stereošpecifickú ako aj stereoselektívnu redukciu derivátu aminoketónu $P-N(Q)-CH(D)-CO-CH_2-X$, je výhodná stereoselektívna redukcia. Stereoselektívna redukcia sa môže uskutočňovať s použitím chirálnych činidiel známych v odbore alebo s použitím achirálného redukčného činidla na chirálnom substráte. Podľa vynálezu sa môže stereoselektívna redukcia účelne uskutočňovať napríklad s redukčnými podmienkami nepodporujúcimi tvorbu chelátov, keď je chirálne zavedenie novo vytvorenej hydroxylovej skupiny riadené stereochemiou skupiny D (t. j. ide o Felkin-Ahnovu adíciu hydridu). Výhodné sú najmä stereoselektívne redukcie, pri ktorých je výsledná hydroxylová skupina relatívne ku skupine D v konfigurácii syn. Zistilo sa, že pokiaľ je hydroxylová skupina v konfigurácii syn relatívne ku skupine D, výsledný sulfónamid je účinnnejším inhibítorom HIV-proteázy ako diastereomér anti.

Hydroxylová skupina aminoalkoholu môže byť prípadne chránená akoukoľvek známou ochrannou skupinou pre kyslík (ako je trialkylsilylová, benzylová, acetalová alebo alkyloxymetylová skupina) pri vzniku chráneného aminoalkoholu všeobecného vzorca $P-N(Q)-CH(D)-C(OR^7)-CH_2-X$, v ktorom symboly P, Q a D majú významy definované v definícii zlúčenín všeobecného vzorca (II), X predstavuje odstupujúcu skupinu, ako je definované, a R^7 predstavuje atóm vodíka alebo ľubovoľnú vhodnú ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny. Niektoré vhodné chrániace skupiny opísali T. W. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydanie, John Wiley and Sons (1991); L. Fieser a M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); a L. Paquette (editor), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

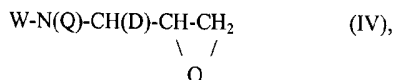
Aminoalkohol sa môže potom podrobiť reakcii s nukleofilným aminom, čím sa vytvorí medziprodukt všeobecného vzorca (III)



v ktorom majú symboly W, Q a D významy definované v definícii zlúčenín všeobecného vzorca (II), R^7 predstavuje atóm vodíka alebo ľubovoľnú vhodnú ochrannú skupinu hydroxylovej funkčnej skupiny a L znamená buď skupinu D' (ako je opísaná pre zlúčeniny všeobecného vzorca (I)), alebo atóm vodíka.

Alternatívne sa môže derivát aminokyseliny podrobiť reakcii s nukleofilnou nitrozlučeninou (napríklad nitrometanovým aniónom alebo jeho derivátom) a produkt sa môže potom redukovať v jednom alebo viacerých stupňoch na medziprodukt všeobecného vzorca (III).

Podľa vhodného postupu syntézy je možné uskutočniť súčasnú aktiváciu metylénovej skupiny a chránenie alkoholovej skupiny pomocou vytvorenia na dusíku chráneného aminoepoxidu z kyslíka a s ním susediacej metylénovej skupiny, čím sa získa medziprodukt všeobecného vzorca (IV)



v ktorom majú symboly W, Q a D definované významy v definícii zlúčenín všeobecného vzorca (II). Medzi vhodné rozpúšťadlové systémy na prípravu na dusíku chráneného aminoepoxidu patria etanol, metanol, izopropanol, tetrahydrofurán, dioxán, dimetylformamid a podobne (vrátane ich zmesí). Medzi vhodné zásady na vytváranie epoxidu patria hydroxidy alkalických kovov, *tert*-butoxid draselný, 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-én (DBU) a podobne. Výhodnou zásadou je hydroxid draselný.

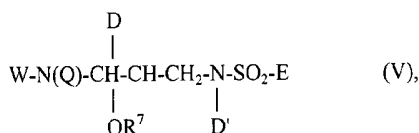
Alternatívne sa môže na dusíku chránený aminoepoxid pripraviť reakciou dianiónu (alkyltio)- alebo (fenylio)-octovej kyseliny s cyklickým N-karboxyanhydridom chránenej α -aminokyseliny (ako je Boc-Phe-NCA, k dispozícii od firmy Propeptide). Výhodným dianiónom octovej kyseliny je dianión (metylio)octovej kyseliny. Výsledný aminoketón sa potom môže redukovať (napríklad pomocou natriumborohydridu). Výsledný aminoalkohol sa môže ľahko premeniť na aminoepoxid kvarternizáciou (napríklad s použitím metyljodidu) s následným uzatvorením kruhu (napríklad s použitím natriumhydridu).

Reakcia na dusíku chráneného aminoepoxidu alebo iného vhodne aktivovaného medziproduktu s aminom sa uskutočňuje bez riedenia, t. j. bez prítomnosti rozpúšťadla, alebo v prítomnosti polárneho rozpúšťadla ako sú nižšie alkanoly, voda, dimetylformamid alebo dimetylsulfoxid. Reakcia sa môže účelne uskutočňovať pri teplote medzi asi $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, výhodne medzi asi $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Alternatívne môžeme reakciu uskutočňovať s prítomnosťou aktivačného činidla, ako je aktivovaný oxid hlinitý v inertnom rozpúšťadle, výhodne v éteri, ako je dietyléter, tetrahydrofurán, dioxán alebo *tert*-butylmetyléter, účelne pri teplote asi od laboratórnej teploty do asi $110\text{ }^{\circ}\text{C}$, ako opísali Posner a Rogers, *J. Am. Chem. Soc.*, 99, str. 8208 (1977). Medzi ďalšie aktivačné činidlá patria nižšie trialkylalumíniá, ako je trietylalumínium, alebo halogenidy dialkylalumíniá, ako je dietylalumíniumchlorid (Overman a Flippin, *Tetrahedron Letters*, str. 195 (1981)). Reakcia s použitím týchto aktivačných činidiel sa účelne uskutočňuje v inertných rozpúšťadlách, ako je dichlórmetán, 1,2-dichlórétán, toluén alebo acetonitril pri teplote medzi asi $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a asi $110\text{ }^{\circ}\text{C}$. Ďalšie spôsoby odstránenia odstupujúcich skupín alebo otvorenia epoxidov reakciou s aminmi alebo ich ekvivalentmi ako sú azidy alebo trimetylsilylkyanid (Gassman a Guggenheim, *J. Am. Chem. Soc.* 104, str. 5849 (1982)) sú známe a odborníkovi jasné.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov (II), (III) a (IV) a ich deriváty s chránenými funkčnými skupinami sú vhodné ako medziprodukty na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca (I). V prípadoch, keď L predstavuje skupinu D' , je možné zlúčeniny všeobecného vzorca (III) premeniť na zlúčeniny všeobecného vzorca (I) reakciou so zlúčeninami obsahujú-

cimi aktivovaný sulfonyl, čím sa získajú sulfónamidy, sulfonylmočoviny, tiokarbamáty a podobne. Spôsoby prípravy takýchto zlúčenín obsahujúcich aktivovaný sulfonyl sú odborníkovi dobre známe. Typicky sa na získanie sulfónamidov používajú sulfonylhalogenidy. Mnohé sulfonylhalogenidy sú komerčne dostupné. Ďalšie je možné ľahko získať s použitím bežných postupov syntézy (Gilbert, E. E. „Recent Developments in Preparative Sulfonation and Sulfation“, Synthesis 1969, 3 (1969) a odkazy v tejto práci citované, Hoffman, R. V. „M-Trifluorometylbenzenesulfonyl Chloride“, Org. Synth. Coll. Zväzok VII, John Wiley and Sons (1990), Hartman, G. D. a kol., „4- Substituted Thiophene - and Furan-2-sulfonamides as Topical Carbonic Anhydrase Inhibitors“, J. Med. Chem., 35, str. 3822 (1992) a odkazy v tejto práci citované). Sulfonylmočoviny sa obvykle získajú reakciou amínu so sulfurylchloridom alebo jeho vhodným ekvivalentom, ako je sulfuryl-bis-imidazol alebo sulfuryl-bis-N-metylimidazol. Tiokarbamáty sa typicky získajú reakciou alkoholu so sulfurylchloridom alebo jeho vhodným ekvivalentom, ako je sulfuryl-bis-imidazol alebo sulfuryl-bis-N-metylimidazol.

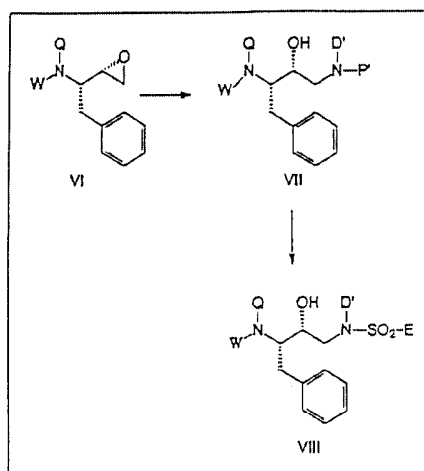
V prípade zlúčenín všeobecného vzorca (III), v ktorom L znamená atóm vodíka, sa môže premena výsledného primárneho amínu na sekundárny amín uskutočňovať známymi spôsobmi. Medzi tieto spôsoby patria reakcie s alkylhalogenidmi alebo alkylsulfonátmi, alebo redukcia s aldehydmi alebo karboxylovými kyselinami alebo ich aktivovanými derivátmi, s použitím napríklad katalytickej hydrogenácie alebo natriumkyanborohydridu (Borch a kol., J. Am. Chem. Soc., 93, str. 2897 (1971)). Alternatívne môže byť primárny amín acylovaný s nasledujúcou redukciou boranom alebo iným vhodným redukčným činidlom, napríklad ako opisali Cushman a kol., J. Org. Chem., 56, str. 4161 (1991). Tento spôsob je vhodný najmä pre zlúčeniny všeobecného vzorca (III), v ktorom W predstavuje ochrannú skupinu, ako je *tert*-butoxykarbonylová skupina (Boc) alebo benzyloxykarbonylová skupina (Cbz) a Q znamená atóm vodíka alebo v ktorom obidva symboly W a Q predstavujú vždy benzylovú skupinu.



Pokiaľ symboly W a Q konkrétnej zlúčeniny všeobecného vzorca (V) predstavujú odštiepitelné ochranné skupiny, získa sa výhodne odštiepením ktorejkoľvek tejto skupiny alebo obidvoch týchto skupín a následnou reakciou výsledného amínu s príslušným aktivačným činidlom iná zlúčenina všeobecného vzorca (V). Napríklad reakciou s aktivovaným karboxylátom, ako sú acylhalogenidy (napríklad fluoridy kyselín, chloridy kyselín a bromidy kyselín), aktivovaným esterom, ako sú 2- alebo 4-nitrofenylestery, halogénarylestery (napríklad pentafluórfenylester alebo pentachlórfenylester) alebo 1-hydroxysukcinimidester, karbodiimidovou aktivovanou zlúčeninou alebo anhydridom, ako sú symetrické anhydridy (napríklad izobutylanhydrid), alebo zmesové anhydridy kyseliny uhličitej a kyseliny fosforečnej alebo kyseliny uhličitej a kyseliny fosfinovej sa získa zodpovedajúci amid. Močoviny sa môžu získať reakciou s izokyanátmi alebo aminmi s prítomnosťou bis-aktivovaných derivátov kyseliny uhličitej, ako je fosgén alebo karbonyldiimidazol (CDI). Karbamáty sa môžu získať reakciou s chlórkarbonátmi, s karbonátmi esterifikovanými odstupujúcimi skupinami, ako je 1-hydroxybenzotriazolová

skupina (HOBt) alebo 1-hydroxysukcinimidová skupina (HOSu) alebo so 4-nitrofenolom, alebo s alkoholmi s prítomnosťou bis-aktivovaných derivátov kyseliny uhličitej, ako je fosgén alebo jeho syntetické ekvivalenty vrátane difosgénu a trifosgénu, alebo karbonyldiimidazol. Príkladom takéhoto karbonátu je N-sukcinimidyl-(3S)-tetrahydrofuran-3-yl-karbonát. Je zrejme, že z dôvodov uľahčenia konkrétnych reakcií môže byť potrebné chránenie jednej alebo viacerých potenciálne reaktívnych skupín s tým, že potom nasleduje odstránenie chrániacich skupín. Takéto modifikácie opísaných reakčných schém sú v odbore známe.

Syntetická schéma vhodná na prípravu výhodných intermediárnych sulfónamidov všeobecného vzorca (VIII) je znázornená nižšie, pričom v zlúčeninách všeobecných vzorcov (VI), (VII) a (VIII) majú symboly W a Q významy definované v definícii zlúčenín všeobecného vzorca (II), symboly D' a E majú významy definované v definícii zlúčenín všeobecného vzorca (I) a P' predstavuje atóm vodíka alebo ochrannú skupinu aminovej funkčnej skupiny:



Zlúčeniny všeobecného vzorca (VIII) sa môžu výhodne syntetizovať z ľahko dostupných východiskových materiálov, ako je epoxid všeobecného vzorca (VI) (pozri D. P. Getman, J. Med. Chem., 36 str. 288 (1993) a B. E. Evans a kol., J. Org. Chem., 50, str. 4615 (1985)). Každý z krokov uvedeného spôsobu syntézy sa môže uskutočňovať ako je všeobecne opísané.

Pre odborníka je zrejme, že uvedené schémy syntézy nemajú obsahovať vyčerpávajúci zoznam všetkých spôsobov, ktorými sa môžu syntetizovať zlúčeniny opísané a nárokované v tejto prihláške vynálezu. Ďalšie spôsoby sú odborníkovi zrejme. Okrem toho sa môžu rôzne opísané syntetické stupne uskutočňovať na získanie požadovaných zlúčenín v inom poradí alebo slede.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu modifikovať pripojením príslušných funkčných skupín na rozšírenie selektívnych biologických vlastností. Takéto modifikácie sú v odbore známe a patria medzi ne modifikácie zvyšujúce biologické prenikanie do daného biologického kompartmentu (napríklad krvi, lymfatického systému, centrálného nervového systému), zvyšujúce dostupnosť pri orálnom podaní, zvyšujúce rozpustnosť a tým umožňujúce injekčné podanie, meniace metabolizmus a meniace rýchlosť vylučovania.

Nové zlúčeniny podľa vynálezu sú výbornými ligandmi aspartyl-proteáz, najmä HIV-1-proteázy a HIV-2-proteázy. V súlade s tým sú tieto zlúčeniny schopné zamerať sa na procesy neskoršieho štádia replikácie HIV, t. j. úpravu (processing) vírusových polyproteínov proteázami kódovanými HIV, a inhibovať tieto procesy. Zlúčeniny in-

hibujú proteolytickú úpravu vírusových polyproteínových prekursorov pomocou inhibície aspartyl-proteázy. Nakoľko je aspartyl-proteáza nevyhnutná na vytváranie maturovaných viriónov, blokuje inhibícia tejto úpravy účinne šírenie vírusov pomocou inhibície vytvárania infekčných viriónov, najmä z chronicky infikovaných buniek. Zlúčeniny podľa vynálezu výhodne inhibujú schopnosť vírusu HIV-1 infikovať nesmrteľné (imortalizované) ľudské T-bunky rádovo počas dní, ako sa stanoví testom s extracelulárnym antigénom p24 - špecifickým markerom vírusovej replikácie. Ďalšie antivírusové testy potvrdili účinnosť týchto zlúčenín.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu použiť bežným spôsobom pri liečení infekcií vírusmi ako sú HIV a HTLV, v ktorých životnom cykle závisia nevyhnutné procesy od aspartyl-proteázy. Spôsoby tohto liečenia, používané dávky a podmienky týchto spôsobov môže odborník vybrať z dostupných spôsobov a techník. Napríklad je možné zlúčeninu podľa vynálezu pre podanie pacientovi infikovanému vírusom farmaceuticky prijateľným spôsobom a v množstve účinnom na zníženie prudkosti vírusovej infekcie alebo na zmiernenie patologických účinkov súvisiacich s infekciou HIV alebo imunodeficienciou, ako sú oportúnne infekcie alebo rôzne rakoviny, kombinovať s farmaceuticky prijateľnou nosnou alebo pomocnou látkou.

Alternatívne sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu použiť v profylaktických prostriedkoch a spôsoboch na ochranu jednotlivcov proti vírusovej infekcii v priebehu konkrétnej udalosti, ako je narodenie dieťaťa, alebo počas dlhšieho času. V týchto profylaktických prostriedkoch sa môžu zlúčeniny použiť buď samotné, alebo spoločne s ďalšími antiretrovírusovými činidlami na rozšírenie účinnosti všetkých týchto činidiel. Takto môžu byť nové inhibítory proteáz podľa vynálezu podávané ako činidlá na liečenie alebo prevenciu infekcie HIV u cicavca.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), najmä tie z nich, ktoré majú molekulovú hmotnosť nižšiu ako asi 700 g/mol, môžu byť po orálnom podaní ľahko vstrebávané do krvného riečiska cicavcov. Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ktoré majú molekulovú hmotnosť nižšiu ako asi 600 g/mol a rozpustnosť vo vode vyššiu alebo rovnajúcu sa 0,1 mg/ml s najlepšou pravdepodobnosťou majú vysokú a zodpovedajúcu orálnu dostupnosť. Táto prekvapujúco dobrá orálna dostupnosť spôsobuje, že tieto zlúčeniny sú výbornými činidlami pre režimy liečenia a prevencie infekcie HIV využívajúcej orálne podanie.

Okrem toho, že sú biologicky dostupné pri orálnom podaní, majú zlúčeniny podľa vynálezu takisto veľmi dobrý terapeutický index (ktorý je meradlom toxicity proti antivírusovému účinku). V súlade s tým sú zlúčeniny podľa vynálezu účinné pri nižších dávkach ako mnohé skôr opísané bežné antiretrovírusové činidlá a nedochádza pri nich k mnohým vážnym toxickým účinkom, ktoré sú spojené s týmito liečivami. Skutočnosť, že tieto zlúčeniny môžu byť potenciálne podávané v dávkach výrazne prevyšujúcich ich účinné antivírusové hladiny, je výhodná v tom, že tak sa môže spomaľovať možnosť vytvárania rezistentných variantov alebo tejto možnosti zabrániť.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu podávať zdravému jedincovi alebo pacientovi infikovanému HIV buď ako jediné činidlo, alebo v kombinácii s ďalšími antivírusovými činidlami, ktoré narušujú replikačný cyklus HIV. Pri podaní zlúčenín podľa vynálezu s ďalšími antivírusovými činidlami, ktoré sa zameriavajú na iné procesy v životnom cykle vírusov je terapeutický účinok týchto zlúčenín zosilňovaný. Spoločne podávaným antivírusovým činidlom môže byť napríklad činidlo, ktoré sa zameriava na včasný proces v životnom cykle vírusu, ako je prienik do buniek, reverzná

transkripcia a integrácia vírusovej DNA do bunkovej DNA. Medzi činidlá pôsobiace proti HIV, ktoré sa zameriavajú na tieto včasné procesy v životnom cykle, patria didanozín (ddI), dideoxycytidín (ddC), d4T, zidovudín (AZT), 3TC, 935U83, 1592U89, 524W91, polysulfátované polysacharidy, sT4 (rozpuštný CD4), ganciclovír, fosfonoformiát trisodný, eflovnitín, ribavirín, acyclovír, α -interferón a trimetrexat. Okrem toho sa môžu na zosilnenie účinku zlúčenín podľa vynálezu použiť nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, ako je TIBO, delavirdín (U90) alebo nevirapín, ako aj inhibítory rozbaľovania vírusu (viral uncoating inhibitors), inhibítory transaktivačných proteínov, ako je tat alebo rev, alebo inhibítory vírusovej integrázy.

Kombinačné terapie podľa vynálezu majú aditívny alebo synergický účinok pri inhibícii replikácie HIV, nakoľko každé z činidiel ako zložiek kombinácie pôsobí v inom okamihu replikácie HIV. Použitie takýchto kombináčnych terapií môže takisto výhodne znižovať dávku daného bežného antiretrovírusového činidla, ktorá by bola potrebná na dosiahnutie požadovaného terapeutického alebo profylaktického účinku, v porovnaní so situáciou, kedy je toto činidlo podávané samotné (formou monoterapie). Tieto kombinácie môžu znižovať alebo odstraňovať vedľajšie účinky bežných terapií používajúcich jediné antiretrovírusové činidlo, bez toho aby dochádzalo ku vzájomnému narušovaniu antiretrovírusovej účinnosti týchto činidiel. Tieto kombinácie znižujú možnosť vzniku rezistencie na terapiu používajúcu jediné činidlo, pričom minimalizujú ľubovoľnú súvisiacu toxicitu. Kombinácie takisto môžu zvyšovať účinnosť bežných činidiel, bez toho aby zvyšovali súvisiacu toxicitu. Zistilo sa, že zlúčeniny podľa vynálezu pôsobia v kombinácii s inými činidlami proti HIV aditívne alebo synergicky pri prevencii replikácie HIV v ľudských T-bunkách. Medzi výhodné kombinácie terapie patrí podanie zlúčeniny podľa vynálezu s AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC, 935U83, 1592U89, 524W91 alebo ich kombináciami.

Alternatívne sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu na zvýšenie účinku terapie alebo profylaxie proti rôznym vírusovým mutantám alebo členom kvázidruhov HIV podávať tiež spoločne s ďalšími inhibítormi HIV-proteázy, ako je saquinavír (Ro 31-8959, Roche), MK 639 (Merck), ABT 538 (A-80538, Abbott), AG 1343 (Agouron), XM 412 (DuPont Merck), XM 450 (DuPont Merck), BMS 186318 (Bristol-Meyers Squibb) a CPG 53,437 (Ciba Geigy) alebo profarmakami týchto alebo podobných zlúčenín.

Výhodné je podávanie zlúčenín podľa vynálezu ako jediných činidiel alebo v kombinácii s inhibítormi retrovírusovej reverznej transkriptázy, ako sú nukleozidové deriváty, alebo inými inhibítormi HIV-aspartyl-proteázy, vrátane kombinácií obsahujúcich 3 - 5 činidiel. Podanie zlúčenín podľa vynálezu spoločne s inhibítormi retrovírusovej reverznej transkriptázy alebo inhibítormi HIV-aspartyl-proteázy môže mať podstatný aditívny alebo synergický účinok, čím sa vykonáva prevencia, podstatné zníženie alebo úplná eliminácia replikácie alebo infekcie vírusu alebo tak replikácie ako infekcie vírusu, a s nimi spojených symptómov. Okrem toho vzhľadom na to, že vírusy sú schopné vyvinúť rezistenciu proti určitým inhibítormi aspartyl-proteázy veľmi rýchlo, môže podanie kombinácie činidiel pomôcť spomaliť vývoj rezistentných vírusov v porovnaní s podaním jedného činidla samotného.

Zlúčeniny podľa vynálezu sa môžu na prevenciu alebo potlačenie infekcií a ochorení spojených s infekciami HIV, ako je AIDS, ARC a rakoviny súvisiace s HIV, podávať v kombinácii s imunomodulátormi a imunostimulátormi (ako je napríklad bropirimín, protilátka proti ľudskému α -interferónu, IL-2, GM-CSF, interferón α , dietylditiokar-

bamát, tumorový nekrotický faktor (tumor necrosis factor), naltrexón, tuscarazol a rEPO) a antibiotiká (napríklad pentamidín-izetiorát).

Pokiaľ sú zlúčeniny podľa vynálezu podávané v kombinovaných terapiách s ďalšími činidlami, môžu byť pacientovi podávané postupne alebo súčasne. Alternatívne môžu farmaceutické prostriedky podľa vynálezu obsahovať kombináciu inhibítora aspartyl-proteázy podľa vynálezu a jedného alebo viacerých iných terapeutických alebo profylaktických činidiel.

Aj keď sa vynález zameriava na použitie tu opísaných zlúčenín na prevenciu a liečenie infekcií HIV, môžu sa zlúčeniny podľa vynálezu použiť ako inhibičné činidlá pre iné vírusy, v ktorých sú nevyhnutné procesy v ich životnom cykle závislé od podobných aspartyl-proteáz. Medzi tieto vírusy patria iné retrovírusy spôsobujúce ochorenia podobné AIDS, ako sú vírusy opičej imunodeficiencie (simian immunodeficiency viruses), HTLV-I a HTLV-II. Okrem toho sa môžu zlúčeniny podľa vynálezu použiť tiež na inhibíciu iných aspartyl-proteáz, najmä iných aspartyl-proteáz človeka, vrátane renin- a aspartyl-proteáz, ktoré uskutočňujú úpravy prekursorov endotelínu.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu obsahujú ľubovoľnú zlúčeninu podľa vynálezu alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, spolu s ľubovoľným farmaceuticky prijateľným nosičom, pomocnou látkou alebo riedidlom. Medzi farmaceuticky prijateľné nosiče, pomocné látky a riedidlá, ktoré je možné použiť vo farmaceutických prostriedkoch podľa vynálezu patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, iónomeniče, oxid hlinitý, stearát hlinitý, lecitin, sebaemulgujúce systémy dodávania liečiv (SEDDS, self-emulsifying drug delivery systems), ako je α -tokoferol-polyetylén glykol (1000)-sukcinát alebo iné podobné polymérne základné hmoty pre dodávanie liečiv, sérové proteíny ako je albumín ľudského séra, látky pôsobiace ako pufre, ako sú fosfáty, glycin, kyselina sorbová, sorbát draselný, zmesi parciálnych esterov glycerolu s nasýtenými rastlinnými masťnými kyselinami, voda, soli alebo elektrolyty, ako je protamín-sulfát, hydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, soli zinku, koloidný silikagél, magnézium-trisilikát, polyvinylpyrrolidón, látky na báze celulózy, polyetylén glykol, natrium-karboxymetylcelulóza, polyakryláty, vosky, blokové polyméry polyetylenu a polyoxypropylenu, polyetylén glykol a vosk z ovčej vlny. Na zvýšenie účinnosti aplikácie zlúčenín všeobecného vzorca (I) sa môžu tiež výhodne použiť cyklodextríny, ako je α -, β - a γ -cyclodextrín, alebo ich chemicky modifikované deriváty, ako sú hydroxyalkyl-cyclodextríny, vrátane 2- a 3-hydroxypropyl- β -cyclodextrínov, alebo ich iné solubilizované deriváty.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu podávať orálne, parenterálne, pomocou inhalačného spreja, miestne, rektálne, nazálne, bukové, vaginálne alebo pomocou implantovaného zásobníka. Výhodné je orálne podanie alebo injekčné podanie. Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu obsahovať ľubovoľné bežné netoxické farmaceuticky prijateľné nosiče, pomocné látky alebo riedidlá. V niektorých prípadoch sa môže pomocou farmaceuticky prijateľných kyselín, zásad alebo pufrov, na zvýšenie stability formulovanej zlúčeniny alebo jej aplikácie formy, upraviť hodnota pH prostriedku. Termín „parenterálne“, ako je tu používaný, zahŕňa subkutánne, intrakutánne, intravenózne, intramuskulárne, intraartikulárne, intrasynoviálne, intrasternálne, intratekálne, intralézne a intrakraniálne injekcie alebo infúzne techniky.

Farmaceutické prostriedky môžu byť vo forme sterilného injekčného prípravku, napríklad ako sterilná injek-

vatelná vodná alebo olejovitá suspenzia. Túto suspenziu je možné pripraviť pomocou postupov známych v odbore s použitím vhodných dispergačných činidiel alebo zmáčadiel (ako je napríklad Tween 80) a suspenzačných činidiel. Sterilným injekčným prípravkom môže byť tiež sterilný injekčateľný roztok alebo suspenzia v netoxickom parenterálne prijateľnom riedidle alebo rozpúšťadle, napríklad roztok v 1,3-butándiole. Medzi prijateľné riedidlá a rozpúšťadlá, ktoré sa môžu použiť, patria manitol, voda, Ringerov roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Okrem toho sa ako rozpúšťadlové alebo suspendujúce prostredie bežne používajú sterilné nevysychavé oleje. Na tento účel je možné použiť akýkoľvek nedráždivý nevysychavý olej vrátane syntetických mono- alebo diglyceridov. Na výrobu injekčateľných prípravkov sú vhodné masťné kyseliny, ako je kyselina olejová a jej glyceridové deriváty, ako aj prírodné farmaceuticky prijateľné oleje, ako je olivový olej alebo ricínový olej, najmä v ich polyoxyetylovaných formách. Tieto olejové roztoky alebo suspenzie môžu tiež obsahovať ako riedidlo alebo dispergátor alkohol s dlhým reťazcom, ako Ph. helv alebo podobný alkohol.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu orálne podávať v ľubovoľných orálne prijateľných dávkovacích formách medzi ktoré patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, kapsuly, tablety a vodné suspenzie a roztoky. V prípade tabliet na orálne použitie patria medzi nosiče, ktoré sa bežne používajú, laktóza a kukuričný škrob. Typicky sa pridávajú aj klzné látky (lubrikačné činidlá), ako je stearát horečnatý. Na orálne podanie vo forme kapsúl patria medzi vhodné riedidlá laktóza a sušený kukuričný škrob. Ak sú orálne podávané vodné suspenzie, kombinuje sa účinná látka s emulgačnými a suspendujúcimi činidlami. Pokiaľ je to žiaduce, je možné pridať niektoré sladidlá a/alebo činidlá upravujúce chuť a/alebo farbiť.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu tiež podávať vo forme čapíkov na rektálne podanie. Prostriedky sa môžu pripraviť zmiešaním zlúčeniny podľa vynálezu s vhodnou nedráždivou nosnou látkou, ktorá je pevná pri teplote miestnosti, ale kvapalná pri teplote rektu, a teda sa v rekte rozpustí a uvoľní sa z nej účinné zložky. Medzi takéto materiály patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, kakaové maslo, včelí vosk a polyetylén glykoly.

Miestna aplikácia farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu je najmä vhodná, pokiaľ potrebné ošetrenie zahŕňa oblasti alebo orgány, ktoré sú miestnej aplikácii ľahko prístupné. Na miestnu aplikáciu na kožu je vhodný farmaceutický prostriedok formulovať ako vhodnú masť obsahujúcu účinné látky suspendované alebo rozpustené v nosiči. Medzi nosiče na miestne podanie zlúčenín podľa vynálezu patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, minerálne oleje, petrolej, albolen, propylén glykol, kopolymér polyoxyetylén-polyoxypropylén, emulgujúci vosk a voda. Alternatívne môže byť farmaceutický prostriedok formulovaný ako vhodný lotión alebo krém obsahujúci účinnú látku suspendovanú alebo rozpustenú v nosiči. Medzi vhodné nosiče patria, bez toho aby išlo o vyčerpávajúce vymenovanie, minerálne oleje, sorbitan-monostearát, polysorbát 60, vosky na báze cetylsterov, cetylarylalkohol, 2-oktyldekanol, benzylalkohol a voda. Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu miestne aplikovať na spodnú časť intestinálneho traktu pomocou rektálnych čapíkov alebo vo vhodných klystiroch. Vynález zahŕňa tiež miestne transdermálne náplaste.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu podávať formou nazálneho aerosólu alebo inhalácie. Takéto prostriedky sa pripravujú známymi spôsobmi na vytváranie

farmaceutických prostriedkov, a môžu sa pripraviť ako roztoky vo fyziologickom roztoku, s použitím benzylalkoholu alebo iných vhodných konzervačných prísad, látok podporujúcich vstrebávanie na zvýšenie biologickej dostupnosti, fluorovaných uhlíkovodíkov, a/alebo iných v odbore známych solubilizátorov alebo dispergátorov.

Pri prevencii a liečení vírusových infekcií, vrátane infekcie HIV, sú vhodné dávky účinnej zlúčeniny medzi asi 0,01 a asi 100 mg/kg telesnej hmotnosti a deň, výhodne medzi asi 0,5 a asi 75 mg/kg telesnej hmotnosti a deň. Typicky sa farmaceutické prostriedky podľa vynálezu podávajú približne raz až asi päťkrát denne, alebo alternatívne ako kontinuálne infúzie. Takéto podanie sa môže použiť pri chronickej alebo akútnej terapii. Množstvo účinnej látky, ktorá môže byť v kombinácii s nosičmi, na vytvorenie jednej dávkovacej formy sa odlišuje v závislosti od ošetrovaného hostiteľa a konkrétneho spôsobu podania. Typický prípravok obsahuje od asi 5 % do asi 95 % účinnej zlúčeniny (hmotnosť/hmotnosť). Prípravky výhodne obsahujú od asi 20 % do asi 80 % účinnej zlúčeniny.

Po zlepšení stavu pacienta môže byť, pokiaľ je to potrebné, podávaná udržiavacia dávka zlúčeniny, prostriedku alebo kombinácie podľa vynálezu. Následne môže byť dávka alebo frekvencia podávania, alebo dávka aj frekvencia, znižovaná ako funkcia symptómov na úroveň, pri ktorej je zachovávaný zlepšený stav pacienta, a potom ako sa symptómy zmiernia na požadovanú úroveň, môže sa liečba ukončiť. Pacienti však môžu potrebovať periodické liečenie na dlhodobom základe pri akomkoľvek opakovaní symptómov ochorenia.

Odborníkovi je zjavné, že môžu byť potrebné nižšie alebo vyššie dávky ako sú uvedené. Špecifické dávky a režimy liečenia konkrétneho pacienta závisia od radu faktorov, vrátane účinnosti danej použitej zlúčeniny, veku, telesnej hmotnosti, celkového zdravotného stavu, pohlavia, stravy, času podania, rýchlosti exkrécie, kombinácie liekov, závažnosti a priebehu infekcie, pacientovej dispozície k infekcii a úsudku ošetrojúceho lekára.

Zlúčeniny podľa vynálezu sú tiež použiteľné ako komerčné činidlá, ktoré sa účinne viažu na aspartyl-proteázy, najmä HIV-aspartyl-proteázu. Ako komerčné činidlá môžu byť zlúčeniny podľa vynálezu a ich deriváty použité na blokovanie proteolýzy cieľového peptidu alebo je z nich možné vytvoriť také deriváty, ktoré sa viažu na stabilné živice ako naviazaný substrát na použitie pre afinitnú chromatografiu. Zlúčeninu všeobecného vzorca (I) je možné napríklad naviazať na afinitnú kolónu pre purifikáciu rekombinantne pripravenej HIV-proteázy.

Derivatizácia zlúčenín podľa vynálezu na vytvorenie živíc pre afinitnú chromatografiu je dobre známa a spadá do znalostí odborníka, takisto ako spôsoby používané pre purifikáciu proteáz s použitím týchto živíc. Tieto a ďalšie použitia, ktoré charakterizujú komerčné inhibitory aspartyl-proteázy, sú odborníkovi zjavné (pozri Rittenhouse, J. a kol., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 171, str. 60 (1990) a Heimbach, J. C. a kol., *tamtiež*, 164, str. 955 (1989)).

Na úplnejšie pochopenie vynálezu sú ďalej uvedené príklady uskutočnenia vynálezu. Tieto príklady sú uvedené iba na ilustráciu a v žiadnom smere neobmedzujú rozsah vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Všeobecné materiály a metódy

Chromatografia na tenkej vrstve (TLC) sa uskutočňuje s použitím silikagelových dosiek E. Merck silica gel 60 F₂₅₄

plates hrúbky 0,25 mm, pričom sa ako elučné činidlo použije uvedený rozpúšťadlový systém. Detekcia zlúčenín sa uskutočňuje tak, že sa dosky ošetrí príslušným vizualizačným činidlom, ako je 10 % roztok kyseliny fosfomolybdénovej v etanole alebo 0,1 % roztok ninhydrínu v etanole, s následným zohriatím, a/alebo tak, že sa dosky v prípade, ak je to vhodné, vystavia účinkom ultrafialového svetla alebo jódových pár. Chromatografia na silnej vrstve silikagelu sa uskutočňuje takisto s použitím dosiek E. Merck 60 F₂₅₄ plates („prep plates“) s hrúbkou 0,5, 1,0 alebo 2,0 mm. Po vyvolaní dosky sa pás silikagelu obsahujúci požadovanú zlúčeninu izoluje a eluuje príslušným rozpúšťadlom. Analytická vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (HPLC) sa uskutočňuje s použitím kolóny C₁₈-silikagelu s obrátenými fázami Water's Delta Pak, 5 μm silikagelu, s rozmermi 3,9 mm (vnútorný priemer) x 15 cm (výška) s rýchlosťou prietoku 1,5 ml/min. pomocou nasledujúcej schémy:

Mobilná fáza:

A = 0,1 % kyselina trifluóroctová vo vode,

B = 0,1 % kyselina trifluóroctová v acetonitrile

Gradient: v čase 0 min.: 95 % A, 5 % B,
v čase 20 min.: 0 % A, 100 % B,
v čase 22,5 min.: 0 % A, 100 % B.

Preparatívna vysokoúčinná kvapalinová chromatografia (HPLC) sa uskutočňuje takisto s použitím kolóny C₁₈ s obrátenými fázami. Retenčné časy pri uskutočňovaní vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie sa zaznamenávajú v minútach. Spektrálne dáta NMR sa stanovujú s použitím prístroja Bruker AMX500 vybaveného reverznou sondou alebo sondou QNP, pri frekvencii 500 MHz, a toto stanovenie sa uskutočňuje v uvedenom rozpúšťadle.

Meranie inhibičných konštánt každej zo zlúčenín proti HIV-1-proteáze sa uskutočňuje v zásade s použitím spôsobu, ktorý opisali M. W. Pennington a kol., *Peptides* 1990, Gimet, E. a D. Andrew (editori), *Escom, Leiden, Holandsko* (1990).

Pri zlúčeninách všeobecného vzorca (I) sa v niekoľkých virologických testoch zisťuje ich antivírusová účinnosť. V prvom teste sa zlúčeniny vo forme roztoku v dimetylsulfide pridávajú k testovacej bunkovej kultúre buniek CCRM-CEM, kmeňa ľudských lymfomatičných T-buniek CD4⁺, predtým akútne infikované HIV_{IIIb} s použitím štandardných postupov (pozri Meek, T. D. a kol., „Inhibition of HIV-1 protease in infected T-lymphocytes by synthetic peptide analogues“, *Nature*, 343, str. 90 (1990)). Výhodné sú tie zlúčeniny, ktoré sú schopné inhibovať 90 % vírusovej infekčnosti v koncentrácii 1 μM alebo nižšej. Ešte výhodnejšie sú zlúčeniny, ktoré sú schopné inhibovať 90 % vírusovej infekčnosti v koncentrácii 100 nM alebo nižšej.

Účinok zlúčenín na inhibíciu replikácie vírusu sa meria stanovením koncentrácie extracelulárneho antigénu HIV p24 s použitím komerčného enzýmového imunologického testu (získaného od firmy Coulter Corporation, Hialeah, FL).

V závislosti od typu buniek a od toho, aké hodnoty sa majú získať, je možné na stanovenie antivírusovej účinnosti použiť tiež hodnotenie vytvárania bunkových celkov, aktivity reverznej transkriptázy (RT) alebo cytopatických účinkov, ako sa stanoví metódou používajúcou príjem farbiva (pozri H. Mitsuya a S. Broder, „Inhibition of the in vitro infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus (HTLV-III-LAV) by 2',3'-dideoxynucleosides“, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, zväzok 83, str. 1911 - 1915 (1986)).

Účinok zlúčenín všeobecného vzorca (I) na klinické izoláty iných kmeňov HIV-1 sa stanoví pomocou získania nízko-pasážovaného vírusu z pacientov infikovaných HIV a testovaním účinku inhibítorov pri prevencii infekcie vírusu HIV v čerstvo pripravených ľudských periférnych krvných mononukleárných bunkách (PBMCS).

Nakoľko sú zlúčeniny všeobecného vzorca (I) schopné inhibovať replikáciu vírusu HIV v ľudských T-bunkách a navyše ich je možné podávať orálne cicavcom, môžu sa evidentne klinicky využiť na liečenie infekcie HIV. Tieto testy predpokladajú schopnosť zlúčenín inhibovať HIV-proteázu in vivo.

Príklad 1

Syntéza zlúčeniny 35

A. Zlúčenina všeobecného vzorca (VII), v ktorom $D' = \text{izobutyl}$, $W = \text{terc-butoxykarbonyl}$, $Q = H$, $P' = H$

K roztoku 4,1 g epoxidu všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *terc*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka, v 30 ml etanolu sa pridá 22,4 ml izobutylamínu a zmes sa zahrieva do varu pod spätným chladičom počas 1 hodiny. Potom sa zmes zahusť, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve vo forme bielej pevnej látky, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

NMR (deuteriochloroform), hodnoty δ : 0,91 (d, 3H), 0,93 (d, 3H), 1,37 (s, 9H), 1,68 (široký s, 2H), 2,40 (d, 2H), 2,68 (d, 2H), 2,87 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 3,46 (dd, 1H), 3,75 (široký s, 1H), 3,80 (široký s, 1H), 4,69 (d, 1H), 7,19 - 7,32 (m, 4H)

B. Zlúčenina 32

K roztoku 391 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 1A v zmesi dichlórmetánu a nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného v pomere 4 : 1 sa pri laboratórnej teplote v atmosfére dusíka postupne pridá 271 mg 4-fluórbenzénsulfonfylchloridu a 117 mg hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa mieša počas 14 hodín, zriedi sa dichlórmetánom, premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, potom sa vysuší nad síranom horečnatým, sfiltruje a zahusť vo vákuu. Zvyšok sa vyčistí pomocou nízkotlakaie chromatografie na silikagéli s použitím 5 % dietyléteru v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 420 mg zlúčeniny uvedenej v názve ako bielo sfarbenej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,20$ (elučné činidlo: 5 % dietyléter v dichlórmetáne)

HPLC: retenčný čas = 17,41 min

(1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. Zlúčenina všeobecného vzorca (VIII), v ktorom $W = H$, $Q = H$, $D' = \text{izobutyl}$ a $E = 4\text{-fluórphenyl}$, vo forme hydrochloridu

Na roztok 398 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 1B v etylacetáte sa pri teplote $-20^\circ C$ pôsobí plynným chlorovodíkom. Chlorovodík sa zmesou prebubláva počas 20 minút, počas tohto času sa teplota nechá zvýšiť na $20^\circ C$. Zmes sa potom prebubláva počas 15 minút, dusík a rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, čím sa získa 347 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,82$ (elučné činidlo: zmes hydroxidu amónneho, metanolu a dichlórmetánu v pomere 5 : 10 : 85)

(1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

D. Zlúčenina 35

K roztoku 118 mg N-sukcinimidyl-(S)-3-tetrahydrofuranylkarbonátu (THF-OSu) a 133 mg N,N-diizopropyletylamínu v dichlórmetáne sa pri laboratórnej teplote v atmosfére dusíka pridá 111 mg výslednej zlúčeniny z príkla-

du 1C v dichlórmetáne. Zmes sa mieša počas 14 hodín, zriedi sa dichlórmetánom, premyje sa nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a nasýteným roztokom chloridu sodného, potom sa vysuší nad síranom horečnatým, sfiltruje a zahusť vo vákuu. Zvyšok sa podrobí preparatívnej chromatografii na tenkej vrstve silikagéli s použitím 5 % metanolu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 98,8 mg zlúčeniny uvedenej v názve ako bielo sfarbenej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,48$ (elučné činidlo: 5 % metanol v dichlórmetáne)

HPLC: retenčný čas = 15,18 min.

(1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 2

Syntéza zlúčeniny 101

A. Zlúčenina všeobecného vzorca (VII), v ktorom $W = \text{terc-butoxykarbonyl}$, $Q = H$, $D' = \text{izobutyl}$, $P' = H$

Roztokom 1,7 mmól zlúčeniny všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *terc*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka, v 20 ml etanolu sa pri laboratórnej teplote počas 30 minút nechá prebublávať plynný metylamin. Roztok sa mieša cez noc a potom sa zahusť pri zníženom tlaku, čím sa získa 0,47 g zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,19$ (elučné činidlo: zmes hydroxidu amónneho, metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 10 : 90)

(1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

B. Zlúčenina 128

K roztoku 0,15 g (0,51 mmól) produktu z príkladu 2A v 6 ml dichlórmetánu sa pridajú 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, potom sa pridá 90 mg (1,0 mmól) pevného hydrogenuhličitanu sodného a potom 0,24 g (1,02 mmól) acetamidobenzénsulfonfylchloridu. Zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Organické látky sa extrahujú 100 ml dichlórmetánu, tento extrakt sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým, zahusť pri zníženom tlaku a potom sa vyčistí pomocou strednotlakaie chromatografie na silikagéli s použitím gradientového systému, ktorý tvorí dichlórmetán, potom zmes etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 5 : 95, a potom zmes etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 10 : 90. Získa sa 244 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielo sfarbenej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,13$ (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

HPLC: retenčný čas = 13,47 min

(1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. Zlúčenina 101

Zlúčenina sa pripraví z výslednej zlúčeniny z príkladu 2B pôsobením plynného chlorovodíka ako je opísané v príklade 1C a následnou reakciou tohto materiálu s N-sukcinimidyl-(S)-3-tetrahydrofuranylkarbonátom (THF-OSu) spôsobom opísaným v príklade 1D. Po spracovaní a vyčistení časti surovej zmesi pomocou preparatívnej vysoko účinne kvapalinovej chromatografie s obrátenými fázami na C_{18} -silikagéli s použitím elúcie lineárnym gradientom 35 % až 100 % acetonitrilu vo vode s 0,1 % kyseliny trifluóroctovej sa získa 4,2 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,2$ (elučné činidlo: 4 % metanol v dichlórmetáne)

HPLC: retenčný čas = 11,53 min.

(1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 3

Syntéza zlúčeniny 116

A. Aminometylcyklopentán

K roztoku 38 g (1,0 mol) litiumaluminiumhydridu v 2 l dietyléteru sa pridá 73,2 g (0,77 mol) cyklopentánkarbonitrilu vo forme roztoku v 250 ml éteru. Vzniknutý roztok sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote a potom sa reakcia ukončí naliatím tohto organického roztoku do 3 l nasýteného roztoku vínanu sodnodraselného. Amín sa extrahuje 3 l éteru, vysuší sa nad bezvodým uhličitanom draselným a potom sa zahustí destiláciou na celkový objem približne 400 ml. Surový produkt sa vyčistí destiláciou, čím sa získa 58,2 g zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bezfarebného oleja.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

B. Zlúčenina všeobecného vzorca (VII), v ktorom W = *tert*-butoxykarbonyl, Q = H, D' = cyklopentylmetyl, P' = H

K 20 g (0,2 mol) výslednej zlúčeniny z príkladu 3A sa pridá 5,84 g zlúčeniny všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka a zmes sa mieša počas 24 hodín pri laboratórnej teplote. Roztok sa zahustí destiláciou pri zníženom tlaku. Zvyšok sa triture sa hexánom, filtráciou pri podtlaku sa izoluje pevná látka a premyje sa hexánom, čím sa získa 7,08 g bielej pevnej látky, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

Chromatografia na tenkej vrstve: R_f = 0,59 (elučné činidlo: zmes koncentrovaného hydroxidu amónneho, metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 10 : 90)

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. Zlúčenina všeobecného vzorca (VIII), v ktorom W = *tert*-butoxykarbonyl, Q = H, D' = cyklopentylmetyl, E = 4-chlórfenyl

252 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 3B sa podrobí reakcii so 175 mg 4-chlórbenzénsulfonylchloridu spôsobom opísaným v príklade 8H. Spracovaním a vyčistením pomocou chromatografie na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a dichlórmetánu ako elučného činidla sa získa produkt vo forme bielej pevnej látky.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

D. Zlúčenina všeobecného vzorca (VIII), v ktorom W = H, Q = H, D' = cyklopentylmetyl, E = 4-chlórfenyl

Roztokom 320 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 3C v 20 ml etylacetátu sa počas 5 minút nechá prechádzať bezvodý plyný chlorovodík. Reakčná zmes sa prebubľuje dusíkom a potom sa zahustí vo vákuu, čím sa získa biela pevná látka, ktorá sa použije priamo pre nasledujúcu reakciu.

E. Zlúčenina 116

K roztoku 63,4 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 3D v 1 ml tetrahydrofuránu sa postupne pridá 54 µl diizopropyletylamínu a roztok 39,9 mg N-sukcinimidyl-(S)-tetrahydrofuranylkarbonátu (THF-OSu) v 1 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša počas 24 hodín a potom sa zahustí vo vákuu. Zvyšok sa vyčistí pomocou nízkotlakej chromatografie na stĺpci silikagelu s použitím 20 % etylacetátu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 0,62 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve: R_f = 0,71 (elučné činidlo: 40 % etylacetát v dichlórmetáne)

HPLC: retenčný čas = 16,88 min.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 4

Syntéza zlúčeniny 132

A. Zlúčenina všeobecného vzorca (VII), v ktorom W = *tert*-butoxykarbonyl, Q = H, D' = (2-tetrahydrofuryl)metyl, P' = H

K roztoku 3,3 mmól zlúčeniny všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka, v 30 ml etanolu sa pridá 1,03 ml (10 mmól) tetrahydrofurfurylamínu. Zmes sa zohreje na teplotu 85 °C a mieša sa cez noc. Roztok sa sfiltruje a zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa 1,29 g zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa použije bez nasledujúceho čistenia.

Chromatografia na tenkej vrstve: R_f = 0,52 (elučné činidlo: zmes hydroxidu amónneho, metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 10 : 90)

B. Zlúčenina 129

K roztoku 200 mg (0,55 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 4A v 6 ml dichlórmetánu sa pridá 320 mg (1,6 mmól) 4-fluórbenzénsulfonylchloridu, potom 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 0,1 g (1,2 mmól) pevného hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa zriedi 100 ml dichlórmetánu, organická časť sa oddelí, vysuší nad bezvodým síranom horečnatým, a potom sa organická časť zahustí pri zníženom tlaku. Surový produkt sa vyčistí pomocou strednotlakej kvapalinovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán, potom zmes éteru a dichlórmetánu v pomere 5 : 95, a potom zmes éteru a dichlórmetánu v pomere 10 : 90, čím sa získa 130 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielo sfarbenej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: R_f = 0,35 (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

HPLC: retenčný čas = 16,37 min.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. Zlúčenina všeobecného vzorca (VIII), v ktorom W = H, Q = H, D' = (2-tetrahydrofurfuryl)metyl, E = 4-fluórfenyl, vo forme hydrochloridu

K roztoku 30 mg (0,057 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 4B v 3 ml etylacetátu sa pridá 1 ml 30 % (hmotnosť/hmotnosť) chlorovodíka v etylacetáte. Zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa 16 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

Chromatografia na tenkej vrstve: R_f = 0,60 (elučné činidlo: zmes hydroxidu amónneho, metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 10 : 90)

D. Zlúčenina 132

K roztoku 16 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 4C v 5 ml dichlórmetánu sa pridá 0,1 ml (0,72 mmól) trietylamínu a potom 20 mg (0,09 mmól) N-sukcinimidyl-(S)-3-tetrahydrofuranylkarbonátu (THF-OSu). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 24 hodín. Roztok sa zahustí pri zníženom tlaku a surový produkt sa vyčistí pomocou strednotlakej stĺpcovej chromatografie s použitím zmesi etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 20 : 80 ako rozpúšťadlového systému, čím sa získa 7,4 mg produktu.

Chromatografia na tenkej vrstve: R_f = 0,37 (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

HPLC: retenčný čas = 14,19 min.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 5

Syntéza zlúčeniny 134

A. Zlúčenina všeobecného vzorca (VII), v ktorom $W = \text{tert-butoxykarbonyl}$, $Q = \text{H}$, $D' = \text{izobutenyl}$, $P' = \text{H}$

K roztoku 2,5 mmól zlúčeniny všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka, v 30 ml etanolu sa pridá roztok 1,34 g (12,5 mmól) 2-metylalylamín-hydrochloridu a 0,70 g (12,5 mmól) hydroxidu draselného v 20 ml etanolu. Zmes sa mieša počas 30 minút pri laboratórnej teplote. Roztoky sa zmiešajú a zohrievajú počas 24 hodín na teplotu 85 °C. Roztok sa sfiltruje a zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa 0,82 g zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa použije bez nasledujúceho čistenia.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,45$ (elučné činidlo: zmes hydroxidu amónneho, metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 10 : 90)

B. Zlúčenina 131

K roztoku 200 mg (0,60 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 5A v 6 ml dichlórmetánu sa pridá 410 mg (1,76 mmól) 4-acetamidobenzénsulfonfylchloridu, potom 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 0,1 g (1,2 mmól) pevného hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa zriedi 100 ml dichlórmetánu, organická časť sa oddelí, vysuší nad bezvodým síranom horečnatým, a potom sa organická časť zahustí pri zníženom tlaku. Surový produkt sa vyčistí pomocou strednotlakej kvapalinovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán a potom zmes etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 30 : 70, čím sa získa 140 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme biele sfarbenej pevnej látky. Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,19$ (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

HPLC: retenčný čas = 15,06 min.

(¹H)-NMR (deuterochloroform): v súlade so štruktúrou

C. Zlúčenina všeobecného vzorca (VIII), v ktorom $W = \text{H}$, $Q = \text{H}$, $D' = \text{izobutenyl}$, $E = 4\text{-acetamidofenyl}$, vo forme hydrochloridu

K roztoku 40 mg (0,075 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 5B v 5 ml etylacetátu sa pridajú 2 ml 30 % (hmotnosť/hmotnosť) chlorovodíka v etylacetáte. Zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,38$ (elučné činidlo: zmes hydroxidu amónneho, metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 10 : 90)

D. Zlúčenina 134

K roztoku výslednej zlúčeniny z príkladu 5C v 5 ml dichlórmetánu sa pridá 0,1 ml (0,72 mmól) trietylaminu a potom 26 mg (0,11 mmól) N-sukcinimidyl-(S)-3-tetrahydrofuranylkarbonátu (THF-OSu). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 24 hodín. Roztok sa zahustí pri zníženom tlaku a surový produkt sa vyčistí pomocou strednotlakej stĺpcovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán a potom zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 99, a potom zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97, čím sa získa 10,1 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,11$ (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

HPLC: retenčný čas = 12,86 min.

(¹H)-NMR (deuterochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 6

Syntéza zlúčeniny 136

A. Zlúčenina všeobecného vzorca (VII), v ktorom $W = \text{tert-butoxykarbonyl}$, $Q = \text{H}$, $D' = \text{furfuryl}$, $P' = \text{H}$

K roztoku 2,5 mmól zlúčeniny všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka, v 30 ml etanolu sa pridá 0,67 ml (7,5 mmól) furfurylamínu a zmes sa zohrieva na teplotu 85 °C počas 24 hodín. Roztok sa sfiltruje a zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa 0,80 g zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa použije bez nasledujúceho čistenia.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,38$ (elučné činidlo: zmes koncentrovaného hydroxidu amónneho, metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 10 : 90)

B. Zlúčenina všeobecného vzorca (VIII), v ktorom $W = \text{tert-butoxykarbonylová skupina}$, $Q = \text{H}$, $D' = 2\text{-furyl}$, $E = 4\text{-fluórfenyl}$

K roztoku 0,20 g (0,60 mmól) produktu z príkladu 6A v 6 ml dichlórmetánu sa pridajú 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, potom sa pridá 0,1 g (1,2 mmól) pevného hydrogenuhličitanu sodného a potom 0,32 g (1,6 mmól) p-fluórbenzénsulfonfylchloridu. Zmes sa mieša počas 24 hodín pri laboratórnej teplote. Organické látky sa extrahujú 100 ml dichlórmetánu, tento extrakt sa vysuší nad bezvodým síranom horečnatým, zahustí pri zníženom tlaku a potom sa vyčistí pomocou strednotlakej chromatografie na silikagéli s použitím gradientového systému, ktorý tvorí dichlórmetán a potom zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 99. Získa sa 86,1 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,17$ (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

HPLC: retenčný čas = 16,5 min.

(¹H)-NMR (deuterochloroform): v súlade so štruktúrou

C. Zlúčenina všeobecného vzorca (VIII), v ktorom $W = \text{H}$, $Q = \text{H}$, $D' = 2\text{-furyl}$, $E = 4\text{-fluórfenyl}$, vo forme hydrochloridu

K roztoku 16 mg (0,031 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 6B v 3 ml etylacetátu sa pridá 1 ml 30 % (hmotnosť/hmotnosť) chlorovodíka v etylacetáte. Zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,38$ (elučné činidlo: zmes hydroxidu amónneho, metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 10 : 90)

D. Zlúčenina 136

K roztoku výslednej zlúčeniny z príkladu 6C v 5 ml dichlórmetánu sa pridá 0,1 ml (0,72 mmól) trietylaminu a potom 11 mg (0,05 mmól) N-sukcinimidyl-(S)-3-tetrahydrofuranylkarbonátu (THF-OSu). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 24 hodín. Roztok sa zahustí pri zníženom tlaku a surový produkt sa vyčistí pomocou strednotlakej stĺpcovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán a potom zmes etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 20 : 80, čím sa získa 4,9 mg produktu.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,28$ (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

HPLC: retenčný čas = 14,57 min.

(¹H)-NMR (deuterochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 7

Syntéza zlúčeniny 158

A. Zlúčenina všeobecného vzorca (VII), v ktorom $W = \text{terc-butoxykarbonyl}$, $Q = \text{H}$, $D' = \text{cyklohexylmetyl}$, $P' = \text{H}$

K roztoku 5,0 mmól zlúčeniny všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *terc*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka, v 20 ml etanolu sa pridá 3,25 ml (2,83 mmól) cyklohexylmetylaminu a zmes sa mieša počas 3 hodín pri laboratórnej teplote. Roztok sa sfiltruje a zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa 1,49 g bielej pevnej látky, ktorá sa použije priamo pre nasledujúcu reakciu.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,47$ (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

B. Zlúčenina všeobecného vzorca (VIII), v ktorom $W = \text{terc-butoxykarbonyl}$, $Q = \text{H}$, $D' = \text{cyklohexylmetyl}$, $E = 4\text{-metoxyfenyl}$

K roztoku 400 mg (1,06 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 7A v 10 ml dichlórmetánu sa pridá 0,66 g (3,1 mmól) 4-metoxibenzénsulfonfylchloridu a potom sa pridajú 3 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 0,18 g pevného hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Roztok sa zriedi 200 ml dichlórmetánu, organická časť sa oddelí, vysuší nad bezvodým síranom horečnatým, a potom sa organická časť zahustí pri zníženom tlaku. Surový produkt sa vyčistí pomocou strednotlakej kvapalinovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán, a potom zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 99, čím sa získa 340 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,39$ (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. Zlúčenina všeobecného vzorca (VIII), v ktorom $W = \text{H}$, $Q = \text{H}$, $D' = \text{cyklohexylmetyl}$, $E = 4\text{-metoxyfenyl}$, vo forme hydrochloridu

K roztoku 0,34 g (0,62 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 7B v 10 ml etylacetátu sa pridá 5 ml 30 % (hmotnosť / hmotnosť) chlorovodíka v etylacetáte. Zmes sa mieša počas 3 hodín pri laboratórnej teplote. Roztok sa zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa 0,3 g bielej sfarbenej pevnej látky, ktorá sa použije priamo pre nasledujúcu reakciu.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,12$ (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

D. Zlúčenina 158

K roztoku 100 mg (0,21 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 7C v 8 ml dichlórmetánu sa pridá 0,2 ml (1,44 mmól) trietylaminu a potom 71 mg (0,31 mmól) N-sukcinimidyl-(S)-3-tetrahydrofuryloxykarbonátu (THF-OSu). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 6 hodín. Roztok sa zriedi 200 ml dichlórmetánu, premyje sa 30 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, organická časť sa oddelí, vysuší nad bezvodým síranom horečnatým a zahustí pri zníženom tlaku a surový produkt sa vyčistí pomocou strednotlakej stĺpcovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán a potom zmes etylacetátu a dichlórmetánu v pomere 10 : 90, čím sa získa 84,9 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,48$ (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

HPLC: retenčný čas = 16,35 min.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 8

Syntéza zlúčeniny 195

A. 3(S)-Amino-2(syn)-hydroxy-4-fenyl-1-chlórbután-formiát

K suspenzii 16,33 g 10 % paládia na uhlí (25 % hmotn.) v 400 ml zmesi metanolu a tetrahydrofuránu v pomere 1 : 1 sa v atmosfére dusíka pridá 65,35 g (195,77 mmól) 3(S)-N-(benzyloxykarbonyl)amino-1-chlór-2(syn)-hydroxy-4-fenylbutánu vo forme roztoku v 1,2 l zmesi metanolu a tetrahydrofuránu. K suspenzii sa pridá 540 ml kyseliny mravej. Po uplynutí 15 hodín sa reakčná zmes sfiltruje cez vrstvu kremeliny a zahustí sa do sucha. Výsledný olej sa suspenduje v toluéne, suspenzia sa odparí a zvyšok sa trituruje postupne s dietyléterom a dichlórmetánom, čím sa získa 47,64 g produktu vo forme granulovanej svetlohnedej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,17$ (elučné činidlo: 5 % kyselina octová v etylacetáte)

B. 3(S)-N-(3(S)-Tetrahydrofuryloxykarbonyl)amino-1-chlór-2(syn)-hydroxy-4-fenylbután

K roztoku 1,97 g (7,95 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 8A v 20 ml dichlórmetánu sa pridá 5 ml nasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, potom 1,33 g (17,9 mmól) pevného hydrogenuhličitanu sodného a 2,0 g (8,7 mmól) N-sukcinimidyl-(S)-3-tetrahydrofuryloxykarbonátu (THF-OSu). Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote cez noc. Roztok sa zriedi 200 ml dichlórmetánu, organická časť sa oddelí, vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým a zahustí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prekrýšťaľuje zo zmesi etylacetátu a hexánu, čím sa získa 1,01 g zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,35$ (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. Zlúčenina všeobecného vzorca (VI), v ktorom $W = \text{H}$ a $Q = 3(\text{S})\text{-tetrahydrofuryloxykarbonyl}$

K roztoku 1,0 g (3,2 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 8B v 15 ml absolútneho etanolu sa pridá 0,21 g (3,8 mmól) pevného hydroxidu draselného. Zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 1,0 hodín. Roztok sa sfiltruje cez vrstvu kremeliny a potom sa zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa vyberie 100 ml éteru, premyje sa roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom horečnatým a potom sa zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa 0,88 g zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,49$ (elučné činidlo: zmes metanolu a dichlórmetánu v pomere 3 : 97)

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

D. Zlúčenina všeobecného vzorca (III), v ktorom $W = \text{H}$ a $Q = (\text{S})\text{-3-tetrahydrofuryloxykarbonyl}$, $D = \text{benzyl}$, $D' = \text{cyklopentylmetyl}$, $R^7 = \text{H}$, $L = \text{H}$

K 5,0 g (50,4 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 3A sa pridá 0,88 g (3,2 mmól) výslednej zlúčeniny z príkladu 8C a zmes sa mieša počas 24 hodín pri laboratórnej teplote. Roztok sa zahustí destiláciou pri zníženom tlaku. Zvyšok sa trituruje s hexánom, filtráciou pri podtlaku sa izoluje pevná látka a premyje sa hexánom, čím sa získa 0,93 g zlúčeniny uvedenej v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,44$ (elučné činidlo: zmes koncentrovaného hydroxidu amónneho, metanolu a dichlórmetánu v pomere 1 : 10 : 90)

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

E. Zlúčenina všeobecného vzorca (VII), v ktorom $W = H$, $Q = (S)$ -3-tetrahydrofuryl, $D' =$ cyklopentylmetyl, $P' =$ *terc*-butoxykarbonyl

K roztoku 264 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 8D v 10 ml dichlórmetánu sa pridá 0,14 ml diizopropyletylamínu a 175 mg *di*terc-butylpyrokarbonátu. Zmes sa mieša počas 4 hodín, potom sa zriedi 50 ml dichlórmetánu, premyje sa 0,5N kyselinou chlorovodíkovou a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom horečnatým, sfiltruje a zahustí vo vákuu, čím sa získa 364 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielo sfarbenej pevnej látky, ktorá sa použije bez ďalšieho čistenia.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,58$ (elučné činidlo: 40 % etylacetát v dichlórmetáne)

F. Roztok 334 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 8E v 5 ml etanolu sa hydrogenuje pri tlaku vodíka 0,213 MPa v prítomnosti 80 mg oxidu platiničitého počas 24 hodín. Zmes sa sfiltruje a zahustí. Zvyšok sa vyčistí pomocou nízkotlakačkej chromatografie na stĺpci silikagélú s použitím 20 % etylacetátu v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 268 mg zlúčeniny uvedenej v názve.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,55$ (elučné činidlo: 40 % etylacetát v dichlórmetáne)

(1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. Roztokom 268 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 8F v 10 ml etylacetátu sa nechá prechádzať počas 5 minút bezvodý plynný chlorovodík. Reakčná zmes sa prebublá dusíkom, potom sa zahustí vo vákuu a výsledná bielo sfarbená pevná látka sa použije bez ďalšieho čistenia pre nasledujúcu reakciu.

D. Zlúčenina 195

K roztoku 233 mg surovej výslednej zlúčeniny z príkladu 8G v 10 ml dichlórmetánu sa pridajú 2 ml nasýteného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 149 mg 4-metyloxybenzénsulfonylchloridu. Po uplynutí 3 hodín sa výsledná zmes zriedi dichlórmetánom, premyje sa roztokom hydrogenuhličitanu sodného a roztokom chloridu sodného, vysuší sa nad síranom horečnatým, sfiltruje a zahustí vo vákuu. Zvyšok sa vyčistí pomocou nízkotlakačkej chromatografie na stĺpci silikagélú s použitím elúcie gradientom 0 % až 20 % etylacetátu v dichlórmetáne, čím sa získa 225 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,40$ (elučné činidlo: 20 % etylacetát v dichlórmetáne)

HPLC: retenčný čas = 15,65 min.

(1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 9

Syntéza zlúčeniny 196

A. (1S,2 syn)-N-(1-izobutyl-3-chlór-2-hydroxypropyl)-benzyloxykarbonylamín

K roztoku 2,0 g N-benzyloxykarbonylleucínchlor-metylketónu v 20 ml metanolu sa pri teplote 0 °C pridá 1,0 g natriumborohydridu a zmes sa mieša pri laboratórnej teplote počas 24 hodín. Roztok sa zahustí pri zníženom tlaku a zvyšok sa roztrepe medzi 20 ml nasýteného vodného roztoku chloridu amónneho a 500 ml dietyléteru. Organická frakcia sa oddelí, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí vo vákuu, a zvyšok sa chromatograficky vyčistí na silikagéli, čím sa získa 1,8 g bielo sfarbenej pevnej látky.

B. (1S, 2S)-N-(1-izobutyl-2,3-epoxypropyl)-benzyloxykarbonylamín

K roztoku 300 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 9A v absolútnom etanole sa pridá 67 mg práškoveho hydroxidu draselného. Zmes sa mieša počas 3 hodín pri laboratórnej teplote, sfiltruje sa cez vrstvu kremeliny a zahustí vo vákuu. Zvyšok sa rozpustí v dietylétere, vysuší nad síranom horečnatým a zahustí, čím sa získa 230 mg bezfarebného oleja, ktorý sa použije priamo pre nasledujúcu reakciu.

C. (2R,3S)-N³-Benzyloxykarbonyl-N¹-izobutyl-1,3-diamino-2-hydroxy-5-metylhexán

230 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 9B sa suspenduje v 5 ml izobutylamínu a zmes sa mieša cez noc pri laboratórnej teplote. Zmes sa zahustí vo vákuu, čím sa získa 179 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielo sfarbenej pevnej látky, ktorá sa použije priamo pre nasledujúcu reakciu.

D. Zlúčenina všeobecného vzorca (V), v ktorom $W =$ benzyloxykarbonyl, $Q = H$, $D =$ izobutyl, $D' =$ izobutyl, $R^7 = H$, $E =$ 4-metoxifynyl, hydro skupina je v konfigurácii (S)

Podľa postupu opísaného v príklade 8H sa roztok 170 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 9C v dichlórmetáne podrobí reakcii so 150 mg 4-metoxibenzén-sulfonylchloridu v prítomnosti vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Spracovaním a prevedením chromatografie na silikagéli sa získa 90 mg produktu vo forme bielo sfarbenej pevnej látky.

E. Zlúčenina všeobecného vzorca (V), v ktorom $W = H$, $Q = H$, $D =$ izobutyl, $D' =$ izobutyl, $R^7 = H$, $E =$ 4-metoxifynyl, hydroxyskupina je v konfigurácii (syn)

K roztoku 90 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 9D v etanole sa pridá 50 mg 10 % paládia na uhlí a zmes sa mieša v atmosfére vodíka. Po ukončení reakcie sa zmes sfiltruje a zahustí vo vákuu, čím sa získa 60 mg zlúčeniny uvedenej v názve, ktorá sa použije priamo pre nasledujúcu reakciu.

F. Zlúčenina 196

Roztok 60 mg výslednej zlúčeniny z príkladu 9E v dichlórmetáne sa podrobí reakcii so 150 mg N-sukcinimidyl-(S)-3-tetrahydrofuranilykarbonátu (THF-OSu) ako je opísané, a po premytí vodou, vysušení nad síranom horečnatým, filtrácií a zahustení vo vákuu sa získa zvyšok, ktorý sa chromatograficky vyčistí na silikagéli s použitím zmesi metanolu a dichlórmetánu ako elučného činidla, čím sa získa 40 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielo sfarbenej pevnej látky.

(1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 10

Syntéza zlúčeniny 203

A. 0,430 g (1,63 mmól) epoxidu pripraveného v príklade 9B a 2,50 g (25,0 mmól) cyklopentylmetylamínu sa mieša pri laboratórnej teplote počas 48 hodín. Roztok sa zriedi 25 ml etanolu a zahustí sa pri zníženom tlaku. Surový produkt sa vyčistí pomocou strednotlakačkej kvapalinovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán, potom 1 % metanol v dichlórmetáne a potom zmes dichlórmetánu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 95 : 5 : 1, čím sa získa 430 mg (73 %) amínu.

(1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

B. 0,120 g (0,331 mmól) amínu pripraveného v príklade 10A sa podrobí postupu opísanému v príklade 7B. Vyčistením surového materiálu pomocou strednotlakej kvapalinovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán a potom 2 % dietyléter v dichlórmetáne, sa získa 10 mg frakcie A (2 syn,3S-izomér) a 70 mg frakcie B (2R,3S-izomér). (¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. 0,010 g (0,019 mmól) frakcie A benzyloxykarbonylamínu pripraveného v príklade 10B sa vyberie 5 ml absolútneho etanolu a pridá sa 15 mg paládia na uhlí. Zmes sa mieša v atmosfére vodíka počas 24 hodín. Roztok sa sfiltruje a zahustí pri zníženom tlaku, čím sa získa amín v kvantitatívnom výťažku. Tento materiál sa použije bez ďalšieho čistenia.

D. 0,010 g (0,025 mmól) amínu pripraveného v príklade 10C sa použije v postupe opísanom v príklade 1D. Vyčistením surového materiálu pomocou strednotlakej kvapalinovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán a potom 1 % etanol v dichlórmetáne, sa získa 2,8 mg (29 %) zlúčeniny 203.

Príklad 11 Syntéza zlúčeniny 212

A. 1,12 dielov bezvodého dimetylformamidu sa ochladí na teplotu 0 °C a po kvapkách sa pridá 2,06 g sulfurylchloridu. Výsledná suspenzia sa mieša počas 30 minút a potom sa pridá 1,50 g benzylfenyléteru. Zmes sa zahrieva počas 3 hodín na teplotu 90 °C, potom sa ochladí, extrahuje sa roztokom chloridu sodného a metylénchloridom a vysuší sa nad síranom horečnatým. Chromatografickým spracovaním na silikageli s použitím zmesi izopropanolu a hexánu ako elučného činidla sa získa 4-benzyloxybenzén-sulfonylchlorid.

B. 0,150 g (0,398 mmól) amínu pripraveného v príklade 7A a 0,170 g (0,601 mmól) 4-(fenylmetoxy)benzénsulfonylchloridu sa podrobí reakcii postupom opísaným v príklade 7B, čím sa po vyčistení pomocou strednotlakej kvapalinovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán, potom 5 % dietyléter v dichlórmetáne a potom 10 % dietyléter v dichlórmetáne, získa 120 mg (48 %) benzyloxykarbonylamínu. (¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. 0,120 g (0,214 mmól) benzyloxykarbonylamínu pripraveného v príklade 11B sa podrobí postupu opísanému v príklade 10C, čím sa získa 50 mg (59 %) surového amínu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia.

D. 0,050 g (0,125 mmól) amínu pripraveného v príklade 11C sa podrobí postupu opísanému v príklade 1D. Vyčistením surového materiálu pomocou strednotlakej kvapalinovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán, potom 1 % metanol v dichlórmetáne a potom 2 % metanol v dichlórmetáne, sa získa zlúčenina 212. (¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 12 Syntéza zlúčeniny 213

A. 0,53 g (2,01 mmól) epoxidu opísaného v príklade 9B sa podrobí reakcii s 5,0 ml (40 mmól) 2-fenyletylamínu ako je opísané v príklade 9C, čím sa získa po vyčistení pomocou strednotlakej kvapalinovej chromatografie s použitím gra-

dientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán, potom 1 %, potom 5 % a potom 10 % metanol v dichlórmetáne, 640 mg (výťažok 83 %) amínu.

B. 0,150 g (0,39 mmól) amínu pripraveného v príklade 12A sa podrobí postupu opísanému v príklade 11B, čím sa získa po vyčistení pomocou strednotlakej kvapalinovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán, potom 5 % a potom 10 % metanol v dichlórmetáne, 110 mg (45 %) benzyloxykarbonylamínu. (¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. 0,110 g (0,177 mmól) benzyloxykarbonylamínu pripraveného v príklade 12B sa podrobí postupu opísanému v príklade 10C, čím sa získa 40 mg (56 %) amínu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia. (¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

D. 0,040 g (0,098 mmól) amínu pripraveného v príklade 12C sa podrobí postupu opísanému v príklade 1D. Vyčistením pomocou strednotlakej kvapalinovej chromatografie s použitím gradientového rozpúšťadlového systému, ktorý tvorí dichlórmetán, potom 1 % metanol v dichlórmetáne a potom 2 % metanol v dichlórmetáne, sa získa zlúčenina 213. (¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 13 Syntéza zlúčeniny 223

A. Pri použití 30 mg epoxidu všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka, a 0,200 g (1,75 mmól) 2-pyrrolidinyetylamínu sa uskutoční postup opísaný v príklade 1A, čím sa po chromatografickom spracovaní s použitím zmesi chloroformu a metanolu v pomere 2 : 1 ako elučného činidla získa 25 mg (58 %) *tert*-butoxykarbonylamínu. (¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

B. Pri použití 0,040 g (0,106 mmól) amínu pripraveného v príklade 13A sa uskutoční postup opísaný v príklade 7B, pričom sa hydrogenuhlčitan sodný (tak v pevnej forme ako vo forme vodného roztoku) nahradí uhličitanom draselným. Po chromatografickom spracovaní s použitím zmesi chloroformu a metanolu v pomere 5 : 1 ako elučného činidla sa získa 30 mg (52 %) *tert*-butoxykarbonylamín-sulfónamidu. (¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. 0,008 g (0,015 mmól) *tert*-butoxykarbonylamín-sulfónamidu pripraveného v príklade 13B sa rozpustí v acetonitrile a pridá sa 2N kyselina chlorovodíková. Rozpúšťadlá sa odstránia a zvyšný materiál sa vysuší nad síranom horečnatým. Surový materiál sa podrobí postupu opísanému v príklade 1D, čím sa po chromatografickom spracovaní s použitím zmesi chloroformu a metanolu v pomere 10 : 1 získa 5 mg (59 %) zlúčeniny 223. (¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 14 Syntéza zlúčeniny 224

A. 5,2 g (41 mmól) cyklopentyloctovej kyseliny sa mieša s 10 ml tionylchloridu, potom sa pridá 0,2 ml dimetylformamidu a roztok sa mieša počas 1,5 hodiny pri laboratórnej teplote. Pridá sa 10 ml dichlórmetánu a roztok sa ochladí v ľadovom kúpeli, potom sa pridá 30 ml 25 % vodného roztoku hydroxidu amónneho a zmes sa mieša počas 0,5 hodiny. Roztok sa trikrát extrahuje dichlórmetánom a

zmiešané extrakty sa premyjú 1N kyselinou chlorovodíkovou, vysušia sa nad síranom horečnatým a zahustia, čím sa získa 2,699 g (52 %) cyklopentylacetamidu.
(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

B. 2,70 g (21,0 mmól) cyklopentylacetamidu sa rozpustí v 100 ml dietyléteru, potom sa pridá 2,2 g (58 mmól) lítium-alumíniumhydridu a zmes sa zohrieva počas 4 hodín na teplotu 60 °C. Po štandardnom spracovaní sa surový materiál predestiluje, čím sa získa 750 mg (32 %) 2-cyklopentyletylamínu s teplotou varu 78 °C pri tlaku 5,3 kPa.
(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. Pri použití 14 mg epoxidu všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka, a 0,045 g (0,40 mmól) cyklopentyletylamínu sa uskutoční postup opísaný v príklade 1A, čím sa po chromatografickom spracovaní s použitím zmesi chloroformu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 90 : 10 : 1 ako elučného činidla získa 12 mg (64 %) *tert*-butoxykarbonylamínu.
(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

D. 0,188 g (0,5 mmól) *tert*-butoxykarbonylamínu pripraveného v príklade 14C sa rozpustí v dichlórmetáne a pridá sa 0,09 ml TEA (trietylamínu) a 0,124 g (0,6 mmól) 4-metoxymetylbenzénsulfonchloridu. Zmes sa mieša počas 2 hodín, potom sa premyje trikrát nasýteným vodným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a trikrát 10 % vodnou kyselinou chlorovodíkovou a vysuší sa nad síranom horečnatým, čím sa získa po chromatografickom vyčistení s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 8 : 2 ako elučného činidla 240 mg (88 %) *tert*-butoxykarbonylamín-sulfónamidu.
(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

E. 0,235 g (0,43 mmól) *tert*-butoxykarbonylamín-sulfónamidu pripraveného v príklade 14D sa vyberie etylacetátom a podrobí sa reakcii s kyselinou chlorovodíkovou, čím sa získa 214 mg (kvantitatívny výťažok) surového amín-hydrochloridu, ktorý sa použije bez ďalšieho čistenia.

F. 0,211 g (0,43 mmól) surového amín-hydrochloridu pripraveného v príklade 14E sa podrobí postupu opísanému v príklade 1D, čím sa získa 178 mg (74 %) zlúčeniny 224.
(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 15

Syntéza zlúčeniny 225

A. K 10,2 g (78,0 mmól) 4-piperidínkarboxamidu v 10 ml dimetylsulfoxidu sa pridá 20,0 ml (168 mmól) benzylbromidu. Zmes sa zriedi etylacetátom, premyje sa 1N vodnou kyselinou chlorovodíkovou, 5N vodným hydroxidom sodným, vysuší sa nad síranom horečnatým a zahustí, čím sa získa 5,90 g (35 %) N-benzyl-4-piperidínkarboxamidu.
(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou
B. 2,19 g (10 mmól) N-benzyl-4-piperidínkarboxamidu sa podrobí postupu opísanému v príklade 14B, čím sa získa 2,01 g (98 %) amínu.
(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. Pri použití 100 mg epoxidu všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka a 0,100 g (0,78 mmól) amínu pripraveného v príklade 15B sa uskutoční postup opísaný v príklade 1A, čím sa po chromatografickom spracovaní s použitím zmesi hexánov a etylacetátu v pomere 10 : 1 ako e-

lučného činidla získa 25 mg (14 %) *tert*-butoxykarbonylamínu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

D. Pri použití 0,106 g (0,23 mmól) *tert*-butoxykarbonylamínu pripraveného v príklade 15C sa uskutoční postup opísaný v príklade 14D, čím sa získa 92 mg (65 %) sulfónamidu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

E. 0,065 g (0,10 mmól) sulfónamidu pripraveného v príklade 15D sa podrobí postupu opísanému v príklade 14E, čím sa získa 64 mg surového amín-hydrochloridu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

F. 0,055 g (0,092 mmól) surového amín-hydrochloridu pripraveného v príklade 15E sa podrobí postupu opísanému v príklade 1D, čím sa získa 51 mg (85 %) N-benzylpiperidínu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

G. 0,055 g (0,092 mmól) N-benzylpiperidínu pripraveného v príklade 15F sa podrobí postupu opísanému v príklade 10C, čím sa získa surový produkt, z ktorého sa chromatografickým vyčistením s použitím zmesi dichlórmetánu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 90 : 10 : 1 ako elučného činidla získa zlúčenina 225.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 16

Syntéza zlúčeniny 228

A. K 10,8 g (107 mmól) 4-hydroxypiperidínu a 17 ml (123 mmól) trietylamínu v 80 ml dichlórmetánu sa pri chladení v ľadovom kúpeli pridá 16,3 ml (114 mmól) benzylchlórformiátu. Zmes sa mieša počas 1,5 hodiny pri laboratórnej teplote a potom sa podrobí štandardnému spracovaniu, čím sa po chromatografickom spracovaní s použitím zmesi chloroformu a metanolu v pomere 10 : 1 ako elučného činidla získa 13,9 g (55 %) N-benzyl-4-oxo-1-piperidínu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

B. K roztoku 2,69 g (10,3 mmól) trifenylfosfínu, 2,36 g (100 mmól) N-benzyl-4-oxo-1-piperidínu pripraveného v príklade 16A a 1,50 g (10,2 mmól) ftalimidu v 80 ml tetrahydrofuránu sa pridá roztok 1,61 ml (10,2 mmól) DEAD (dietylazodikarboxylátu) v 20 ml tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša počas 10,5 hodiny pri laboratórnej teplote, potom sa prileje voda a zmes sa trikrát extrahuje etylacetátom. Zmiešané extrakty sa premyjú roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom sodným a zahustia, čím sa získa surový produkt. Chromatografickým vyčistením tohto materiálu s použitím zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 2 : 1 sa získa 1,81 g (50 %) 1-benzyl-4-oxo-1-piperidínu-4-ftalimidylpiperidínu.
(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. 1,50 g (4,27 mmól) 1-benzyl-4-oxo-1-piperidínu-4-ftalimidylpiperidínu pripraveného v príklade 16B sa vyberie 20 ml etanolu. K roztoku sa pridá 35 ml (700 mmól) hydrazin-monohydrátu a výsledná zmes sa zohrieva počas 3 hodín na teplotu 100 °C. Pridá sa 40 ml roztoku chloridu sodného a 60 ml 10 % vodného roztoku uhličitanu draselného a zmes sa trikrát extrahuje 5 % metanolom v chloroforme. Zmiešané extrakty sa premyjú 2N vodnou kyselinou chlorovodíkovou 2N vodným hydroxidom sodným a roztokom chloridu sodného, vysušia sa nad síranom sodným a zahustia, čím sa získa 0,847 g (85 %) 4-amino-1-benzyl-4-oxo-1-piperidínu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou D. Pri použití 132 mg epoxidu všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka a 0,353 g (1,51 mmól) 4-amino-1-benzyloxykarbonylpiperidínu pripraveného v príklade 16C sa uskutoční postup opísaný v príklade 1A, čím sa po chromatografickom spracovaní s použitím zmesi chloroformu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 95 : 5 : 1 ako elučného činidla získa 168 mg (67 %) *tert*-butoxykarbonylamínu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

E. Pri použití 0,059 g (0,320 mmól) *tert*-butoxykarbonylamínu pripraveného v príklade 16D sa uskutoční postup opísaný v príklade 14D, čím sa získa surový produkt, z ktorého sa chromatografickým spracovaním s použitím zmesi chloroformu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 95 : 5 : 1 ako elučného činidla získa 141 mg (66 %) sulfónamidu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

F. 0,050 g (1,57 mmól) sulfónamidu pripraveného v príklade 16E sa podrobí postupu opísanému v príklade 14E, čím sa získa 971 mg surového amin-hydrochloridu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

G. 0,118 g (0,207 mmól) surového amin-hydrochloridu pripraveného v príklade 16F sa podrobí postupu opísanému v príklade 1D, čím sa získa 147 mg surového karbamátu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

H. 0,116 g (0,163 mmól) surového karbamátu pripraveného v príklade 16G sa podrobí postupu opísanému v príklade 10C. Chromatografickým vyčistením surového materiálu s použitím zmesi chloroformu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 95 : 5 : 1 sa získa 28 mg (31 %) zlúčeniny 228.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 17

Syntéza zlúčeniny 233

A. Pri použití 0,030 g (0,11 mmól) epoxidu všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka, a 0,24 g (0,23 mmól) 2,2-dimetyl-3-hydroxypropylamínu sa uskutoční postup opísaný v príklade 1A, čím sa po chromatografickom vyčistení s použitím zmesi chloroformu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 100 : 10 : 1 ako elučného činidla získa 42 mg (kvantitatívny výťažok) *tert*-butoxykarbonylamínu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

B. Pri použití 0,030 g (0,082 mmól) *tert*-butoxykarbonylamínu pripraveného v príklade 17A sa uskutoční postup opísaný v príklade 14D, čím sa získa surový produkt, z ktorého sa chromatografickým spracovaním s použitím zmesi chloroformu, metanolu a hydroxidu amónneho v pomere 150 : 10 : 1 ako elučného činidla získa 42,8 mg (95 %) sulfónamidu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. 0,030 g (0,056 mmól) sulfónamidu pripraveného v príklade 17B sa podrobí postupu opísanému v príklade 14E, čím sa získa 29,3 mg surového amin-hydrochloridu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

D. 0,029 g (0,061 mmól) surového amin-hydrochloridu pripraveného v príklade 17C sa podrobí postupu opísanému v príklade 1D, čím sa získa 21,1 mg (69 %) zlúčeniny 233.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 18

Syntéza zlúčeniny 234

A. Pri použití 0,200 g (0,76 mmól) epoxidu všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka, a 1,2 g (12,0 mmól) 2-aminotiazolu sa uskutoční postup opísaný v príklade 1A, čím sa po chromatografickom vyčistení s použitím zmesi chloroformu a metanolu v pomere 10 : 1 ako elučného činidla získa 150 mg (54 %) *tert*-butoxykarbonylamínu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

B. Pri použití 0,004 g (0,011 mmól) *tert*-butoxykarbonylamínu pripraveného v príklade 18A sa uskutoční postup opísaný v príklade 14D, čím sa získa surový produkt, z ktorého sa chromatografickým spracovaním s použitím zmesi chloroformu a etylacetátu v pomere 3 : 4 ako elučného činidla získa sulfónamid.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

C. 0,010 g (0,019 mmól) sulfónamidu pripraveného v príklade 18B sa podrobí postupu opísanému v príklade 14E, čím sa získa surový amin-hydrochlorid. Tento materiál sa podrobí postupu opísanému v príklade 1D, čím sa po chromatografickom vyčistení s použitím zmesi chloroformu a metanolu v pomere 10 : 1 ako elučného činidla získa 6 mg (58 % pre dva stupne) zlúčeniny 234.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 19

Syntéza zlúčeniny 235

A. 0,035 g (0,169 mmól) 4-metoxibenzénsulfonylchloridu sa rozpustí v pyridíne a pridá sa 0,17 g (0,202 mmól) 4-amino-1,2,4-triazolu. Po 4 dňoch pri laboratórnej teplote sa zmes štandardne spracuje, čím sa získa 33 mg sulfónamidu.

B. 0,356 g (0,140 mmól) sulfónamidu pripraveného v príklade 19A sa podrobí reakcii s 0,078 g (0,139 mmól) hydroxidu draselného, čím sa získa zodpovedajúca draselná soľ.

C. 0,049 g (0,168 mmól) epoxidu všeobecného vzorca (VI), v ktorom W predstavuje *tert*-butoxykarbonylovú skupinu a Q znamená atóm vodíka, a 0,044 g (0,169 mmól) draselnej soli amínu pripravenej v príklade 19B sa nechá reagovať v dimetylsulfoxide pri teplote 80 °C počas 2 dní, čím sa získa 9 mg (10 %) *tert*-butoxykarbonylamínu.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

D. 0,143 g (0,276 mmól) sulfónamidu pripraveného v príklade 19C sa podrobí postupu opísanému v príklade 14E, čím sa získa surový amin-hydrochlorid. Tento materiál sa podrobí postupu opísanému v príklade 1D, čím sa po prekryštalovaní zo zmesi dichlórmetanu a metanolu získa 97 mg (66 % pre dva stupne) zlúčeniny 235.

(¹H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 20

Syntéza zlúčenín 167 a 168

A. Zlúčenina 167

K roztoku 102 mg N-((2 syn, 3S)-2-hydroxy-4-fenyl-3-

-((S)-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonylamino)butyl)-N-izo-butylbenzénsulfónamidu v zmesi dichlórmetánu a nasýteného vodného hydrogenuhličitanu sodného v pomere 4 : 1 sa pri laboratórnej teplote v atmosfére dusíka postupne pridá 65 mg p-nitrobenzénsulfonfylchloridu a 51 mg hydrogenuhličitanu sodného. Zmes sa mieša počas 14 hodín, zriedi sa dichlórmetánom, premyje sa nasýteným roztokom chloridu sodného, potom sa vysuší nad síranom horečnatým, sfiltruje a zahustí vo vákuu. Zvyšok sa vyčistí pomocou nízkotlakaovej chromatografie na silikagéli s použitím 20 % dietyléteru v dichlórmetáne ako elučného činidla, čím sa získa 124 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,36$ (elučné činidlo: 20 % dietyléter v dichlórmetáne)

HPLC: retenčný čas = 15,15 min.

(^1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

B. Zlúčenina 168

K roztoku 124 mg zlúčeniny 167 v etylacetáte sa pri laboratórnej teplote pridá 13 mg 10 % paládia na uhlí. Zmes sa mieša počas 14 hodín v atmosfére vodíka, sfiltruje sa cez vrstvu filtračného činidla Celit a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa podrobí preparatívnej vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografii (HPLC), čím sa získa 82 mg zlúčeniny uvedenej v názve vo forme bielej pevnej látky.

Chromatografia na tenkej vrstve: $R_f = 0,10$ (elučné činidlo: 20 % éter v dichlórmetáne)

HPLC: retenčný čas = 13,16 min.

(^1H)-NMR (deuteriochloroform): v súlade so štruktúrou

Príklad 21

Boli merané inhibičné konštanty zlúčenín uvedených v tabuľke II proti HIV-1-proteáze s použitím uvedeného spôsobu, ktorý opísali M. W. Pennington a kol..

Takisto bola meraná antivírusová účinnosť týchto zlúčenín pri bunkách CCRM-CEM s použitím zmieneného spôsobu, ktorý opísali Meek a kol.. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke III. V uvedených tabuľkách sú hodnoty K_i a IC_{90} vyjadrené v nM. Skratka „nt“ v týchto tabuľkách znamená „netestované“.

Tabuľka II

zlúče- nina	hodnota K_i	zlúče- nina	hodnota K_i	zlúče- nina	hodnota K_i
35	4,0	113	3,0	157	0,7
37	0,1	116	<0,1	158	<0,1
48	1,4	123	10	159	0,2
51	nt	124	1,1	160	1,0
52	0,4	125	0,3	161	20
53	27	132	6,0	165	0,4
54	22	133	24	167	0,45
60	4,0	134	8,4	169	0,6
65	0,4	135	2,7	169	<0,1
69	42	136	18	170	0,2
86	5,0	137	26	171	0,2
88	1,4	138	1,4	172	21
91	2,5	140	<0,1	173	0,6
93	0,8	144	8,0	174	10
94	1,7	145	1,4	175	0,1
95	1,3	148	0,2	176	<0,1
99	0,24	149	1,7	180	<0,1
100	0,16	150	6,0	181	0,3
101	250	151	0,8	182	0,2
112	4,0	152	2,5	183	0,1

Tabuľka II - pokračovanie

zlúče- nina	hodnota K_i	zlúče- nina	hodnota K_i	zlúče- nina	hodnota K_i
195	0,2	210	6,0	225	1500
196	nt	211	<0,1	226	3000
197	<0,1	212	1,0	227	9,0
198	<0,1	213	5,0	228	4550
199	10,0	214	110,0	229	11,0
200	2,4	215	11,0	230	9300
201	7,5	216	<0,1	231	1400
202	0,1	217	0,3	232	20,0
203	60,0	218	5,0	233	4,0
204	4,0	219	1,0	234	10000
205	5,0	220	0,2	235	1700
206	0,50	221	1,0	236	700,0
207	33,0	222	0,5	237	nt
208	5,5	223	3800		
209	0,9	224	1,0		

Tabuľka III

zlúče- nina	hodnota IC_{90}	zlúče- nina	hodnota IC_{90}	zlúče- nina	hodnota IC_{90}
35	B	60	C	93	B
37	B	66	B	94	B
48	B	69	nt	95	C
51	C	86	B	99	B
52	B	88	B	100	A
53	nt	91	B	101	nt

Tabuľka III - pokračovanie

zlúče- nina	hodnota IC_{90}	zlúče- nina	hodnota IC_{90}	zlúče- nina	hodnota IC_{90}
112	B	165	B	206	B
113	B	167	B	207	nt
116	A	168	A	208	nt
123	nt	169	A	209	B
124	D	170	B	210	nt
125	B	171	A	211	A
132	nt	172	nt	212	B
133	nt	173	A	213	nt
134	nt	174	nt	214	nt
135	C	175	A	215	nt
136	nt	176	nt	216	A
137	nt	180	nt	217	A
138	B	181	nt	218	nt
140	A	182	B	219	A
144	B	183	B	220	A
145	B	195	A	221	B
148	A	196	nt	222	nt
149	B	197	nt	223	nt
150	B	198	nt	224	nt
151	C	199	nt	225	nt
152	nt	200	nt	226	nt
157	B	201	nt	227	nt
158	A	202	nt	228	nt
159	B	203	nt	229	nt
163	A	204	nt	230	nt
161	nt	205	nt	231	nt

Legenda k tabuľke III:

- A inhibuje replikáciu HIV v koncentrácii 100 nM alebo nižšej
- B inhibuje replikáciu HIV v koncentrácii medzi 101 nM a 1000 nM
- C inhibuje replikáciu HIV v koncentrácii medzi 1001 nM a 10000 nM
- D inhibuje replikáciu HIV v koncentrácii medzi 10001 nM a 40000 nM
- nt netestované

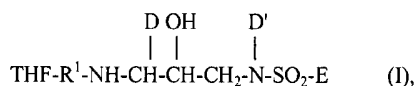
Ako vyplýva z tabuliek II a III, všetky testované zlúčeniny majú inhibičnú a antivírusovú účinnosť. Niektoré z týchto zlúčenín navyše majú účinnosť patriacu medzi najvyššie úrovne účinnosti dnes známej pre inhibítory HIV-proteázy.

Aj keď bol opísaný rad uskutočnení vynálezu je zřejmé, že opísané základné uskutočnenia je možné obmeniť pre vytvorenie iných uskutočnení, ktoré využívajú produkty a spôsoby podľa vynálezu. Je teda potrebné vziať do úvahy, že rozsah vynálezu je definovaný pripojenými patentovými nárokmi a nie konkrétnymi uskutočneniami, ktoré boli uvedené ako príklady.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kompozícia, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje:

a) inhibítor proteázy všeobecného vzorca (I)



v ktorom

THF je tetrahydrofuran,

R¹ je nezávisle vybraný zo skupiny zahŕňajúcej skupiny -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-C(O)-, -O-C(O)-, -O-S(O)₂-, -NR²-S(O)₂-, -NR²-C(O)- a -NR²-C(O)-C(O)-,

Het je nezávisle vybraný zo súboru zahŕňajúceho karbocyklické skupiny s 3 až 7 atómami uhlíka, arylové skupiny so 6 až 10 atómami uhlíka, fenylové skupiny s nakondenzovaným heterocykлом a heterocyklické skupiny, pričom ktorákoľvek zo skupín vo význame symbolu Het môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho oxoskupinu, skupiny -OR²-, -R²-, -N(R²)(R²), -NHOH-, -R²-OH, kyanoskupinu, skupiny -CO₂R²-, -C(O)-N(R²)(R²), -S(O)₂-N(R²)(R²), -N(R²)-C(O)-R²-, -C(O)-R²-, -S(O)_n-R², trifluórmetyoxyskupinu, skupiny -S(O)_n-R⁶, skupiny -N(R²)-S(O)₂(R²), atómy halogénov, trifluórmetylovú skupinu, nitroskupinu, skupiny -R⁶ a -OR⁶,

R² je nezávisle vybraný zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka a alkylové skupiny s 1 až 3 atómami uhlíka prípadne substituované skupinou R⁶,

R³ je nezávisle vybraný zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka, skupiny Het, alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a alkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, pričom ktorákoľvek zo skupín vo význame symbolu R³, s výnimkou atómu vodíka, môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny -OR²-, -C(O)-NH-R²-, -S(O)_n-N(R²)(R²), Het, kyanoskupinu, skupiny -SR²-, -CO₂R² a -NR²-C(O)-R², symbol n nezávisle má vždy hodnotu 1 alebo 2,

D a D' nezávisle od seba predstavujú vždy zvyšok vybraný zo súboru zahŕňajúceho skupinu R⁶, alkylové skupiny s 1 až 5 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny -OR²-, -R³-, -O-R⁶-, -S-R⁶ a R⁶, alkenylové skupiny s 2 až 4 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny -OR²-, -R³-, -O-R⁶ a R⁶, a karbocyklické skupiny s 3 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované zvyškom R⁶ alebo na ne môže byť nakondenzovaný zvyšok R⁶, a cykloalkenylové skupiny s 5 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť

prípadne substituované zvyškom R⁶ alebo na ne môže byť nakondenzovaný zvyšok R⁶,

E je nezávisle vybraný zo súboru zahŕňajúceho skupiny Het, -O-Het, Het-Het, -O-R³-, -NR²R³, alkylové skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny R⁴ a Het, alkenylové skupiny s 2 až 6 atómami uhlíka, ktoré môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho skupiny R⁴ a Het,

R⁴ je nezávisle vybraný zo súboru zahŕňajúceho skupiny -OR²-, -C(O)-NHR²-, -S(O)₂-NHR², atómy halogénov, skupiny -NR²-C(O)-R² a kyanoskupinu,

R⁵ je nezávisle vybraný zo súboru zahŕňajúceho atóm vodíka a alkylové skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, prípadne substituované arylovou skupinou, a

R⁶ je nezávisle vybraný zo súboru zahŕňajúceho arylové skupiny, karbocyklické skupiny a heterocyklické skupiny, pričom uvedené karbocyklické skupiny alebo heterocyklické skupiny môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo súboru zahŕňajúceho oxoskupinu, skupiny -OR⁵-, -R⁵-, -N(R⁵)(R⁵), -N(R⁵)-C(O)-R⁵-, -R⁵-OH, kyanoskupinu, skupiny -CO₂R⁵-, -C(O)-N(R⁵)(R⁵), atómy halogénov a trifluórmetylovú skupinu, b) jedno alebo viac ďalších iných antivírusových činidiel a imunostimulátorov nezávisle vybraných zo skupiny zahrnujúcej *cis*-1-[2'-hydroxymetyl-5'-(1,3-oxatolanyl)]cytozín, t. j. lamivudine, 2',3'-dideoxy-3'-fluór-5-chlóruridín, t. j. raluridine, (1*S*,*cis*)-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolsulfátová soľ (2 : 1), t. j. abacavir, 5-fluór-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatolanyl-5-yl]-cytozín, t. j. emtricitabine, 1-(5-metánsulfónamido)-1*H*-indol-2-yl-karbonyl-4-[3-izopropylamino)-2-pyridyl]piperazín, t. j. delavirdine a tuscarasol, a c) farmaceuticky prijateľný nosič, adjuvans alebo vehikulum, s podmienkou, že kompozícia neobsahuje druhý inhibítor proteázy.

2. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) je 4-amino-*N*-((2'*syn*,3*S*)-2-hydroxy-4-fenyl-3-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonylamino)-butyl)-*N*-izobutylbenzénsulfónamid.

3. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) je 4-amino-*N*-((2'*syn*,3*S*)-2-hydroxy-4-fenyl-3-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonyl-amino)-butyl)-*N*-izobutylbenzénsulfónamid, a ďalšie antivírusové činidlo je *cis*-1-[2'-hydroxymetyl-5'-(1,3-oxatolanyl)]cytozín, t. j. lamivudine.

4. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) je 4-amino-*N*-((2'*syn*,3*S*)-2-hydroxy-4-fenyl-3-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonylamino)-butyl)-*N*-izobutylbenzénsulfónamid, a ďalšie antivírusové činidlo je (1*S*,*cis*)-4-[2-amino-6-(cyklopropylamino)-9*H*-purín-9-yl]-2-cyklopentén-1-metanolsulfátová soľ (2 : 1), t. j. abacavir.

5. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) je 4-amino-*N*-((2'*syn*,3*S*)-2-hydroxy-4-fenyl-3-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonylamino)-butyl)-*N*-izobutylbenzénsulfónamid, a ďalšie antivírusové činidlo je 2',3'-dideoxy-3'-fluór-5-chlóruridín, t. j. raluridine.

6. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) je 4-amino-*N*-((2'*syn*,3*S*)-2-hydroxy-4-fenyl-3-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonyl-amino)-butyl)-*N*-

-izobutylbenzénsulfónamid, a ďalšie antivírusové činidlo je 5-fluór-1-[(2*R*,5*S*)-2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiolan-5-yl]-cytozín, t. j. emtricitabine.

7. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) je 4-amino-*N*-((2'*syn*,3*S*)-2-hydroxy-4-fenyl-3-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonyl-amino)-butyl)-*N*-izobutylbenzénsulfónamid, a ďalšie antivírusové činidlo je 1-(5-metánsulfónamido)-1*H*-indol-2-ylkarbonyl)-4-[3-izopropylamino)-2-pyridinyl]piperazín, t. j. delavirdine.

8. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že zlúčenina všeobecného vzorca (I) je 4-amino-*N*-((2'*syn*,3*S*)-2-hydroxy-4-fenyl-3-((*S*)-tetrahydrofuran-3-yloxykarbonylamino)-butyl)-*N*-izobutylbenzénsulfónamid a imunostimulátor je tuscarasol.

9. Farmaceutická kompozícia podľa niektorého z nárokov 1 až 8, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že je forme na orálne podanie.

10. Použitie inhibítora proteázy všeobecného vzorca (I) a jedného alebo viacerých ďalších iných antivírusových činidiel alebo imunostimulátorov podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 na prípravu liečiva na liečenie HIV infekcie u cicavca.

11. Použitie inhibítora proteázy všeobecného vzorca (I) a jedného alebo viacerých ďalších iných antivírusových činidiel alebo imunostimulátorov podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9 na prípravu liečiva na prevenciu HIV infekcie u cicavca.

Koniec dokumentu
