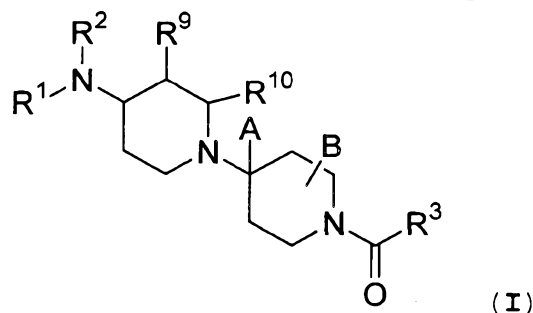


K I V O N A T

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

CCR5 antagonistaként alkalmazható piperidinszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány tárgyát szelektív CCR5 antagonistaként alkalmazható



általános képletű vegyületek — ahol előnyösen

R¹ R⁴-szubsztituált aril- vagy heteroaril-csoport;

R² alkil-, aril-, benzil- vagy ciklopropil-metil-csoport;

R³ adott esetben szubsztituált heteroarilcsoport vagy piridin-
-N-oxidből származtatható csoport,

R⁴ 1-3 szubsztituens a hidrogén- vagy halogénatomok, alkil-,
alkoxi-, halogén-alkil-, halogén-alkoxi-, alkil-szulfonil-
vagy N-szubsztituált amino-alkil-csoportok közül;

R⁹, R¹⁰ és B hidrogénatom vagy alkil- vagy cikloalkil-csoport; és

A hidrogénatom vagy alkilcsoport —

és sóik, ezeket és adott esetben egy vagy több vírusellenes vagy
más hatóanyagot tartalmazó, elsősorban a HIV-fertőzés okozta álla-
potok kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények és kitek képezik.

PK

CCR5 antagonistaként alkalmazható piperidinszármazékok és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát szelektív CCR5 antagonistaként alkalmazható piperidinszármazékok, a találmány szerinti vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, a találmány szerinti vegyületek alkalmazásával végzett kezelési eljárások, valamint a találmány szerinti vegyületek és egy vagy több más, a humán immundeficiencia vírus (HIV) okozta fertőzések kezelésére szolgáló hatóanyag kombinációinak gyógyászati alkalmazása képezik. A találmány tárgyát képezi továbbá a találmány szerinti vegyületek önmagukban vagy más hatóanyaggal kombinált formában való alkalmazása bizonyos kóros állapotok, így kemény szervtranszplantátumok kilökődése, graft versus host betegség, arthritis, reumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség, atópiás dermatitis, pszoriázis, asztma, allergiák vagy sclerosis multiplex kezelésére.

A humán immundeficiencia vírus (HIV), amely a szerzett immunhiányos szindróma (AIDS) néven ismert betegség okozója, minden kétséget kizárólag globális egészségügyi krízist váltott ki, és bár a gyógyszeres terápia jelenleg a betegség progresszióját lassító eredményekkel dicsekedhet, továbbra is fontos cél, hogy a vírus leküzdésére biztonságosabb, hatékonyabb és kevésbé költséges módszereket találjunk.

Korábbi közleményekből ismert, hogy a CCR5 génnek a HIV-fertőzéssel szemben mutatott rezisztenciában szerepe van. A HIV-fertőzés úgy kezdődik, hogy a vírus a CD4 celluláris receptorral és egy másodlagos kemokin koreceptor-molekulával kölcsönhatásra lépve a célsejt membránjához kapcsolódik, és ezt követi a



fertőzött sejtek replikációja, valamint a véráram és más szövetek útján történő disszeminációja. Különböző kemokin receptorok léteznek, azonban a különösen patogén törzsnek tartott makrofág-trópusi HIV esetében, amelynek in vivo replikációja jelenti a fertőzés kezdeti szakaszát, a CCR5 az a kulcsszerepet betöltő kemokin receptor, amely feltétlenül szükséges ahhoz, hogy a HIV behatoljon a sejtbe. Következésképpen, ha sikerül kiküszöbölni a CCR5 vírus-receptor és a HIV közötti kölcsönhatás létrejöttét, megakadályozhatjuk a HIV behatolását a sejtbe. A találmány tárgyát tehát olyan kis molekulák képezik, amelyek CCR5 antagonistá hatást fejtenek ki.

A szakirodalomban leírták, hogy a CCR5 receptorok gyulladásos betegségek, így arthritis, reumatoid arthritis, atópiás dermatitis, pszoriázis, asztma és allergiák esetében a sejttranszfer mediátoraiaként működnek. Következésképpen jogos az a feltételezés, hogy ezeknek a receptoroknak az inhibitorai a felsorolt betegségek kezelésében, továbbá más gyulladásos betegségek vagy állapotok, például gyulladásos bélbetegség, sclerosis multiplex, szolid szervtranszplantátumok kilökődése és graft versus host betegség kezelésében hasznosíthatók.

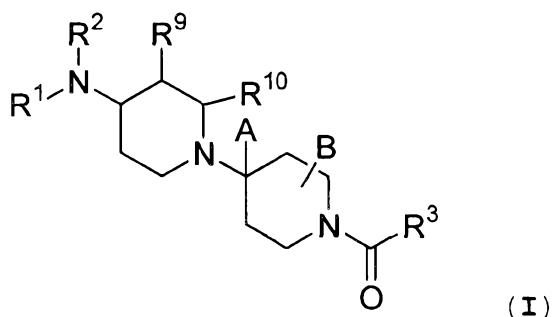
Másféle piperidinszármazékok, amelyek muszkarin antagonisták, ennél fogva kognitív rendellenességek, például Alzheimer-kór kezelésére használhatók, az US 5,883,096, 6,037,352, 5,889,006, 5,952,349 és 5,977,138 számú szabadalmi iratokból ismertek.

A-M. Vandamme és munkatársai [lásd Antiviral Chemistry and Chemotherapy **9**, 187-203 (1998)] emberek HIV-1-fertőzésének klinikai kezelésére közzétettek egy jelenleg általánosan elfogadott eljárást, amely abból áll, hogy legalább 3 hatóanyag kombináció-

ját alkalmazzák, és ezt az eljárást nagyon hatásos antiretrovirális terápiának nevezték el, jelölésére pedig a HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) betűszót használják. A HAART magában foglalja egy nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NRTI), egy nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitor (NNRTI) és egy HIV-proteáz inhibitor (PI) alkalmazását. Az együttműködésre kész, de korábban gyógyszeresen nem kezelt pácienseknél a HAART hatásosnak bizonyult a mortalitás és a HIV-1-fertőzés AIDS-hez vezető progressziójának csökkentésében. Mindazonáltal ez az úgynevezett multidrug-terápia sem képes eliminálni a szervezetből a vírust, azaz a HIV-1-et, és a hosszan tartó gyógyszeres kezelés végül is rendszerint multidrug rezisztenciához vezet. A probléma megoldása ezért a HIV-1-fertőzés hatékonyabb kezelésére szolgáló, új gyógyszeres terápia kifejlesztésétől várható.

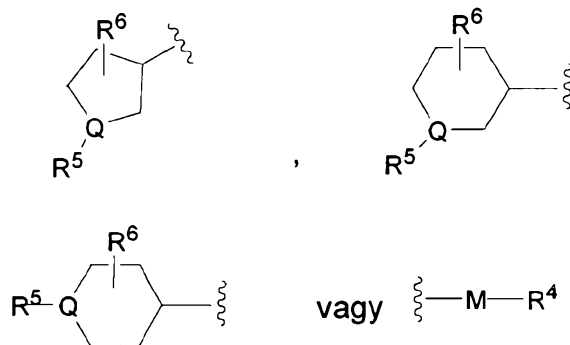
A fenti megfontolásokra alapozva találmányunk tárgyát a CCR5 receptoron antagonistá hatást kifejteni képes új vegyületcsalád, ezeknek a vegyületeknek az előállítására szolgáló eljárások, egy vagy több ilyen vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítmények és a CCR5 receptorokkal összefüggésbe hozható egy vagy több betegség kezelésére, megelőzésére vagy tüneteinek enyhítésére szolgáló eljárások képezik.

Egyik megvalósításában tehát a találmány tárgyát képezik az



általános képletű vegyületek — amely képletben

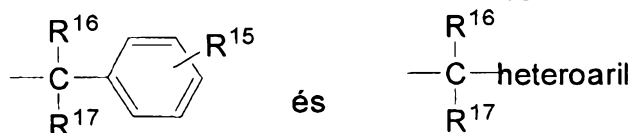
R^1 jelentése



általános képletű csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-, -alkil-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkil-, -szulfonil-, aril-szulfonil-, alkoxi-alkil- vagy savamid-csoport;

R^3 jelentése aril-, 6-tagú heteroaril-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport, egy 6-tagú heteroaromás vegyület N-oxidjából származtatható csoport vagy az



általános képletű csoportok valamelyike, ahol az aril-, fluorenil-, difenil-metil- vagy heteroarilcsoport adott esetben 1-4 szubsztituenset hordozhat, amely 1-4 szubsztituens azonos vagy különböző lehet, és egymástól függetlenül az R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} és R^{15} szimbólumok jelentéseként megadottak közül kerülhet ki;

R^4 jelentése 1-3 szubsztituens, amely 1-3 szubsztituens hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, savamid-, trifluor-metil-,

trifluor-metoxi-, aril- vagy heteroarilcsoport, $-XR^7$ általános képletű csoport, 3-8 szénatomos cikloalkil-karbonil- vagy 3-8 szénatomos heterocikloalkil-karbonil-csoport, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-N(R^{21})SO_2R^{22}$ vagy $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-C(O)NR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, ciano- vagy karboxi-csoport, $-CO_2R^{22}$, R^8 -aril-(1-6 szénatomos alkil)- vagy R^8 -heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-csoport, R^8 -aril- $C(O)-$ vagy $-C(O)NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport, karbamoil- vagy N-hidroxi-karbamoil-csoport, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-NR^{21}C(O)R^{22}$, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-N(R^{21})CO_2R^{22}$, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-N(R^{21})C(O)NR^{21}R^{22}$ vagy $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomos amino-alkil-csoport, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})SO_2NR^{21}R^{22}$ és $-SO_2NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport közül kerülhet ki; azzal a kiegészítéssel, hogy olyan esetben, amikor R^4 egynél több szubsztituenst jelent, azok azonosak vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választhatók;

R^5 jelentése hidrogénatom, aralkil- vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport, R^8 -aril-(1-6 szénatomos alkil)- vagy R^8 -heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-csoport, R^8 -aril- SO_2- általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-karbonil- vagy 4-6 szénatomos cikloalkil-karbonil-csoport R^8 -aril- $-C(O)-$, $-C(O)NR^{21}R^{22}$ vagy $-SO_2NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport;

- R^6 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport;
- R^7 jelentése aril-, szubsztituált aril-, heteroaril-, alkil-, halogén-alkil- vagy cikloalkilcsoport;
- R^8 jelentése 1, 2 vagy 3 szubsztituens, amely hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetil-, ciano-, metil-, -szulfonil-, (trifluor-metil)-szulfonil- és aminocsoport közül kerülhet ki; azzal a kiegészítéssel, hogy olyan esetben, amikor R^8 egynél több szubsztituenst jelent, azok azonosak vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választhatók;
- R^9 , R^{10} és B jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport;
- R^{11} és R^{12} jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport, $-NR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport vagy hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi- vagy trifluor-metoxi-csoport;
- R^{13} jelentése hidrogénatom, $-R^{11}$ általános képletű csoport, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formilcsoport, $-CH=NOR^{19}$ általános képletű csoport, piridin-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{20})CONR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, 3-[klór-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido- vagy 3-[(3-10 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-csoport,

1-6 szénatomos alkil-karbonil-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino- (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-SR^{22}$, $-SOR^{22}$ vagy $-SO_2R^{22}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-CONR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-CO_2R^{19}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boril-csoport;

R^{14} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy amino-csoport vagy R^{15} -fenil- általános képletű csoport;

R^{15} jelentése 1-3 szubsztituens, amely hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy trifluor-metil-csoport, $-CO_2R^{20}$ általános képletű csoport, ciano- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport és halogénatom közül kerülhet ki; azzal a kiegészítéssel, hogy olyan esetben, amikor R^{15} egynél több szubsztituenst jelent, azok azonosak vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választhatók;

R^{16} és R^{17} jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{16} és R^{17} együttes jelentése 2-5 szénatomos alkilén-csoport, amely a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;

R^{19} , R^{20} és R^{21} jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R^{22} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, 2-6 szénatomos hidroxil-alkil-, 2-6 szénatomos alkilén-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

A jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

M jelentése adott esetben R^4 -szubsztituált aril- vagy heteroarilcsoport;

Q jelentése metincsoport vagy nitrogénatom; és

X jelentése metilén-, szulfonil- vagy szulfinilcsoport vagy kén- vagy oxigénatom;

azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor R^1 fenil-, piridil-, tienil- vagy naftilcsoportot jelent, R^2 jelentése hidrogénatomtól és 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkil-karbonil-csoporttól eltérő — és gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik.

Egy másik megvalósítását tekintve, a találmány tárgyát képezik a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmények, amelyek egy vagy több (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak.

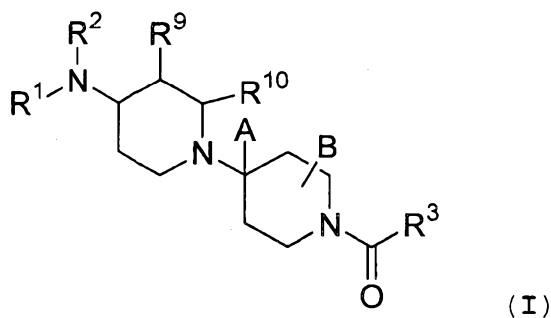
Egy másik megvalósításában a találmány tárgya eljárás a humán immundeficiencia vírussal összefüggésbe hozható állapotok kezelésére, ami abból áll, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy vagy több (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be. Egy még további megvalósítását tekintve, a ta-

találmány tárgya eljárás szolid szervtranszplantátumok kilökődése, graft versus host betegség, arthritis, reumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség, atópiás dermatitis, pszoriázis, asztma, allergiák vagy sclerosis multiplex kezelésére, ami abból áll, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy vagy több (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

Egy további megvalósításában a találmány tárgya eljárás a humán immundeficiencia vírussal összefüggésbe hozható állapotok kezelésére, ami abból áll, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy vagy több (I) általános képletű vegyület és egy vagy több vírusellenes szerként használatos vagy más hatóanyag kombinációját adjuk be. Egy még további megvalósítását tekintve, a találmány tárgya eljárás szolid szervtranszplantátumok kilökődése, graft versus host betegség, arthritis, reumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség, atópiás dermatitis, pszoriázis, asztma, allergiák vagy sclerosis multiplex kezelésére, ami abból áll, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy vagy több (I) általános képletű vegyület és egy vagy több vírusellenes szerként használatos vagy más hatóanyag kombinációját adjuk be.

A CCR5 antagonistá vegyületet és a vírusellenes vagy más hatóanyagot, amelyek a kombináció komponensei, beadhatjuk egyetlen gyógyszeradagolási formában vagy elkülönítetten. Ebből következik, hogy a hatóanyagokat elkülönített gyógyszeradagolási formában tartalmazó kit szintén a találmány részét képezi.

A következőkben rátérünk találmányunk részletes ismertetésére, amelynek tárgyát tehát mindenekelőtt az



általános képlettel ábrázolható vegyületek — a képletben R^1 , R^2 , R^3 , R^9 , R^{10} , A és B jelentése a korábban meghatározott — és gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik képezik.

Olyan esetben, amikor R^1 jelentése



általános képletű csoport, Q előnyösen metincsoportot vagy nitrogénatomot jelent, és R^2 előnyös jelentése alkil-, aril- vagy benzilcsoport.

Ha R^1 jelentése $-M-R^4$ általános képletű csoport, R^2 előnyösen benzil- vagy fenilcsoportot vagy ciklopropil-metil-csoportot jelent.

A leírásban különböző szakkifejezéseket használunk, amelyek jelentését az alábbiakban megadjuk. Eltérő közlés hiányában ezek a leírás egészére érvényesek.

Alkilcsoport alatt egyenes vagy elágazó láncú, 1-20 szénatomot tartalmazó szénhidrogénekből származtatható csoportot értünk. Előnyös alkilcsoportok azok, amelyek 1-12 szénatomosak, és különösen előnyösek azok, amelyekben a szénlánc 1-6 szénatomból áll. Elágazó láncúnak azokat az alkilcsoportokat nevezzük, amelyekben egy vagy több rövid szénláncú alkilcsoport, például metil-, etil- vagy propilcsoport kapcsolódik az egyenes láncú

alkilcsoportokhoz. A találmány szempontjából a rövid szénláncú alkilcsoportok előnyösek. Anélkül, hogy ezekre korlátoznánk, a megfelelő alkilcsoportok közül példaként a metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, terc-butil-, pentil-, heptil-, nonil-, decil-, trifluor-metil- és ciklopropilcsoportot nevezhetjük meg.

A halogén- előtag vagy a halogénatom kifejezés egyaránt jelenthet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomot, ezek közül előnyös a fluor-, klór- és brómatom, és különösen előnyös a fluoratom és a klóratom.

A halogén-alkil-csoport vagy halogénezett alkilcsoport elnevezések olyan alkilcsoportokra vonatkoznak, amelyek egy vagy több hidrogénatomját halogénatom helyettesíti. Nem korlátozó példaként megnevezhetjük többek között a klór-metil-, diklór-metil-, triklór-metil-, fluor-metil-, difluor-metil-, trifluor-metil-, 2-fluor-etil-, 2,2-difluor-etil-, 2,2,2-trifluor-etil- és pentafluor-etil-csoportot.

A gyűrűrendszer-szubsztituens kifejezés értelmezésünk szerint egy aromás vagy nemaromás gyűrűrendszer olyan szubsztituensét jelenti, amely például egy lecserélhető hidrogénatom helyét foglalja el. A gyűrűrendszerhez kapcsolódó szubsztituensek lehetnek azonosak és különbözőek, és egymástól függetlenül a következőkből kerülhetnek ki: aril-, heteroaril-, aralkil-, alkil-amino-, aril-amino-, alkil-aril-, aril-alkenil-, heteroaril-alkil-, alkil-heteroaril-, heteroaril-alkenil-, hidroxil-, hidroxil-alkil-, alkoxil-, aril-oxil-, aril-alkoxil-, acil- vagy aroilcsoport, halogénatom, nitro-, ciano-, karboxil-, alkoxil-karbonil-, (aril-oxil)-karbonil-, (aril-alkoxil)-karbonil-, alkil-szulfonil-,

aril-szulfonil-, heteroaril-szulfonil-, alkil-szulfinil-, aril-szulfinil-, heteroaril-szulfinil-, alkil-tio-, aril-tio-, heteroaril-tio-, aralkil-tio-, (heteroaril-alkil)-tio-, cikloalkil- vagy cikloalkenilcsoport, továbbá Y^1Y^2N -, Y^1Y^2N -alkil-, $Y^1Y^2NC(O)$ - és $Y^1Y^2NSO_2$ - általános képletű csoport, amelyekben Y^1 és Y^2 jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függetlenül hidrogénatom vagy alkil-, aril- vagy aralkilcsoport.

A cikloalkilcsoport meghatározás itt a leírásban monociklusos vegyületből vagy policiklusos, kondenzált gyűrűrendszerből származtatható csoportot jelent, amelyben a gyűrűtag szénatomok száma 3-10, előnyösen 3-7, még előnyösebben 3-6. A cikloalkilcsoport adott esetben egy vagy több, az imént megadottak közül választható gyűrűrendszer-szubsztituenszt hordozhat, és több szubsztituens esetén ezek azonosak vagy különbözőek lehetnek. Nem korlátozó érvennyel a monociklusos cikloalkilcsoportokra példaként többek között a ciklopropil-, ciklobutil-, ciklopentil- és ciklohexilcsoportot adhatjuk meg, a policiklusos cikloalkilcsoport pedig például az 1-dekalinil-, norbornenil- vagy adamantilcsoport és hasonlóak közül kerülhet ki.

A heterocikloalkilcsoport értelmezésünk szerint egy olyan nemaromás, monociklusos vegyületből vagy policiklusos kondenzált gyűrűrendszerből származtatható csoport, amely 3-10, előnyösen 3-7, még előnyösebben 3-6 gyűrűtag szénatomot tartalmaz, a gyűrűt alkotó szénatomok közé egymástól függetlenül az oxigén-, nitrogén- és kénatom közül választható egy vagy két heteroatom ékelődik, és az oxigén- és/vagy kénatomok a gyűrűben az egymással szomszédostól eltérő helyzetet foglalnak el. A heterocikloalkilcsoport adott

esetben egy vagy több, a már korábban megadottak közül választható gyűrűrendszer-szubsztituenst hordozhat, és több szubsztituens esetén ezek azonosak vagy különbözőek lehetnek.

Az arilcsoport kifejezés jelentése értelmezésünk szerint mono- vagy policiklusos, 6-14, előnyösen 6-10 gyűrűtag szénatomot tartalmazó, aromás szénhidrogénből származtatható csoport, amely adott esetben egy vagy több azonos vagy különböző, az előzőekben már tárgyalt gyűrűrendszer-szubsztituenst hordozhat. Anélkül, hogy csupán ezekre korlátoznánk, megfelelő arilcsoportként a fenil- és naftilcsoportot nevezhetjük meg.

Heteroarilcsoport megjelölés alatt olyan 5 vagy 6 atomos monociklusos vagy 11-12 atomos biciklusos aromás csoportokat értünk, amelyekben a karbociklusos szerkezetbe az oxigén-, kén- és nitrogénatomok közül egymástól függetlenül választható 1 vagy 2 heteroatom ékelődik, a gyűrűben a delokalizált pi-elektronok száma megfelel az aromás karakterhez szükségesnek, és az oxigén- és/vagy kénatomok a gyűrűben az egymással szomszédostól eltérő helyzetet foglalnak el. Az előnyös heteroarilcsoportokban a gyűrűtag atomok száma 5 vagy 6. A heteroarilcsoportok adott esetben egy vagy több, a már korábban tárgyaltak közül választható gyűrűrendszer-szubsztituenst hordozhatnak, több szubsztituens esetén ezek azonosak vagy különbözőek lehetnek. Az aza-, oxa- és tia- előtagok azt jelzik, hogy a heteroarilcsoportban a gyűrűtag atomok között, a fenti sorrendnek megfelelően legalább egy nitrogén-, oxigén- vagy kénatom található. A nitrogénatom oxidált formában, N-oxidot képezve is a gyűrű része lehet. A regioizomerek mindegyike, így például piridilcsoport esetében a

2-piridil-, 3-piridil- és 4-piridil-csoport is beletartozik a fenti meghatározásba. A 6 atomos heteroarilcsoportra tipikus példaként a piridil-, pirimidinil- és pirazinil-csoportot, valamint a megfelelő N-oxidokból származtatható csoportokat adhatjuk meg. Megfelelő 5 atomos heteroarilcsoport a furil-, tienil-, pirrolil-, tiazolil-, izotiazolil-, imidazolil-, pirazolil- és izoxalilcsoport vagy a hasonlóké. A biciklusos csoportok általában benzolgyűrűvel kondenzált gyűrűrendszerekből származtatható csoportok, amelyekben a heteroarilcsoport a fent megnevezettek valamelyike, ilyenek például a következők: kinolil-, ftalazinil-, kinazolinil-, benzofuranil-, benzotiofenil- és indolilcsoport vagy hasonlóké.

A savamidcsoportot az RCONH_2 általános képlettel ábrázolható vegyületből származtathatjuk, amely RCONH_2 általános képletű vegyületben egyik vagy mindkét hidrogénatomot alkilcsoporttal — az alkilcsoport meghatározását már korábban megadtuk — helyettesíthetjük.

Az aril-alkil- vagy aralkilcsoport kifejezések olyan arilcsoportot jelentenek, amely alkilcsoporton keresztül kapcsolódik a molekula többi részéhez.

Az alkil-karbonil-csoport olyan alkilcsoportot jelent, amely karbonilcsoporton keresztül kapcsolódik a molekula többi részéhez, és az így létrejött vegyület egy keton.

Az aril-karbonil-csoport megfelelője a molekula többi részéhez karbonilcsoporton keresztül kapcsolódó arilcsoport, amely így ketont képez.

Az alkil-aril-csoport esetében az alkilcsoport egy arilcso-

porton keresztül kapcsolódik egy másik csoporthoz vagy a molekula többi részéhez.

A heteroaril-alkil-csoport kifejezés olyan heteroarilcsoportokra vonatkozik, amelyek alkilcsoporton keresztül kapcsolódnak egy másik csoporthoz vagy a molekula többi részéhez.

Az a kifejezés, hogy adott esetben szubsztituált, a meghatározott csoportokkal való esetleges szubsztitúciót jelenti.

A szolvát értelmezésünk szerint olyan aggregátumot jelent, amely egy oldószerből származtatható iont vagy oldószermolekulát tartalmaz. Példaként a hidrátokat említhetjük.

Kompozíció vagy készítmény alatt olyan több komponensű terméket értünk, amely tartalmazza az adott összetevőt, vagy olyan termék, amely közvetlenül vagy közvetett módon egy meghatározott összetevő hatását fejti ki.

A páciens kifejezés itt a leírásban emberre, valamint emlősökre vagy másféle állatokra vonatkozik.

A emlősök vagy emlős egyed kifejezést akkor használjuk, amikor az adott szöveg emberrel és emlős állatokkal egyaránt kapcsolatba hozható.

A terápiásan hatásos mennyiség szándékunk szerint egy hatóanyag, itt a leírásban például egy (I) általános képletű vegyület olyan mennyiségét jelenti, amely az alkalmazó, például kutató, orvos vagy állatorvos által várt hatást fejti ki az adott szövetben, rendszerben, állatban vagy páciensben, vagyis például enyhíti a kezelendő kóros állapot vagy betegség tüneteit, kivédi vagy megelőzi azokat, vagy lassítja vagy megállítja egy kóros állapot vagy betegség, például valamilyen gyulladás vagy immun-



modulációs vagy légzési rendellenesség progresszióját.

A találmány szerinti vegyületek prodrug-származékai és szolvátjai szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak. A "prodrug" kifejezést itt a leírásban úgy értelmezzük, hogy az vonatkozik egy hatóanyag minden olyan prekursorára, amelyből, egy páciensnek beadva, metabolikus folyamatok következtében vagy csak tisztán kémiai átalakulás folytán egy (I) általános képletű vegyület vagy sója és/vagy szolvátja keletkezik. A prodrug fogalom részletes diszkusszióját megtaláljuk a szakirodalomban [lásd például T. Higuchi and V. Stella: Pro-drugs as Novel Delivery Systems, A.C.S. Symposium Series, Volume 14 (1987); és Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987)].

Az (I) általános képletű vegyületek sókat, szolvátokat és prodrug-származékokat képezhetnek, amelyek tehát szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak. Következésképpen könnyű belátni, hogy olyan esetben, amikor itt a leírásban egy (I) általános képletű vegyületre hivatkozunk, eltérő utalás hiányában beleértjük az adott vegyület sóit, szolvátjait és prodrug-származékait is.

Sók alatt itt a leírásban, ahogy ezt a kifejezést értelmezzük, szervetlen és/vagy szerves savakkal képzett savaddíciós sókat, valamint szervetlen és/vagy szerves bázisokkal képzett sókat értünk. Előfordulhat azonban olyan eset, hogy egy (I) általános képletű vegyület bázisos molekularészeket, például — anélkül, hogy ezekre korlátoznánk — piridinből vagy imidazolból származtatható csoportot, valamint savas csoportokat, például, de nem kizárólag, karboxicsoportot is tartalmaz. Ilyenkor úgyne-

vezett ikerionos sók vagy belső sók képződhetnek, amelyek ugyan- csak a fenti meghatározás szerinti sóknak tekintendők, és szintén beletartoznak a találmány oltalmi körébe. Előnyösnek a gyógyszeré- szetileg elfogadható, azaz nem toxikus, fiziológiásan elviselhető sókat tartjuk, bár más sók is hasznosak lehetnek. Az (I) általános képletű vegyületek sóit többek között úgy állíthatjuk elő, hogy az (I) általános képletű vegyületet egy sav vagy bázis megfelelő, például molárisan ekvivalens mennyiségével reagáltatjuk valamilyen alkalmas közegben, amelyből a só kiválik, vagy vizes közegben, és az oldatot ezt követően liofilizáljuk.

Megfelelő savaddíciós sók például a következők: acetátok, adipátok, alginátok, aszkorbátok, aszpartátok, benzoátok, ben- zolszulfonátok, hidrogén-szulfátok, borátok, butirátok, cit- rátok, kámforsavas sók, kámforszulfonátok, ciklopentil-propioná- tok, diglukonátok, dodecil-szulfátok, etánszulfonátok, fumarátok, glükohoheptanoátok, glicerofoszfátok, hemiszulfátok, heptanoátok, hexanoátok, hidrokloridok, hidrobromidok, hidrojodidok, 2-hidroxi- -etánszulfonátok, laktátok, maleátok, metánszulfonátok, 2-naftalin- szulfonátok, nikotinátok, nitrátok, oxalátok, pektiná-tok, per- szulfátok, 3-fenil-propionátok, foszfátok, pikrátok, pivalátok, propionátok, szalicilátok, szukcinátok, szulfátok, szulfonátok (köztük az itt már említettek), tartarátok, tiocianátok, toluol- szulfonátok (más néven tozilátok), undekanoátok és hasonlóak. Mind- ezeken túlmenően, a szakirodalom [lásd S. Berge et al.: Journal of Pharmaceutical Sciences **66**(1), 1-19 (1977); P. Gould: International J. of Pharmaceutics **33**, 201-217 (1986); és Anderson et al.: The Practice of Medicinal Chemistry, Academic Press, New

York (1986)] bőségesen foglalkozik azokkal a savakkal, amelyekre általában úgy tekintenek, hogy bázisos tulajdonságú hatóanyagokból gyógyszerészetileg elfogadható sók képzéséhez használhatók.

A bázisokkal képzett sók közül elsősorban az ammóniumsókat, az alkálifémsókat, így a nátrium-, lítium- és káliumsókat, az alkáliföldfémekkel képzett sókat, így a kalcium- és magnézium-sókat említhetjük, de megfelelő sók az egyes szerves bázisokkal, például szerves aminokkal, így a benzatinnal, diciklohexil-aminnal, hidrabaminnal [N,N-bisz(dihidroabietil)-etilén-diamin)] N-metil-D-glükaminnal, N-metil-D-glükamiddal és terc-butil-aminnal, továbbá aminosavakkal, például argininnel, lizinnel és hasonlókkal képzett sók.

A bázisos nitrogénatomot tartalmazó vegyületek azonfelül megfelelő reagensekkel, például rövid szénláncú alkil-halogenidekkel, így metil-, etil-, propil- vagy butil-kloriddal, -bromiddal vagy -jodiddal, dialkil-szulfátokkal, így dimetil-, dietil-, dibutil- vagy dipentil-szulfáttal, hosszú szénláncú alkil-halogenidekkel, így decil-, lauril-, mirisztil- és sztearil-kloriddal, -bromiddal vagy -jodiddal, továbbá aralkil-halogenidekkel, így benzil- és fenetil-bromiddal vagy hasonlókkal kvaternerezhetők.

Savaddíciós és bázisaddíciós sók alatt általában gyógyszerészetileg elfogadható sókat értünk, és ezek, mivel a találmány célját illetően teljesen egyenértékűnek tekinthetők a megfelelő vegyület szabad bázis formájával, természetesen szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Az (I) általános képletű vegyületek és sóik, szolvátjaik

vagy prodrug-származékaik tautomerek formájában is létezhetnek (például mint savamid vagy imino-éter), ezért szükségesnek tartjuk kijelenteni, hogy az ilyen tautomer formák mindegyike a találmány részét képezi.

A találmány szerinti vegyületek — beleértve a sókat, szolvátokat és prodrug-származékokat, valamint a prodrug-származékok sóit és szolvátjait is — összes sztereoizomerei például a geometriai izomerek, optikai izomerek és hasonlóak, így azok, amelyek létezése a különböző szubsztituensekben jelen levő aszimmetriás szénatomnak tudható be, tehát az enantiomerek, rotamerok, atropizomerek és diasztereomerek mind a találmány oltalmi körébe tartoznak. A találmány szerinti vegyületek egyes sztereoizomerei lehetnek teljesen tiszták, tehát lényegében minden más izomer formától mentesek, de lehetnek keverékek is, például racemátok vagy az összes többi izomerrel vagy csak egyetlen kiválasztott izomerrel alkotott keverékek. A találmány szerinti vegyületekben a királis centrumok a IUPAC 1974 Recommendations szerinti (S)- vagy (R)-konfigurációjúak lehetnek. Megjegyezzük, hogy a só, szolvát, prodrug-származék és hasonló kifejezések értelmezésünk szerint a találmány szerinti vegyületek vagy prodrug-származékaik enantiomereire, sztereoizomereire, rotamereire, tautomereire is racemátjaira is vonatkoznak.

A nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI) elnevezés alatt itt a leírásban olyan nukleozidokat és nukleotidokat — ide számítva ezek analógjait is — értünk, amelyek gátolják a HIV-1 reverz transzkriptáz működését, vagyis megbénítják azt az enzimet, amely katalizálja a vírusgenom ré-

szét képező HIV-1-RNS konverzióját provírusos HIV-1-DNS-sé.

Jellegzetes, megfelelő NRTI-k például a következők: zidovudin (AZT), RETROVIR márkanéven forgalmazza a Glaxo-Wellcome Inc., Research Triangle, NC 27709; didanozin (ddI), VIDEX márkanéven forgalmazza a Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; zalcitabin (ddC), HIVID márkanéven forgalmazza a Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110; sztavudin (d4T), ZERIT márkanéven forgalmazza a Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; lamivudin (3TC), EPIVIR márkanéven forgalmazza a Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709; abacavir (1592U89), nyilvánosságra hozták a WO 96/30025 számú szabadalmi iratban, és ZIAGEN márkanéven forgalmazza a Glaxo-Wellcome Research Triangle, NC 27709; adefovir dipivoxil [bisz(POM)-PMEA], PREVON márkanéven forgalmazza a Gilead Sciences, Foster City, CA 94404; lobukavir (BMS-180194), nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor, amelyet az EP-0358154 és EP-0736533 számú szabadalmi iratokban hoztak nyilvánosságra, fejleszti a Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; BCH-10652, reverz transzkriptáz inhibitor (a BCH-10618 és BCH-10619 racém keveréke formájában), fejleszti a Biochem Pharma, Laval, Quebec H7V, 4A7, Canada; emitricitabin [(-)-FTC], engedélyező: Emory University (U.S. 5,814,639 számú szabadalmi irat), fejleszti a Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; béta-L-FD4 (további nevek: béta-L-D4C, béta-L-2',3'-didezoxi-5-fluor-citidin), engedélyező: Yale University, engedélyes: Vion Pharmaceuticals, New Haven CT 06511; DAPD, egy purin-nukleozid, (-)-béta-D-2,6-diamino-purin-dioxolán, amelyet az EP 0656778 számú szabadalmi iratban hoztak nyilvánosságra, engedé-



lyező: Emory University és University of Georgia, engedélyes: Triangle Pharmaceuticals, Durham, NC 27707; és lodenozin (FddA), 9-(2,3-didezoxi-2-fluor-b-D-treo-pentafuranozil)-adenin, egy savakkal szemben stabil purinvázis reverz transzkriptáz inhibitor, a NIH felfedezése, fejleszti az U.S. Bioscience Inc., West Conshohocken, PA. 19428.

A nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI) elnevezést használjuk itt a leírásban azokra a nukleozidokétól eltérő szerkezetű vegyületekre, amelyek gátolják a HIV-1 reverz transzkriptáz működését.

Tipikus, megfelelő nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok például a következők: nevirapin (BI-RG-587), VIRAMUNE márkanéven forgalmazza a Boehringer Ingelheim, a gyártó a Roxane Laboratories, Columbus, OH 43216 képviselőjében; delaviradin (BHAP, U-90152), RESCRIPTOR márkanéven forgalmazza a Pharmacia and Upjohn Co., Bridgewater, NJ 08807; efavirenz (DMP-266), egy 2-benzoxazinon, nyilvánosságra hozták a WO 94/03440 számú szabadalmi iratban, SUSTIVA márkanéven forgalmazza a DuPont Pharmaceutical Co., Wilmington, DE 19880-0723; PNU-142721, egy furopiridin-tiopirimid, fejleszti a Pharmacia and Upjohn Co., Bridgewater, NJ 08807; AG-1549 (korábban Shionogi # S-1153), [{5-[(3,5-diklór-fenil)-tio]-4-izopropil-1-[(4-piridil)-metil]-1H-imidazol-2-il}-metil]-karbonát, amely a WO 96/10019 számú szabadalmi iratból ismert, klinikai fejlesztését végzi az Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; MKC-442, 6-benzil-1-(etoxi-metil)-5-izopropil-2,4(1H,3H)-pirimidindion, a Mitsubishi Chemical Co. felfedezése, fejleszti a Triangle Pharma-



ceuticals, Durham, NC 27707; és (+)-kalanolid A (NSC-675451) és B, kumarinszármazékok, az U.S. 5,489,697 számú szabadalmi iratból (NIH) ismert, engedélyes a Med. Chem. Research, amely a Vita-Invest céggel együtt végzi a (+)-kalanolid A, egy orálisan alkalmazható termék fejlesztését.

A proteáz inhibitor (PI) elnevezés itt a leírásban a HIV-1-proteáz inhibitoraira vonatkozik. Ez az enzim szükséges a poliprotein prekursorok (például gag és gag-pol poliproteinek) proteolitikus hasításához egyedi, a fertőző HIV-1-ben megtalálható funkcionális fehérjékké. A HIV-proteáz inhibitorok között találunk nagy molekulatömegű (7600 dalton) peptidomimetikus, lényegében peptidként viselkedő vegyületeket, ilyen például a Merck által forgalmazott CRIXIVAN, és találunk a peptidektől eltérő szerkezetű vegyületeket, ilyen például az Agouron által forgalmazott VIRACEPT.

Jellegzetes, megfelelő proteáz inhibitorok a következők: szakvinavir (Ro 31-8959), keményzselatin kapszulás készítésben INVIRASE márkanéven, lágyzselatin kapszulás készítésben pedig FORTOVASE márkanéven forgalmazza a Roche Pharmaceuticals, Nutley, NJ 07110-1199; ritonavir (ABT-538), NORVIR márkanéven forgalmazza az Abbott Laboratories, Abbott Park, IL 60064; indinavir (MK-639), CRIXIVAN márkanéven forgalmazza a Merck & Co., Inc., West Point, PA 19586-0004; nelfnavir (AG-1343), VIRACEPT márkanéven forgalmazza az Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020; amprenavir (141W94), egy fejlesztés alatt levő nempeptid proteáz inhibitor AGENERASE márkanéven, fejleszti a Vertex Pharmaceuticals Inc., Cambridge, MA 02139-4211, és forgalmazza a

Glaxo-Wellcome, Research Triangle, NC egy kiterjedt hozzáférési program keretében; lazina-
vir (BMS-234475), forgalmazza a Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543, de a felfedezése eredetileg a Novartis [Basel, Switzerland (CGP-61755)] érdeme; DMP-450, egy ciklusos karbamid, a DoPont fedezte fel, fejleszti a Triangle Pharmaceuticals; BMS-2322632, egy aza-peptid, fejlesztés alatt, második generációs HIV-1 PI-ként fejleszti a Bristol-Myers Squibb Co., Princeton, NJ 08543; ABT-378, fejlesztés alatt, fejleszti az Abbott, Abbott Park, IL 60064; és AG-1549, egy orálisan hatásos imidazol-karbamát, a Shionogi felfedezése (Shionogi # S-1153), fejleszti az Agouron Pharmaceuticals, Inc., LaJolla CA 92037-1020.

További vírusellenes hatóanyagokat is említhetünk, ezek a következők: hidroxikarbamid, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafuzid és Yssum Project No. 11607. A hidroxikarbamid (Droxia) egy ribonukleozid-trifoszfát-reduktáz — ennek az enzimnek szerepe van a T-sejtek aktiválódásában — inhibitor. A hidroxikarbamidot az NCI-nél fedezték fel, és jelenleg a Bristol-Myers Squibb fejleszti. A preklinikai vizsgálatok során kimutatták, hogy szinergetikus hatást gyakorol a didanozin aktivitására, és vizsgálatokat végeztek a sztavudinnal is. Az IL-2 az EP-0142268 (Ajinomoto), EP-0176299 (Takeda) és az U.S. RE 33653, 4530787, 4569790, 4604367, 4748234, 4752585 és 4949314 (Chiron) számú szabadalmi iratokból ismert, és vízzel rekonstruálható és hígítható, intravénás infúzióként vagy szubkután injekcióként beadható liofilizált por formájában, PROLEUKIN (aldesleukin) márkanéven forgalmazza a Chiron Corp., Emeryville, CA 94608-2997. Szubku-

tán alkalmazásnál előnyösen a dózis hozzávetőleg 1 000 000-20 000 000 NE/nap, még előnyösebben 15 000 000 NE/nap. Az IL-12 a WO 96/25171 számú szabadalmi iratból ismert, forgalmazza a Roche Pharmaceuticals, Nuttley, NJ 07110-1199 és az American Home Products, Madison, NJ 07940. A dózis szubkután alkalmazásnál hozzávetőleg 0,5 µg/kg/nap és 10 µg/kg/nap között lehet. A pentafulid (DP-178, T-20) egy 36 aminosavból álló szintetikus peptid, az U.S. 5,464,933 számú szabadalmi iratból vált ismertté. A Duke University licenszével a Trimeris a Duke University-vel együttműködve végzi a fejlesztést. A pentafulid úgy hat, hogy gátolja a HIV-1 és a célmembrán fúzióját. A pentafulidot 3-100 mg/nap dózisban folyamatos szubkután infúzió vagy injekció formájában, efivarens és 2 PI egyidejű alkalmazásával adják be olyan HIV-1 pozitív pácienseknek, akik a három hatóanyagok kombinált terápiára rosszul reagálnak. Előnyös napi 100 mg beadása. Az Yisum Project No. 11607 egy szintetikus protein, amelyet a HIV-1 Vif protein alapján konstruáltak. Jelenleg preklinikai fejlesztését végzi az Yisum Research Development Co., Jerusalem 91042, Israel. A ribavirint (kémiai nevén 1-β-D-ribofuranozil-1H-1,2,4-triazol-3-karboxamid) az ICN Pharmaceuticals Inc., Costa Mesa, California forgalmazza. Előállítását és gyógyszerre formulálását közölték az U.S. 4,211,771 számú szabadalmi iratban.

Az "anti-HIV-1 terápia" kifejezés itt a leírásban HIV-1-fetőzött ember kezelését jelenti bármely, a HIV-1 ellen hatásosnak talált gyógyszerrel, akár magában, akár úgynevezett multidrug kombinációs terápia, különösen a 3 vagy 4 különböző hatóanyag kombinációjával végzett és HAART néven ismert kezelési el-

járás részeként. Az anti-HIV-1-terápiának megfelelő kezelési mód rendszerint multidrug kombinációs terápiát jelent, bár nem kívánjuk csupán erre korlátozni, és például a következő hatóanyag-kombinációkkal történhet:

- i) legalább három anti-HIV-1 hatóanyag, amely két NRTI, egy PI, egy második PI és egy NNRTI közül választható; és
- ii) legalább két anti-HIV-1 hatóanyag, amelyek a NNRTI-k és PI-k közül választhatók.

A HAART néven ismert multidrug kombinációs terápia elemei tipikus esetben a következők: a) három hatóanyag kombinációja, úgymint két NRTI és egy PI; vagy b) két NRTI és egy NNRTI; c) négy hatóanyag kombinációja, úgymint két NRTI, egy PI és egy második PI vagy egy NNRTI. A gyógyszeresen még soha nem kezelt páciensek esetében az anti-HIV-1 terápiát előnyösen 3 hatóanyag kombinációjával kezdjük, ez előnyösen két NRTI és egy PI alkalmazásából áll, hacsak nem áll fenn intolerancia a PI-vel szemben. A kezelési séma betartása elengedhetetlen. A CD4⁺ és HIV-1-RNS plazmaszinteket 3-6 havonta szükséges kontrollálni, és amennyiben a vírustiter görbéje platószerű, egy negyedik hatóanyag, például egy PI vagy egy NNRTI alkalmazása válik időszerűvé (lásd az A táblázatot).

Anti-HIV-1 multidrug kombinációs terápia

A. Három hatóanyag kombinációja:

1. Két NRTI¹ + egy PI²
2. Két NRTI¹ + egy NNRTI³

B. Négy hatóanyag kombinációja⁴:

Két NRTI + egy PI + egy második PI vagy egy NNRTI

C. Alternatívák⁵:

Két NTRI¹

Egy NTRI⁵ + egy PI²

Két PI⁶ + egy NTRI⁷ vagy NNTRI³

Egy PI² + egy NRTI⁷ + egy NNRTI³

Lábjegyzetek a táblázathoz:

¹ A következők valamelyike: zidovudin + lamivudin; zidovudin + didanozin; sztavudin + lamivudin; sztavudin + didanozin; zidovudin + zalcitabin.

² Indinavir, nelfinavir, ritonavir vagy szakvinavir lágyzselatin kapszulás kisserelésben.

³ Nevirapin vagy delavirdin.

⁴ Lásd A-M. Vandamme és munkatársai közleményében [Antiviral Chemistry and Chemotherapy **9**, 187 (1998)] a 193-197. oldalakat, valamint az 1. és 2. ábrát.

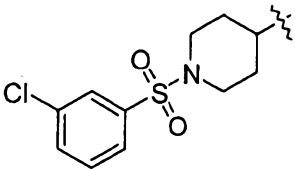
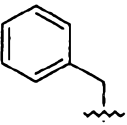
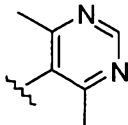
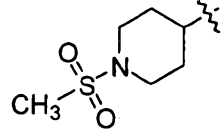
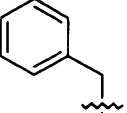
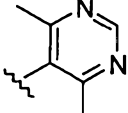
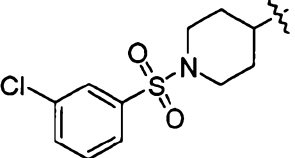
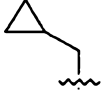
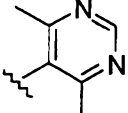
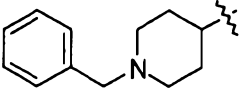
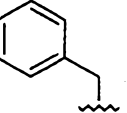
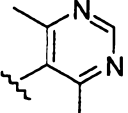
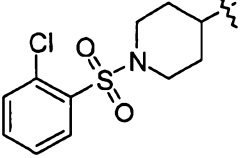
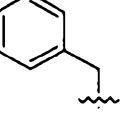
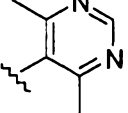
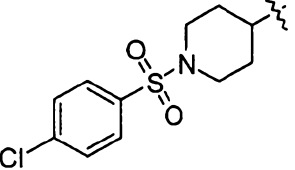
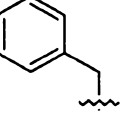
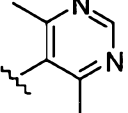
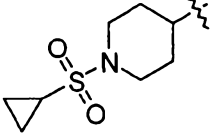
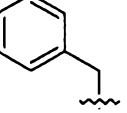
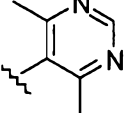
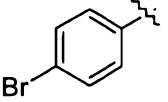
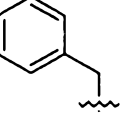
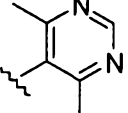
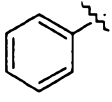
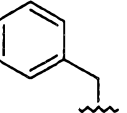
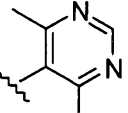
⁵ Az alternatív kezelési sémákat az tette szükségessé, hogy egyes pácienseknél az ajánlott kezelési séma nem volt megfelelő a gyógyszerelési compliance vagy toxicitási problémák miatt, más betegek pedig az eredeti terápiára nem reagáltak vagy visszaes-tek. A két nukleozidos kombinációk sok páciens esetében HIV-rezisztenciához és klinikai kudarchoz vezethetnek.

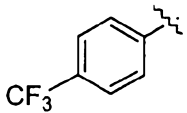
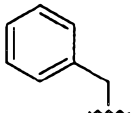
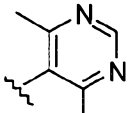
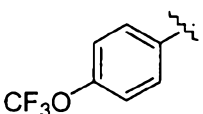
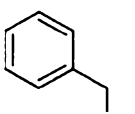
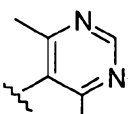
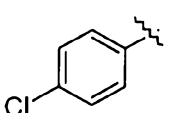
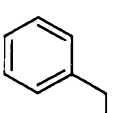
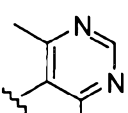
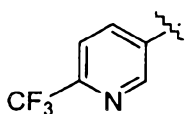
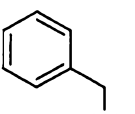
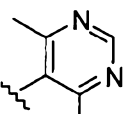
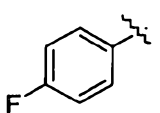
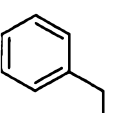
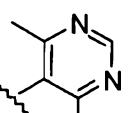
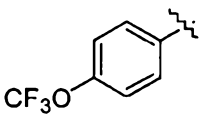
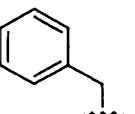
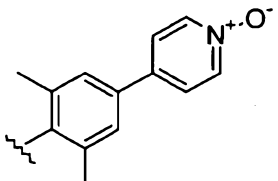
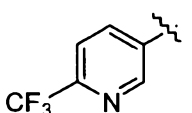
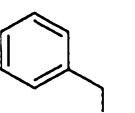
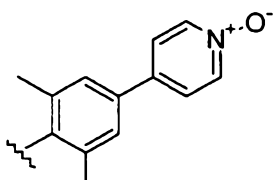
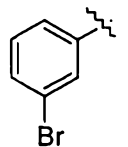
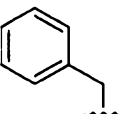
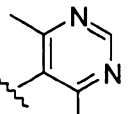
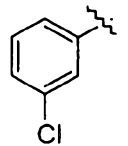
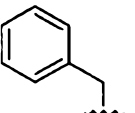
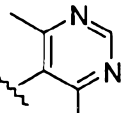
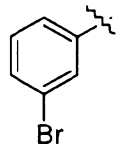
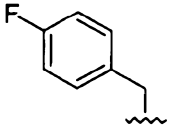
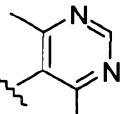
⁶ Legtöbb adatunk a szakvinavirral és ritonavirral [mindkettő dó- zisa 400 mg naponta kétszer (bid)] kapcsolatban van.

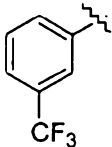
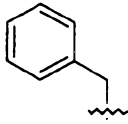
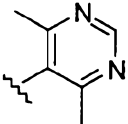
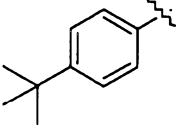
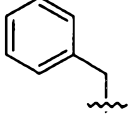
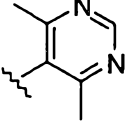
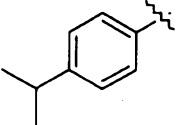
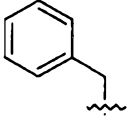
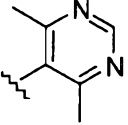
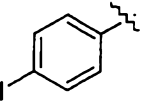
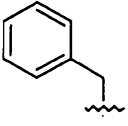
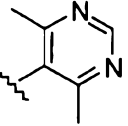
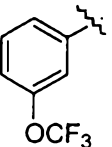
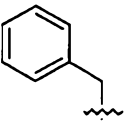
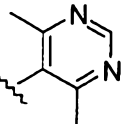
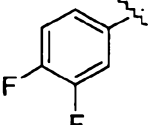
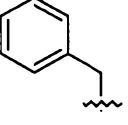
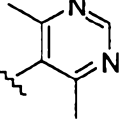
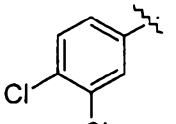
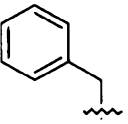
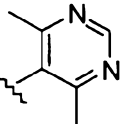
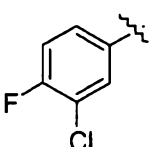
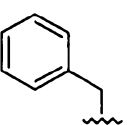
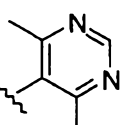
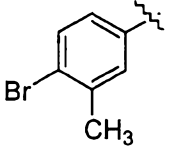
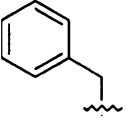
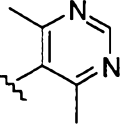
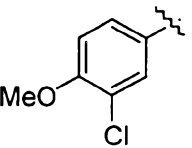
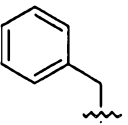
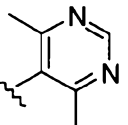
⁷ Zidovudin, sztavudin vagy didanozin.

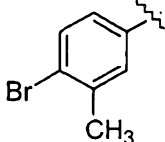
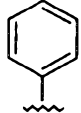
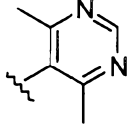
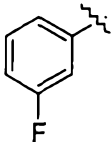
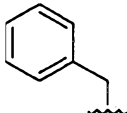
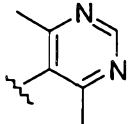
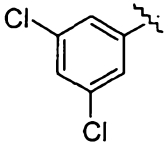
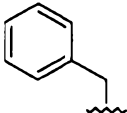
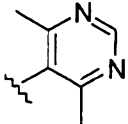
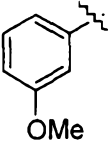
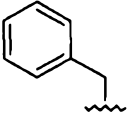
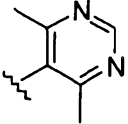
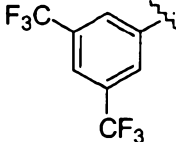
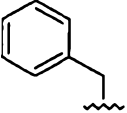
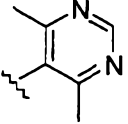
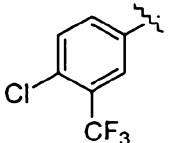
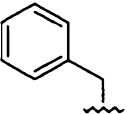
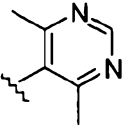
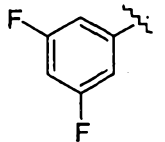
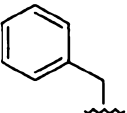
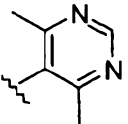
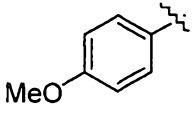
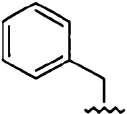
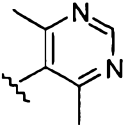
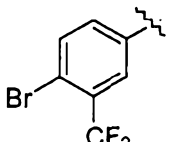
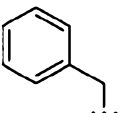
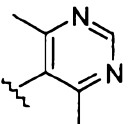
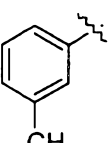
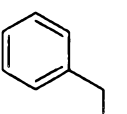
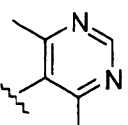
A jellegzetes találmány szerinti vegyületekre nem korlátozó példaként szolgálnak azok a vegyületek, amelyek képletében R¹, R² és R³ jelentése az 1. táblázatban megadott.

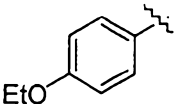
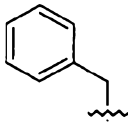
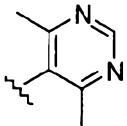
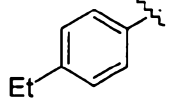
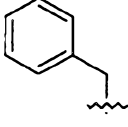
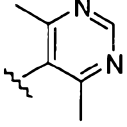
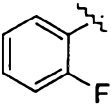
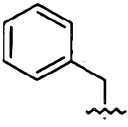
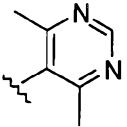
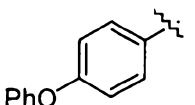
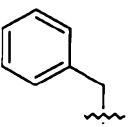
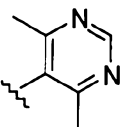
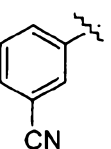
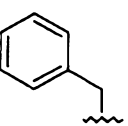
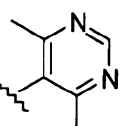
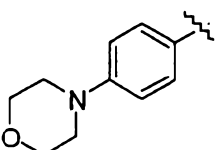
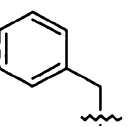
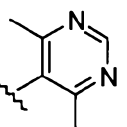
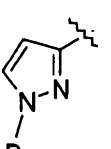
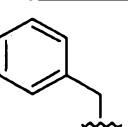
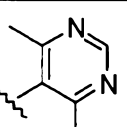
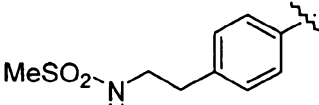
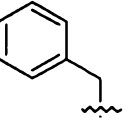
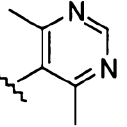
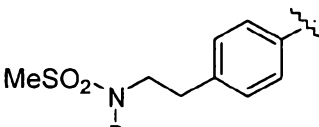
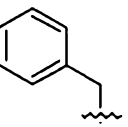
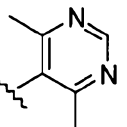
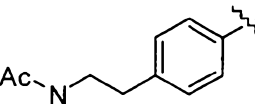
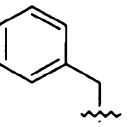
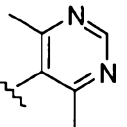
1. táblázat

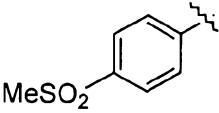
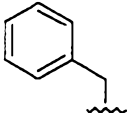
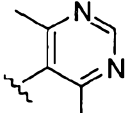
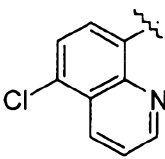
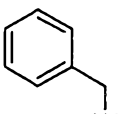
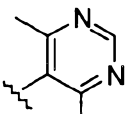
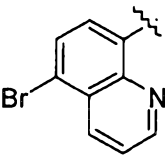
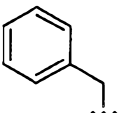
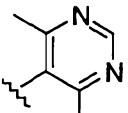
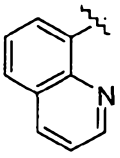
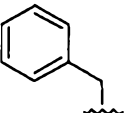
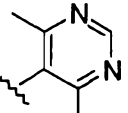
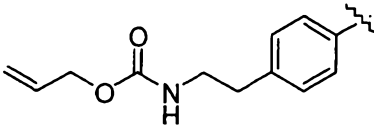
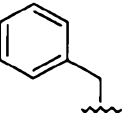
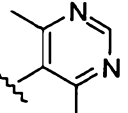
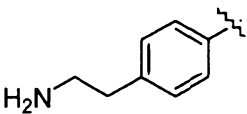
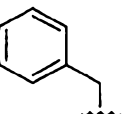
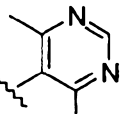
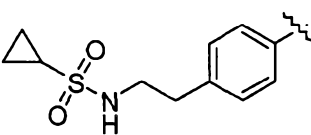
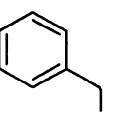
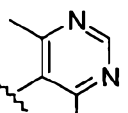
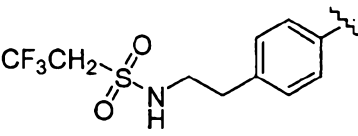
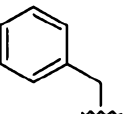
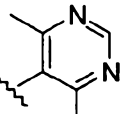
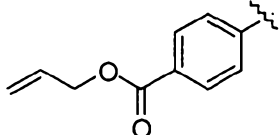
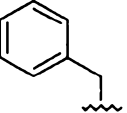
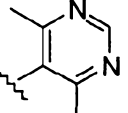
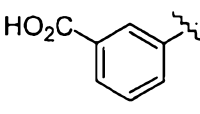
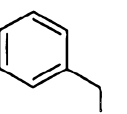
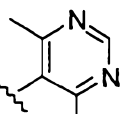
Szám	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

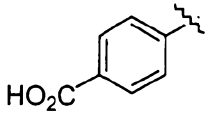
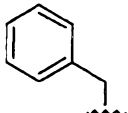
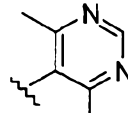
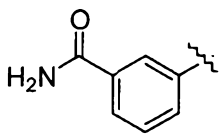
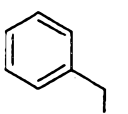
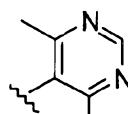
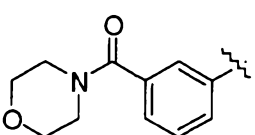
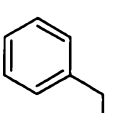
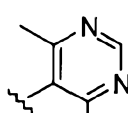
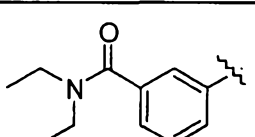
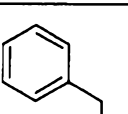
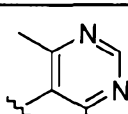
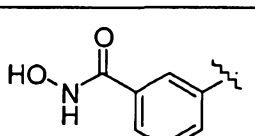
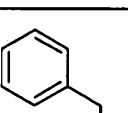
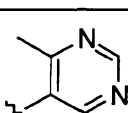
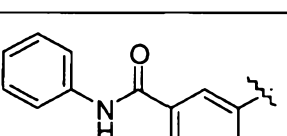
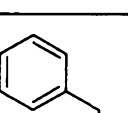
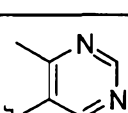
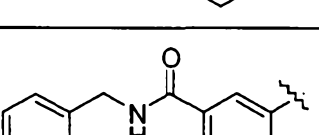
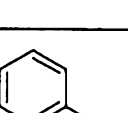
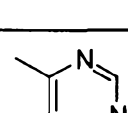
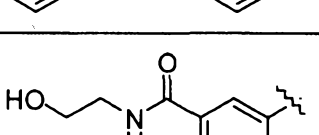
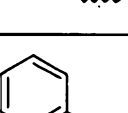
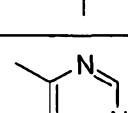
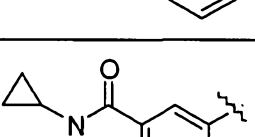
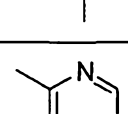
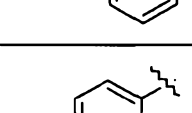
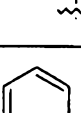
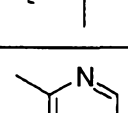
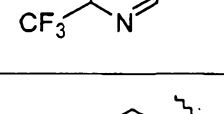
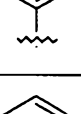
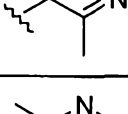
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			

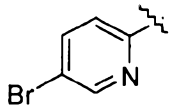
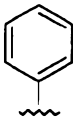
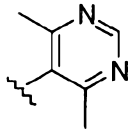
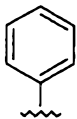
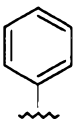
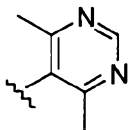
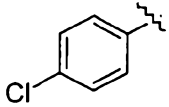
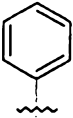
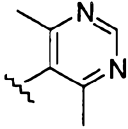
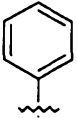
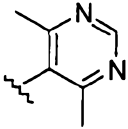
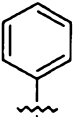
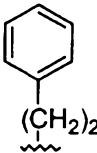
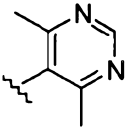
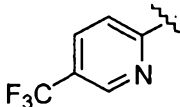
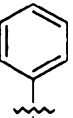
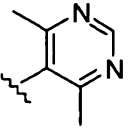
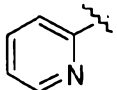
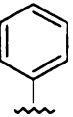
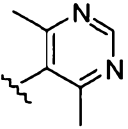
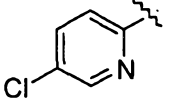
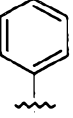
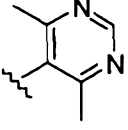
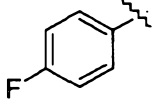
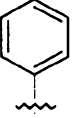
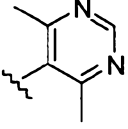
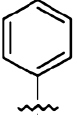
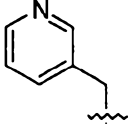
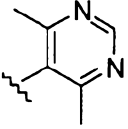
20	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>
21	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>
22	 <chem>CC(C)CC1=CC=C(C=C1)</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>
23	 <chem>Ic1ccc(cc1)</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>
24	 <chem>COc1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>
25	 <chem>Fc1cc(F)ccc1</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>
26	 <chem>Clc1cc(Cl)ccc1</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>
27	 <chem>Fc1cc(Cl)ccc1</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>
28	 <chem>Cc1cc(Br)ccc1</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>
29	 <chem>COc1cc(Cl)ccc1</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC=C(C=C1)C2=CC=CC=C2</chem>

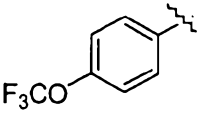
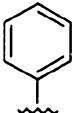
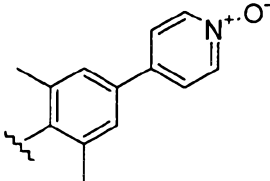
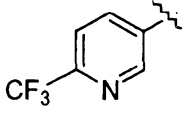
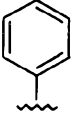
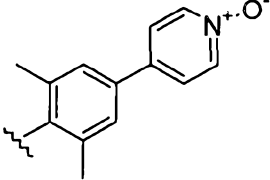
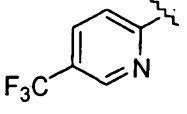
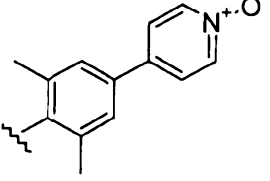
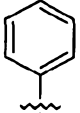
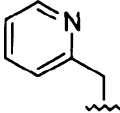
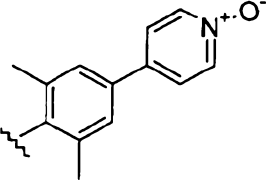
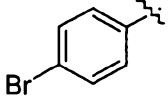
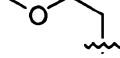
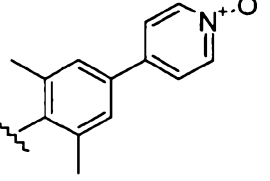
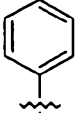
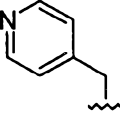
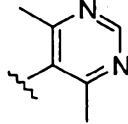
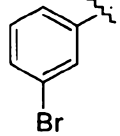
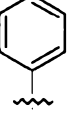
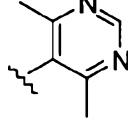
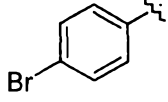
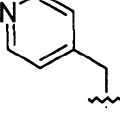
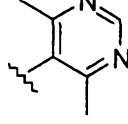
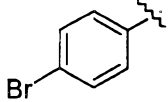
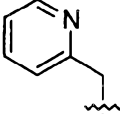
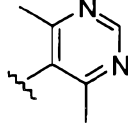
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			

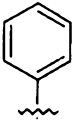
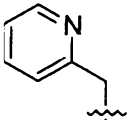
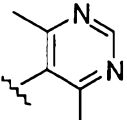
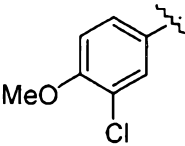
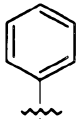
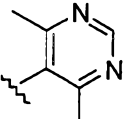
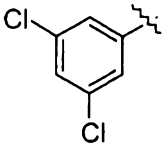
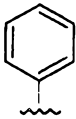
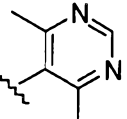
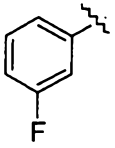
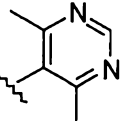
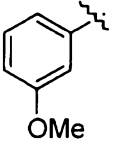
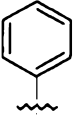
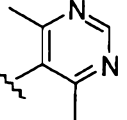
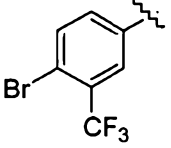
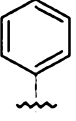
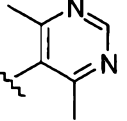
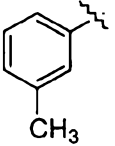
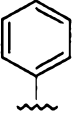
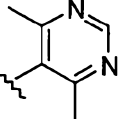
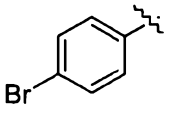
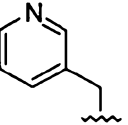
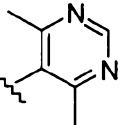
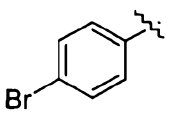
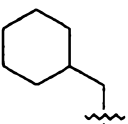
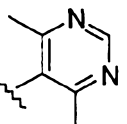
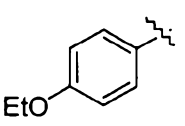
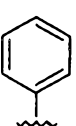
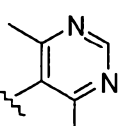
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			

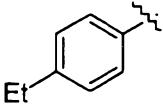
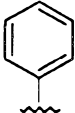
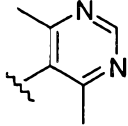
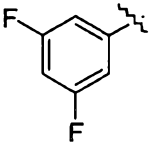
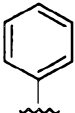
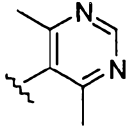
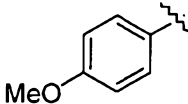
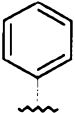
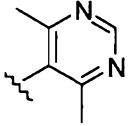
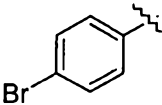
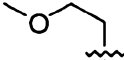
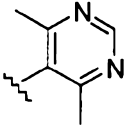
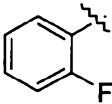
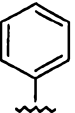
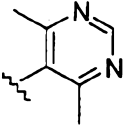
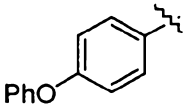
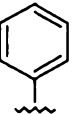
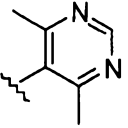
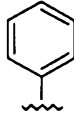
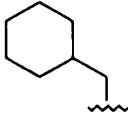
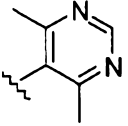
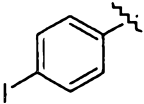
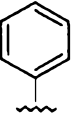
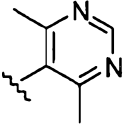
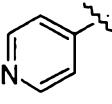
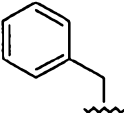
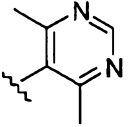
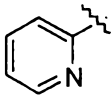
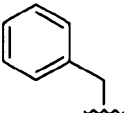
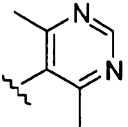
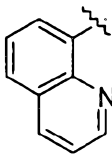
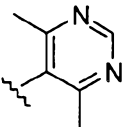
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			

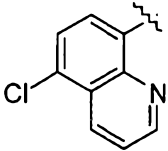
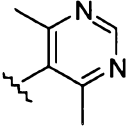
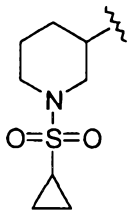
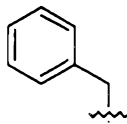
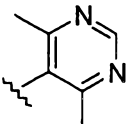
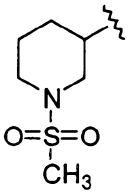
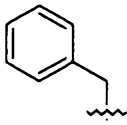
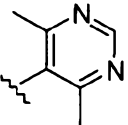
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			

71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			

81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			

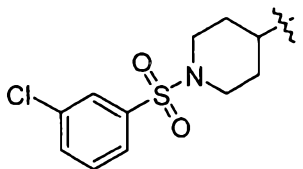
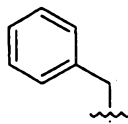
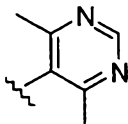
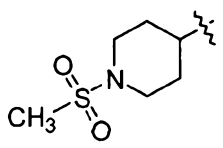
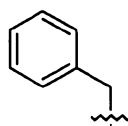
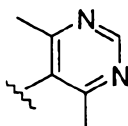
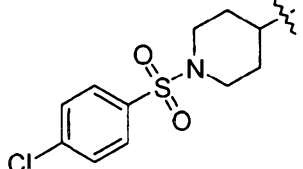
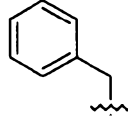
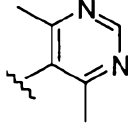
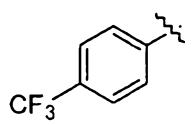
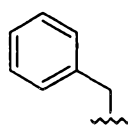
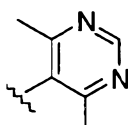
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			
99			

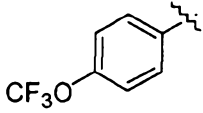
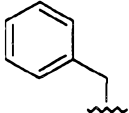
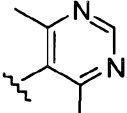
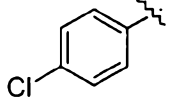
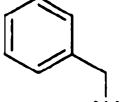
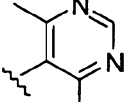
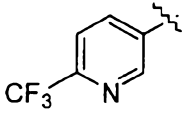
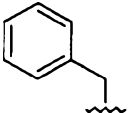
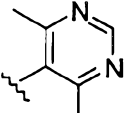
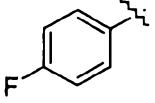
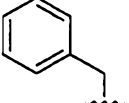
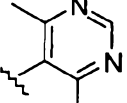
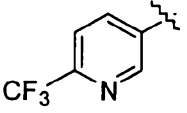
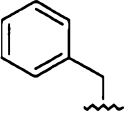
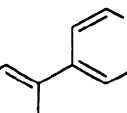
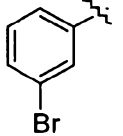
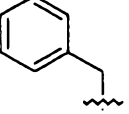
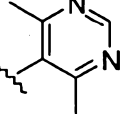
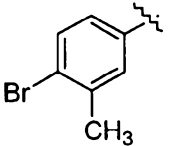
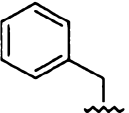
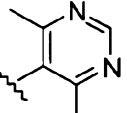
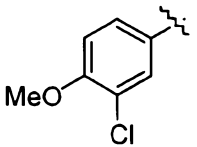
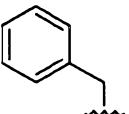
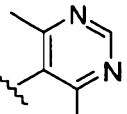
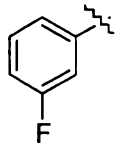
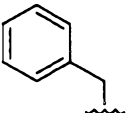
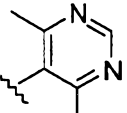
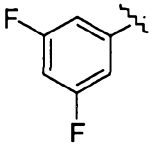
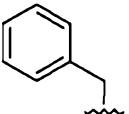
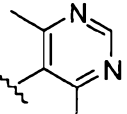
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			
108			
109			
110			

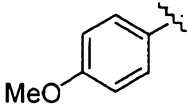
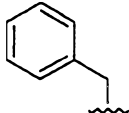
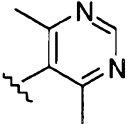
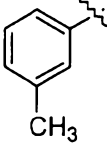
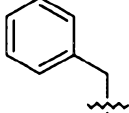
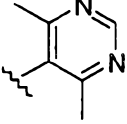
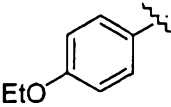
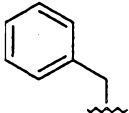
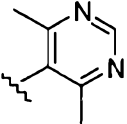
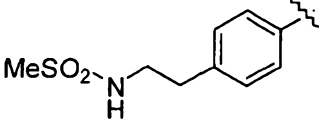
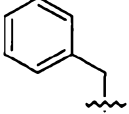
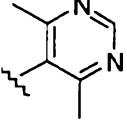
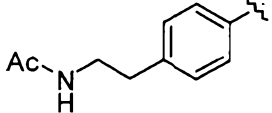
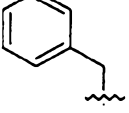
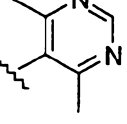
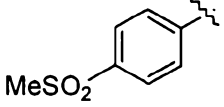
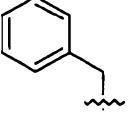
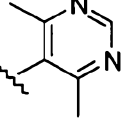
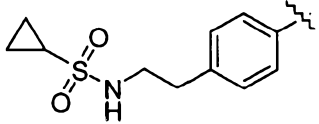
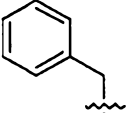
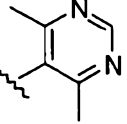
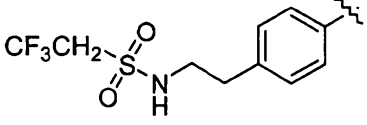
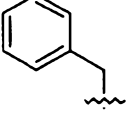
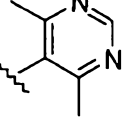
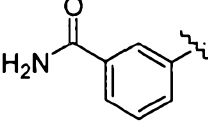
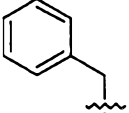
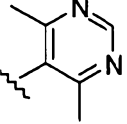
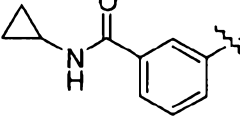
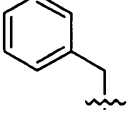
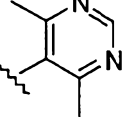
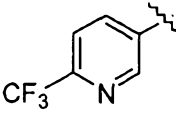
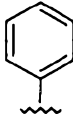
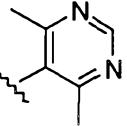
111		CH ₃	
112			
113			

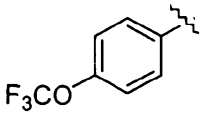
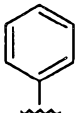
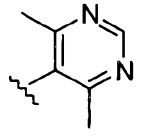
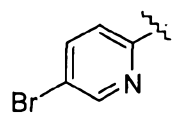
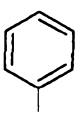
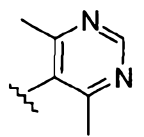
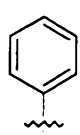
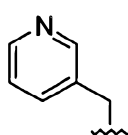
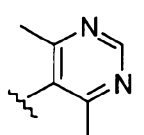
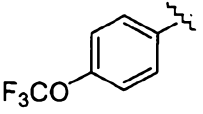
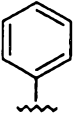
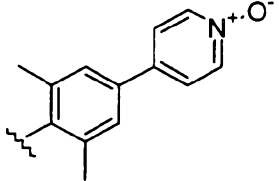
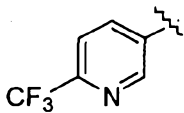
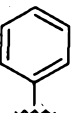
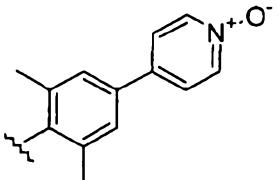
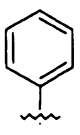
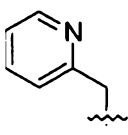
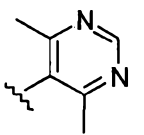
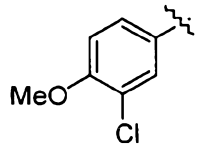
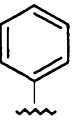
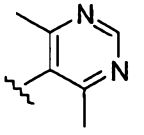
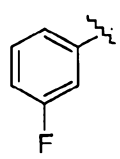
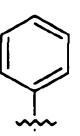
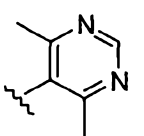
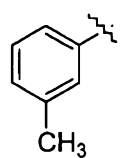
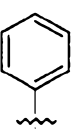
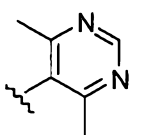
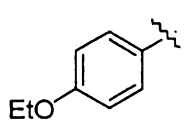
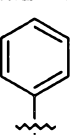
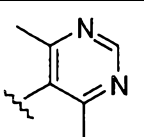
Az 1. táblázat szerinti vegyületek közül előnyösek azok, amelyek képletében R¹, R² és R³ az 1A. táblázatban megadottakat jelentik.

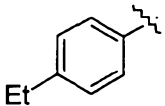
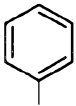
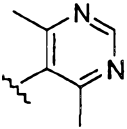
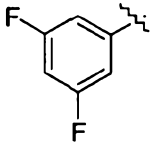
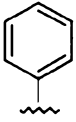
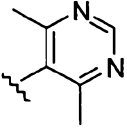
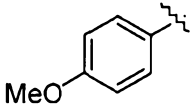
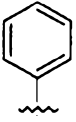
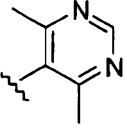
1A. táblázat

Szám	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
6			
10			

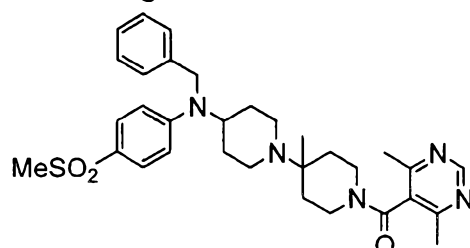
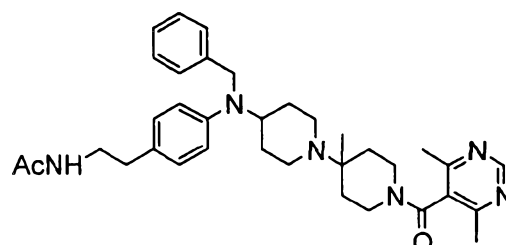
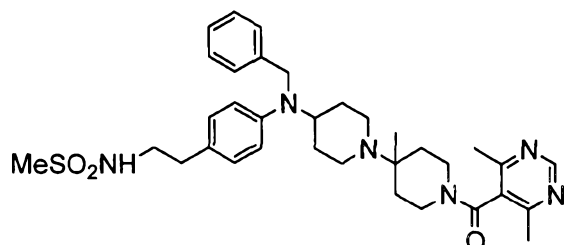
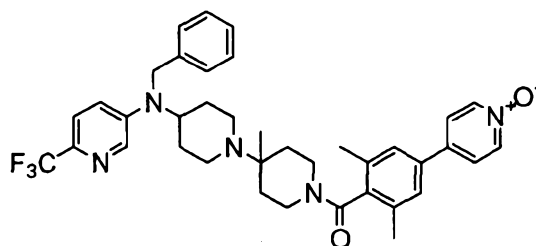
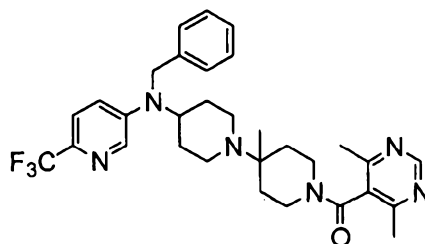
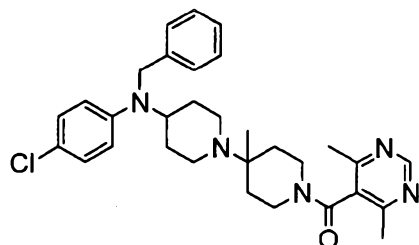
11			
12			
13			
14			
16			
17			
28			
29			
31			
36			

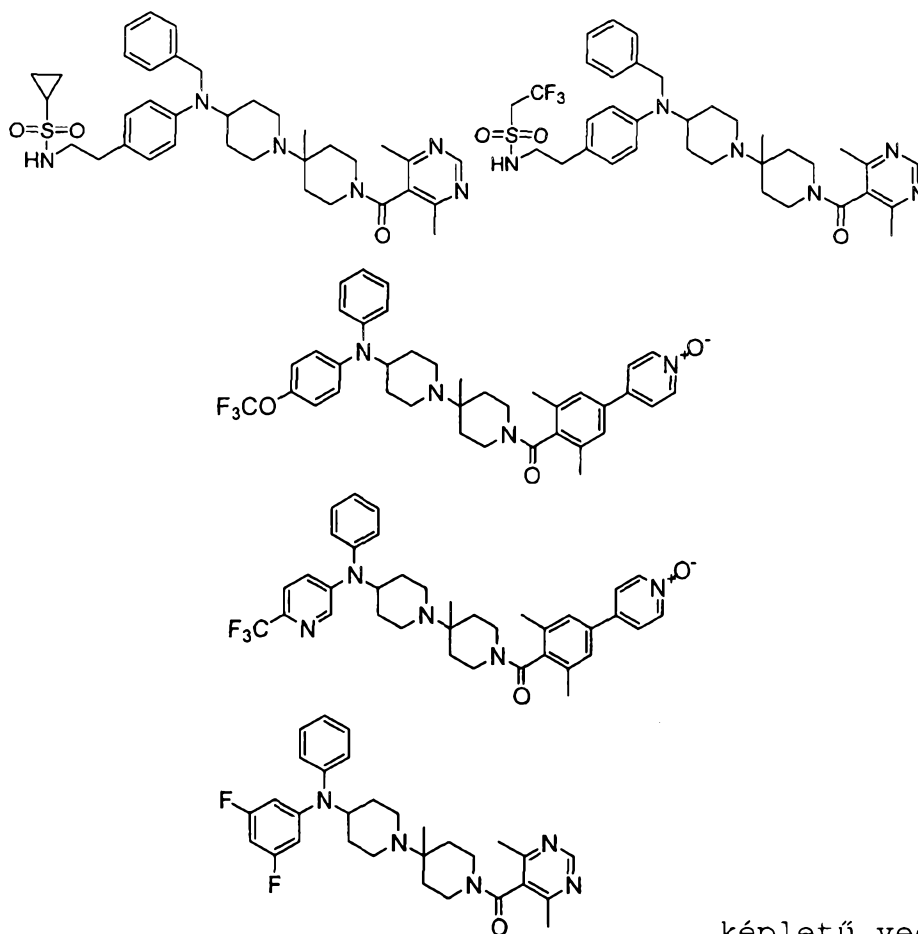
37			
39			
40			
47			
49			
50			
56			
57			
61			
68			
69			

70			
71			
80			
81			
82			
90			
91			
93			
96			
99			

100			
101			
102			

Különösen előnyösek a találmány szerinti vegyületek közül a





képletű vegyületek.

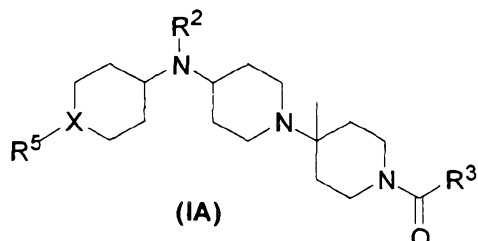
A találmány szerinti vegyületek elsősorban CCR5 antagonistaként hasznosíthatók.

A találmány szerinti vegyületek a szakirodalomból ismert eljárásokkal, például az itt következő részben látható reakció vázlatok által szemléltetett és a példákban megadott eljárásokkal, továbbá az US 5,883,096, 6,037,352, 5,889,006, 5,852,349 és 5,977,138 számú szabadalmi iratokban közölt eljárásokkal állíthatók elő.

A reakcióvázlatokban egyes oldószerek és reagensek nevét rövidítve adjuk meg, ezek a rövidítések a következőket jelentik: THF = tetrahidrofurán; EtOH = etanol; MeOH = metanol; HOAc vagy AcOH = ecetsav; EtOAc = etil-acetát; DMF = N,N-dimetil-formamid; TFA = trifluor-ecetsav; TFAA = trifluor-ecetsavanhidrid; HOBT = 1-hidroxi-benzo-triazol; MCPBA = 3-klór-perbenzoesav; Et₃N = trietil-amin; Et₂O = dietil-éter; Boc = (terc-butoxi)-karbonil-csoport; DBU = 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én; DMSO =

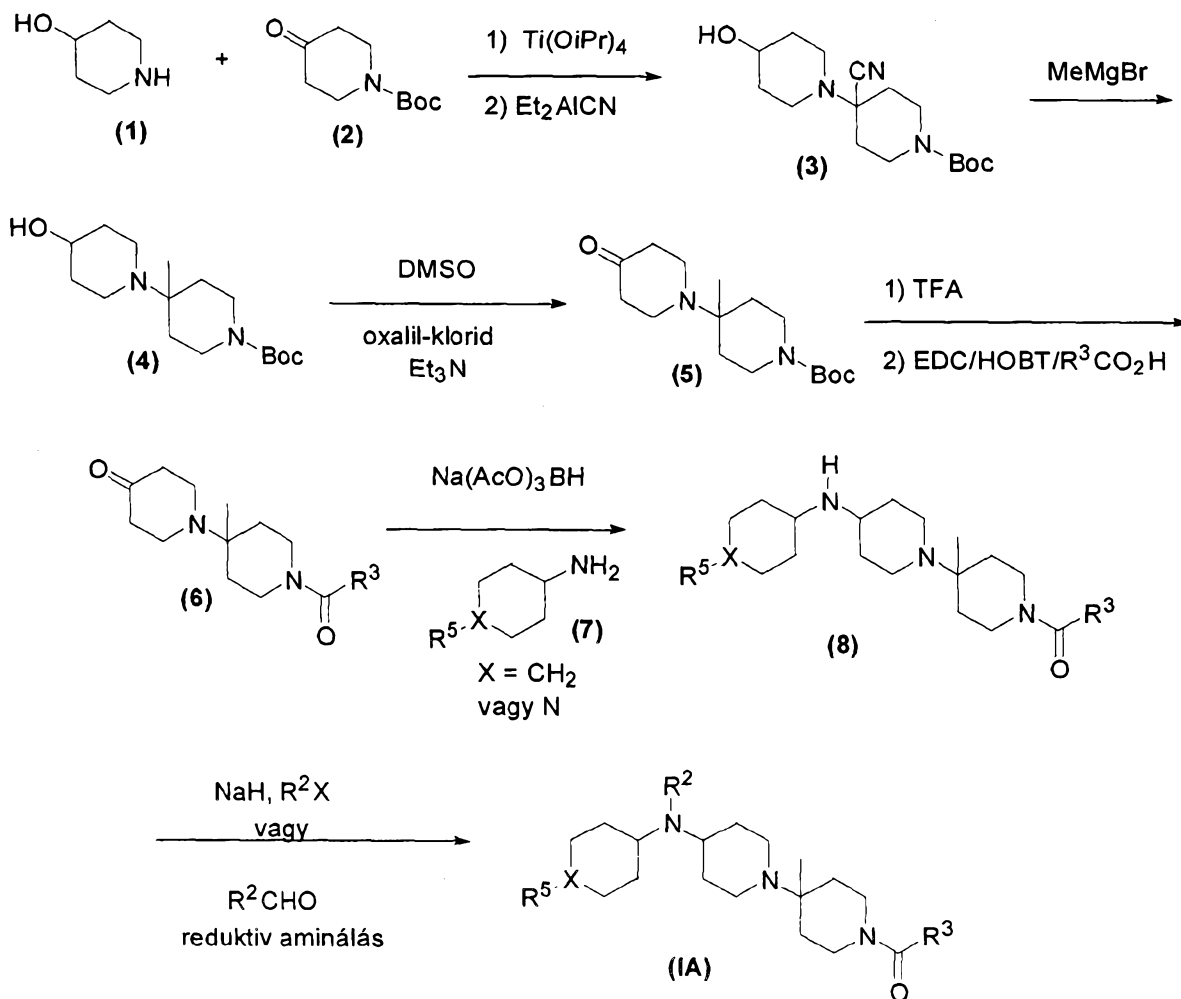
dimetil-szulfoxid; p-TSA = 4-toluolszulfonsav; KHMDA = kálium-bisz(trimetil-szilil)-amid; DMAP = 4-(dimetil-amino)-piridin; DIPEA = N,N-diizopropil-etil-amin; EDCI = 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid.

Az



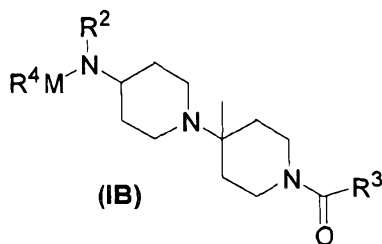
általános képletű vegyületeket, amelyek képletében X jelentése metincsoport vagy nitrogénatom, R^2 jelentése alkil- vagy benzil-csoport, R^3 és R^5 jelentése pedig a bevezetőben megadottakkal azonos, az A reakcióvázlat szerint állítjuk elő.

"A" reakcióvázlat

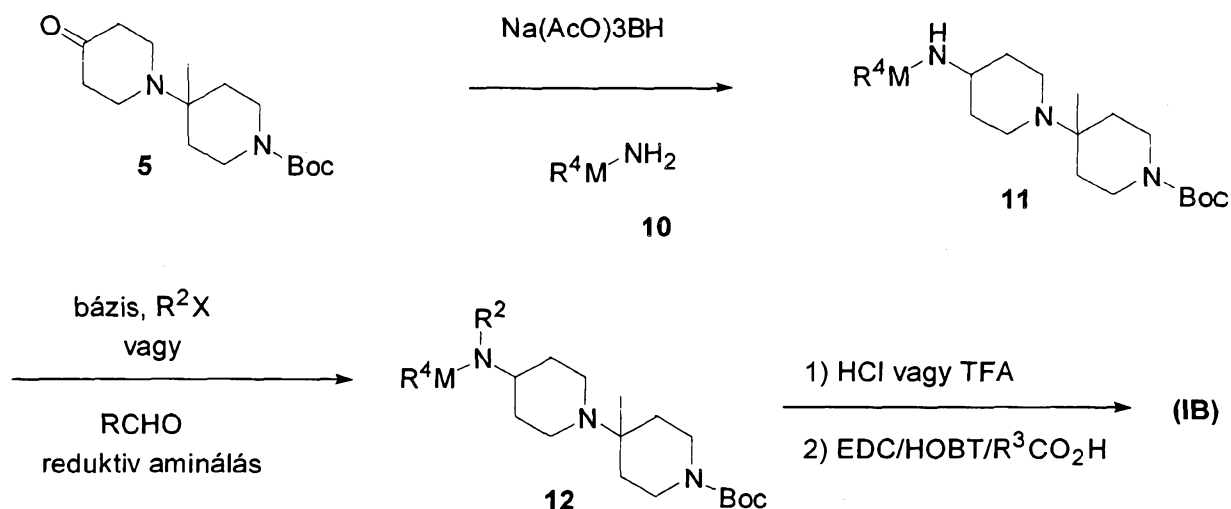


Az (IA) általános képletű vegyületek szintéziséhez először 4-hidroxi-piperidint (1) és N-Boc-piperidin-4-ont (2) egymást követően titán-izopropiláttal és dietil-alumínium-cianiddal reagáltatunk, így megkapjuk a (3) képletű ciano-amint, amelyet metil-magnézium-bromiddal reagáltatunk tovább a (4) képletű metilezett származékká. A (4) képletű piperidinolt az (5) képletű ketonná oxidáljuk (Swern-oxidáció), utána trifluor-ecetsavas kezeléssel eltávolítjuk a molekulából a Boc-védőcsoportot, és a szabad amint egy R^3CO_2H általános képletű savval, a szokásos eljárást követve egy (6) általános képletű keto-amiddá acilezzük. A (8) általános képletű keto-amidok reagáltatása nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] jelenlétében egy (7) általános képletű 4-amino-piperidinnel vagy -piperazinnal, a megfelelő (8) általános képletű amint eredményezi, amelyet vagy redukzív aminálással (nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] + $RCHO$), vagy alkilezéssel (nátrium-hidrid vagy cézium-karbonát + R^2X) alakíthatunk át a kívánt (IA) általános képletű vegyületté.

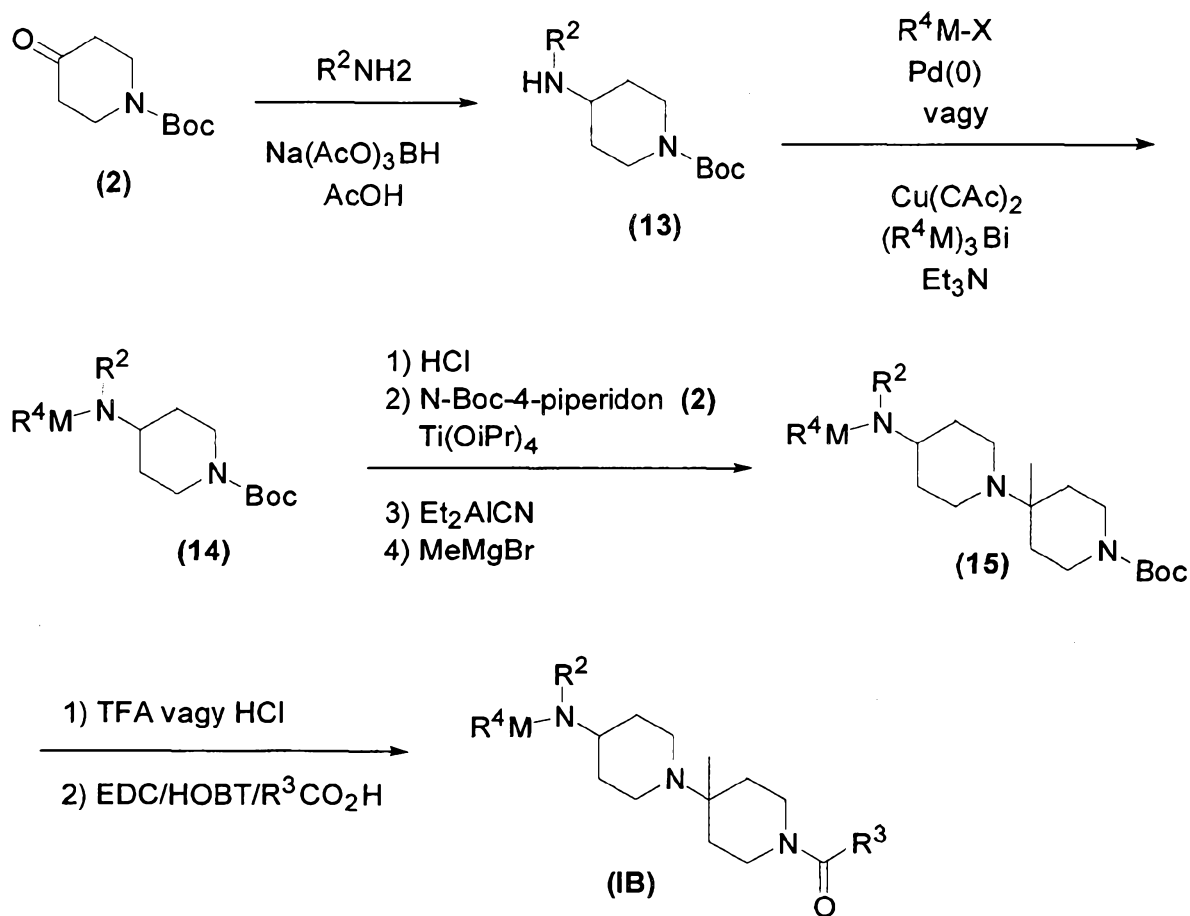
Az



általános képletű vegyületeket, amelyek képletében R^2 , R^3 , R^4 és M jelentése a korábban megadott, a B, C és D reakcióvázlatok által szemléltetett módon állíthatjuk elő.

"B" reakcióvázlat

A B reakcióvázlat szerint az (5) képletű keto-amidot nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] jelenlétében egy (10) általános képletű aminnal reagáltatjuk egy (11) általános képletű funkcionáliszt aminná, majd ezt nátrium-hidrid vagy cézium-karbonát jelenlétében egy R^2X általános képletű vegyülettel alkilezzük, vagy nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] jelenlétében egy RCHO általános képletű aldehideel reagáltatva, redukzív aminálással alakítjuk át egy (12) általános képletű terciér aminná. A (12) általános képletű vegyület Boc-védőcsoportját valamilyen savval, például sósavval vagy trifluor-ecetsavval hasítjuk le, és az így kapott piperidint savakkal összekapcsolva juthatunk az (IB) általános képletű vegyületekhez.

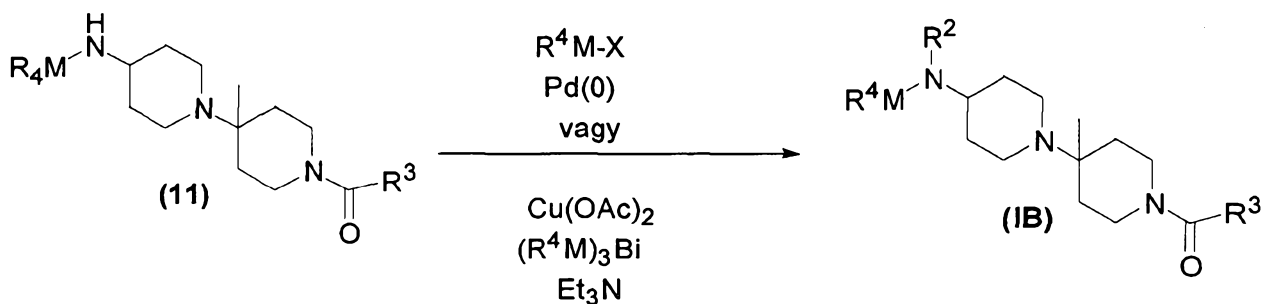
"C" reakcióvázlat

A C reakcióvázlat szerint először N-Boc-piperidin-4-ont reagáltatunk nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] jelenlétében egy R^2NH_2 általános képletű aminnal. Az így kapott (13) általános képletű vegyületet azután palládium(0)-katalizátor jelenlétében aril- vagy heteroaril-halogenidekkel, vagy réz(II)-acetát jelenlétében $(R^4M)_3Bi$ általános képletű fémorganikus reagensekkel reagáltathatjuk egy (14) általános képletű aril- vagy heteroaril-aminná. A molekulából ezt követően eltávolítjuk a Boc-védőcsoportot, majd az előzőekben már tárgyalt módon (lásd az A reakcióvázlat 1. és 2. lépését), egy második piperidingyűrű hozzátoldásával állítjuk elő a (15) általános képletű piperidinszármazékokat. A (15) általános képletű vegyületeket savval, például

sósavval vagy trifluor-ecetsavval reagáltatva, lehasítjuk a Boc-védőcsoportot, és az amint egy R^3CO_2H általános képletű savval acilezzük. A kapcsolási termék a megfelelő (IB) általános képletű vegyület.

A D reakcióvázlat azt szemlélteti, hogy egy (11) általános képletű vegyületből kiindulva, és a C reakcióvázlatban megadott módon eljárva, ugyancsak a megfelelő (IB) általános képletű vegyületeket állíthatjuk elő.

"D" reakcióvázlat



A találmány szerinti vegyületekből inert, gyógyszerészetileg elfogadható szilárd vagy folyékony hordozókkal állíthatunk elő gyógyszerkészítményeket. Szilárd gyógyszerformák például a por, a tablettá, a diszpergálható granulátum, a kapszula, az ostyatok és a kúp. A por és tablettá mintegy 5% és 95% közötti mennyiséget teheti ki a hatóanyag. A megfelelő szilárd hordozók jól ismertek a szakterület művelői előtt, itt csak példaként említünk néhányat ezek közül, így a magnézium-karbonátot, a magnézium-sztearátot, a talkumot, a cukrot és laktózt. A tablettá, por, ostyatok és kapszula mint szilárd gyógyszerformák orális beadásra alkalmasak. A gyógyszerészetileg elfogadható hordozókra, valamint a különféle gyógyszerkészítmények előállítására bőségesen találunk példát a szakirodalomban [lásd például A. Gennaro (ed.):

Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania].

Folyékony gyógyszerkészítmények például az oldatok, a szuszpenziók és emulziók. A parenterális injekciós készítményekre példaként, anélkül azonban, hogy ezekre korlátoznánk, említhetjük a vízzel vagy víz és propilén-glikol elegyével készített oldatokat. Az orális beadásra szánt oldatok, szuszpenziók és emulziók szintén megfelelő gyógyszerformák, ezek adalékanyagai között megtalálhatók az édesítőszer és az opacitást biztosító anyagok. A folyékony gyógyszerkészítmények közé tartoznak az intranazális alkalmazásra szánt oldatok is.

Az inhalációs aeroszolak lehetnek oldatok vagy porkészítmények, és a hatóanyagot gyógyszerészetileg elfogadható hordozókkal kombinálhatjuk, ilyenek többek között az inert, sűrített gázok, például a nitrogéngáz.

A szilárd gyógyszerkészítmények közé soroljuk továbbá a por-ampullákat, amelyekből röviddel a felhasználás előtt készítjük el az akár orális, akár parenterális beadásra szánt folyékony gyógyszerformát, ami lehet oldat, szuszpenzió vagy emulzió.

A találmány szerinti vegyületeket azonfelül transzdermálisan is bejuttathatjuk a szervezetbe. A transzdermális készítmények lehetnek krémek, borogatószer, aeroszolak és/vagy emulziók, azonfelül előállíthatunk a gyógyszerészetben jól ismert és ilyen célra általánosan elterjedt transzdermális tapaszt is, amely a hatóanyagot valamilyen beágyazóanyagban vagy kis tartályban tartalmazhatja.

A találmány szerinti vegyületeket szubkután injekció formá-

jában is beadhatjuk, mindazonáltal a találmány szerinti vegyületek orális alkalmazását tartjuk előnyösnek.

Előnyös, ha a gyógyszerkészítmény egységnyi dózisnak megfelelő adagolási formában van kisserelve. Ezek a gyógyszerkészítmények könnyen feloszthatók kisebb egységekre, amelyek éppen a megfelelő, terápiásan hatásos mennyiségű (I) általános képletű vegyületet tartalmazzák.

Az egységnyi dózist tartalmazó gyógyszerformáknál a hatóanyag-tartalom tág határok között változhat, és az egy-egy adagnak megfelelő mennyiséget célszerűen úgy állíthatjuk be, hogy az alkalmazás módjától függően például hozzávetőleg 10 mg és 500 mg, előnyösen 25 mg és 300 mg, még előnyösebben 50 mg és 250 mg, és különösen előnyösen 55 mg és 200 mg között legyen.

A ténylegesen alkalmazandó dózisok a páciens szükségleteitől és a kezelendő állapot súlyosságától függően változóak lehetnek. A helyes dózisok és a megfelelő kezelési séma meghatározása minden egyes esetben a képzett szakember feladatai közé tartozik. Kényelmi szempontból a teljes napra előírt dózist kisebb adagokra oszthatjuk, és szükség szerint a nap folyamán ezeket a kisebb adagokat kaphatja a beteg.

A találmány szerinti vegyületek és/vagy gyógyszerészetiileg elfogadható sóik mennyiségét, valamint a kezelések gyakoriságát a kezelőorvos állapítja meg olyan tényezők figyelembe vételével, mint a páciens kora, állapota és testtömege, valamint a kezelendő tünetek súlyossága. Tipikus esetben, orális alkalmazásnál a napi dózisok hozzávetőleg a 100 és 300 mg, előnyösen a 150 mg és 250 mg közötti tartományba esnek, különösen előnyösen a dózis

mintegy 200 mg/nap, és ezt 2-4 részre oszthatjuk.

A találmány szerinti vegyületek és NRTI, NNRTI, PI vagy más hatóanyagok kombinációinak alkalmazása esetén ezek dózisait és a kezelési sémát a kezelőorvos állapítja meg, figyelembe véve a már korábban elfogadott dózistartományokat és kezelési módokat, amelyekről vagy a gyógyszercsomagban elhelyezett, vagy a gyártó cég gyógyszerismertetőjében közölt leírások alapján szerezhethet információkat, továbbá figyelembe véve a páciens korát, nemét és állapotát, valamint a kezelendő állapot súlyosságát.

Egyik előnyös megvalósításában a találmány szerinti vegyületeket a humán immundeficiencia vírus okozta fertőzések kezelésére alkalmazhatjuk, ami abból áll, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy vagy több (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be, előnyösen egy vagy több gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóval kombinálva. A találmány szerinti vegyületeket egy vagy több, előnyösen 1-4, az anti-HIV-1 terápiában használatos hatóanyaggal kombinálhatjuk. A vírusellenes hatóanyagot vagy hatóanyagokat és a találmány szerinti egy vagy több vegyületet tartalmazhatja egyetlen gyógyszerkészítmény, de az is lehetséges, hogy a találmány szerinti vegyületet vagy vegyületeket és a vírusellenes hatóanyagot vagy hatóanyagokat külön-külön gyógyszerkészítmény formájában, egyidejűleg vagy egymást követően adjuk be a páciensnek.

A vírusellenes hatóanyagok, amelyekről úgy véljük, hogy a találmány szerinti vegyületekkel kombinációban alkalmazhatók, a nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz inhibitorok, a nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok, a proteáz inhibi-

torok, és más az itt következő felsorolásban név szerint említett, de ezekbe a kategóriákba nem sorolható vírusellenes hatóanyagok közül kerülhetnek ki. Jellegzetes példaként tehát, anélkül, hogy ezekre korlátoznánk, a következő vírusellenes hatóanyagokat adhatjuk meg: zidovudin, lamivudin, zalcitabin, didanozin, sztavudin, abacavir, adefivir, dipivoxil, lobukavir, BCH-10652, emitricitabin, béta-L-FD4, DAPD, lodenozin, nevirapin, delaviridin, efavirenz, PNU-142721, AG-1549, MKC-442, (+)-kalanolid A és B, szakvinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lazina-
vir, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378, amprenavir, hidroxikarbamid, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafuzid, Yssum No. 11607 és AG-1549. Különösen a HAART elemeiként ismert hatóanyagokat tartjuk előnyösnek kombinációban alkalmazni a találmány szerinti vegyületekkel.

Az egynél több hatóanyaggal végzett kezeléseknél, olyan esetben, amikor a hatóanyagok külön gyógyszeradagolási formává vannak formulálva, a különböző hatóanyagokat beadhatjuk egymástól elkülönítetten vagy egymással összekapcsolva. A kezelés egyik elemének megfelelő hatóanyag beadása történhet a többi hatóanyag beadását megelőzően, azzal egyidejűleg, vagy azt követően.

Egy másik lényeges elemét tekintve, a találmány tárgya eljárás bizonyos kóros állapotok, így szolid szervtranszplantátumok kilökődése, graft versus host betegség, arthritis, reumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség, atópiás dermatitis, pszoriázis, asztma, allergiák vagy sclerosis multiplex kezelésére, ami abból áll, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy vagy több (I) általános képletű vegyület terápiásan hatásos mennyisé-

gét adjuk be, előnyösen egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva. Egy másik megvalósításban az eljárás az említett állapotok, tehát szolid szervtranszplantátumok kilökődése, graft versus host betegség, arthritis, reumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség, atópiás dermatitis, pszoriázis, asztma, allergiák vagy sclerosis multiplex kezelésére abból áll, hogy az (I) általános képletű vegyületeket egy vagy több, a felsorolt betegségek kezelésében használatos hatóanyaggal kombinálva adjuk be ilyen kezelést igénylő páciensnek.

A reumatoid arthritis, szervkilökődés vagy graft versus host betegség, gyulladásos bélbetegség és sclerosis multiplex kezelésében használatos ismert hatóanyagok, amelyek a találmány szerinti vegyületekkel kombinálva adhatók be a páciensnek, például a következők közül kerülhetnek ki:

szilárd szervtranszplantátumok kilökődése és graft versus host betegség esetében: immunszuppresszánsok, így ciklosporin és interleukin-10 (IL-10), takrolimusz, antilimfocitás globulin, OKT-3 antitest és szteroidok;

gyulladásos bélbetegség esetében: IL-10 (lásd US 5,368,854 számú szabadalmi irat), szteroidok és azulfidin;

reumatoid arthritis esetében methotrexát, azatioprin, ciklofoszfamid, szteroidok és mikofenolát mofetil;

sclerosis multiplex esetében β -interferon, α -interferon és szteroidok.

Egy további lényeges elemét tekintve, a találmány tárgyát képezik a humán immundeficiencia vírus okozta fertőzések kombinált kezelésére szolgáló kitek, amelyek egy csomagon belül, de

külön konténerben tartalmazzák a kombinált készítmény részeit. Az egyik konténer egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinált készítmény formájában egy vagy több (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, míg a másik konténerben egy vagy több gyógyszerkészítmény található, amelyek egy vagy több vírusellenes vagy más, a humán immundeficiencia vírus okozta állapotok kezelésében használatos hatóanyag hatásos mennyiségét tartalmazzák egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva.

A találmány szerinti HIV-1-terápia célja, hogy a vírusfertőzöttség mértékét, azaz HIV-1-RNS jelenlétét a detektálhatósági szint alá csökkentsük. A "HIV-1-RNS detektálhatósági szintje" kifejezés, ahogy azt a leírás szövegében használjuk, azt jelenti, hogy multiciklusos reverz transzkriptáz polimeráz láncreakció (PCR) módszerrel, előnyösen, ahogyan azt a találmány szerinti vizsgálatok során is, Amplicor-1 Monitor 1.5 (forgalmazza a Roche Diagnostics) technikával vagy Nuclisens HIV-1-QT-1 technikával kvantitatív meghatározást végezve, a páciensből származó plazma 1 ml-ében a HIV-1-RNS példányok száma 200 és 50 között van vagy még kevesebb.

Az itt következő részben ismertetjük azokat a vizsgálatokat, amelyekkel meghatározhatjuk a találmány szerinti vegyület CCR5 inhibitor vagy antagonistá hatását.

CCR5 membránkötődési vizsgálat:

A nagy átbocsátóképességű CCR5 membránkötődési szűrővizsgálattal kiválaszthatjuk a RANTES (a CCR5 receptorok egy természetes ligandja) kötődésének inhibitorait. A vizsgálatokhoz a humán

CCR5 kemokin receptort expresszáló NIH 3T3 sejtekből származó membránpreparátumot használunk, ezek a receptorok képesek megkötni a RANTES természetes ligandot. Egy 96 kísérleti helyes titrálótálcán a membránpreparátumot a vizsgálati anyag jelenlétében vagy távollétében ^{125}I -RANTES hozzáadásával 1 óra hosszáig inkubáljuk. A vegyületeket széles, 0,001 $\mu\text{g/ml}$ és 1 $\mu\text{g/ml}$ közötti koncentráció-tartományban, sorozathígításokat készítve, három párhuzamos kísérletben vizsgáljuk. A reakcióelegyeket üvegszálal szűrőn megszűrjük, majd a szűrőt alaposan átmoszuk. A párhuzamos kísérleteket átlagoljuk, és az adatokat azzal a koncentrációval adjuk meg, amely a ^{125}I -RANTES kötődésében 50 %-os gátlást eredményez. Azokat a vegyületeket, amelyek a membránkötődési vizsgálatok során hatásosnak bizonyultak, további, élő sejtekkel végzett HIV-1 behatolási és replikációs vizsgálatnak vetjük alá.

HIV-1 behatolási vizsgálat:

Connor és munkatársai szerint [Virology **206**, 935-944 (1995)] replikáció defektív HIV-1 riporter virionokat hozunk létre a burokgén mutációjával és egy luciferáz riporter plazmid beépítésével módosított HIV-1 NL4-3 törzset kódoló plazmid, valamint egy, a HIV-1 burokgének egyikét kódoló plazmid kotranszfekciójával. A két plazmid kalcium-foszfátos precipitáció által történt transzfekcióját követően, a 3. napon a felülúszót elkülönítjük, és meghatározzuk a funkcionális virustitert. Ezt a törzsoldatot használjuk azután a CD4 fehérjét és a CCR5 kemokin receptort stabilan expresszáló U87 sejtek infektálására, amikor is a sejteket előzőleg preinkubáljuk a vizsgálati anyaggal vagy anélkül. Az infektálást 37 °C-on végezzük 2 órás időtartammal, majd a sej-

teket mossuk, és a tápoldatot friss, a vizsgálati anyagot tartalmazó tápoldatra cseréljük fel. Ezt követően a sejteket 3 napon át inkubáljuk, utána lizáljuk, és meghatározzuk a luciferáz enzim aktivitását. Az eredményeket azzal a koncentrációval adjuk meg, amely a kontroll sejttenyészethez képest a luciferáz aktivitását 50%-kal csökkenti.

HIV-1 replikációs vizsgálat:

A vizsgálatot elsődleges perifériás mononukleáris vérsejtekkel vagy a stabil U87-CCR5 sejtvonallal végezzük, és azt vizsgáljuk, hogy az anti-CCR5 hatású vegyületek milyen mértékben blokkolják a primer HIV-1 törzsek infekcióját. Egészséges donortól származó elsődleges limfocitákat megtisztítunk, és in vitro körülmények között, az infekciót megelőzően 3 napig fithemagglutininnel (PHA) és IL-2-vel stimulálunk. Egy 96 kísérleti helyes titrálótálcán a sejteket 37 °C-on 1 óra hosszáig előkezeljük, utána M-trópusi HIV-1 izolátummal infektáljuk. Az infektálást követően a sejteket a maradék inokulum eltávolítása végett mossuk, majd 4 napon át a vizsgálandó vegyület jelenlétében tenyésztjük. A tenyészetről a felülúszót begyűjtjük, és a p24 antigén koncentrációját meghatározva, megállapítjuk a vírus-replikáció mértékét.

Kalciumáram assay:

A CCR5 HIV-koreceptort expresszáló sejtekbe kalciumszenzitív festéket juttatunk, majd a tenyészetbe adjuk a vizsgálandó vegyületet vagy a CCR5 természetes ligandját. Az agonista hatású vegyületek a sejtben kalciumáram-jelzést indukálnak, ezért CCR5 antagonistáknak tartjuk azokat a vegyületeket, amelyek maguk nem váltják

ki a fent leírt jelenséget, ezzel szemben képesek blokkolni a természetes ligand, a RANTES által indukált jelzésmechanizmust.

GTP γ S kötődési vizsgálat:

A GTP γ S kötődési vizsgálat arra szolgál, hogy megállapítsuk a receptor CCR5 ligandumok által történő aktiválódásának mértékét. Tulajdonképpen a ^{35}S -jelzett GTP kötődését mérjük a G-fehérjékhez kapcsolt receptorhoz, ami annak a következménye, hogy a receptor megfelelő ligand által aktiválódik. A vizsgálat során a CCR5 ligandját, a RANTES-t CCR5 fehérjét expresszáló sejtek membránjaival inkubáljuk, és a receptor aktiválódását (vagy a kötődést) a megkötött ^{35}S mennyisége alapján határozzuk meg. Ezzel a vizsgálattal, ha egy vegyület agonista tulajdonságot mutat, pontosan kimérhetjük, hogy milyen mértékben aktiválja a receptort, illetve antagonisták esetében a RANTES-kötődés kompetitív vagy nem kompetitív gátlásának erősségét.

Kemotaxis vizsgálat:

A kemotaxis vizsgálat egy funkcionális vizsgálat, amely arra ad választ, hogy egy vegyület agonista vagy antagonistá tulajdonságú-e. A vizsgálat során azt figyeljük meg, hogy egy, a humán CCR5 fehérjét expresszáló, nem kitapadó rágcsáló sejtvonal (BaF-550) képes-e átjutni egy membránon, akár a vizsgálandó vegyületek, akár a természetes ligand (RANTES, MIP-1 β) jelenlétére adott válaszként. A sejtek, átjutva a permeabilis membránon, az agonista vegyületek felé vándorolnak, míg azok a vegyületek, amelyek antagonistá tulajdonságúak, nemcsak hogy nem váltanak ki kemotaxist, de képesek gátolni az ismert CCR5 ligandok által indukált sejtmozgást is.

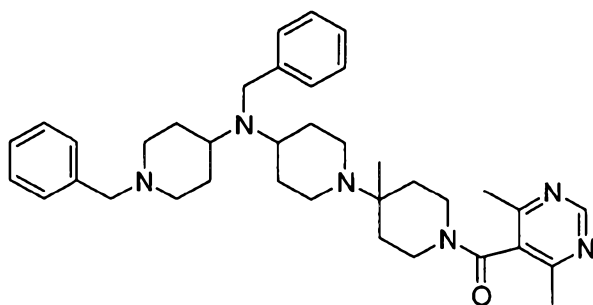
Luciferáz replikációs assay:

A plazmidokat, amelyek a HIV-1 pNL-4-Luc teljes hosszúságú genomját kódolják, és ahol a gp 120 V-3 hurok fel van cserélve a HIV-1 ADA, Yu-2 vagy HxB Bgl II fragmentjával (ADA-Luc-FL, YU-2-Luc-FL és HxB-Luc-FL), Dr. Susan Pontow (Washington University, St. Luis MO) bocsátotta rendelkezésünkre. Replikációkompetens luciferáz ripeorter vírus törzsállományt úgy hoztunk létre, hogy a plazmidokat, Superfect (Qiagen) vagy Mirus transzfekciós reagenzeket alkalmazva, a 293T sejtekbe transzfektáltuk. A vírus törzsállományt a transzfekciót követő 48 óra múlva elkülönítettük, és U-87-CCR5 vagy CXCR4 sejteken luciferáztermelésre titráltuk. A további eljárás menete a következő: Egy 96 kísérleti helyes tenyésztőtálcán lyukanként 10^4 U87-CD4-CCR5 sejtet helyezünk el, és a tenyészeteket éjszakán át inkubáljuk. Másnap a tápoldatot eltávolítjuk, felcseréljük 50 μ l friss tápoldatra [DMEM, 10% magzati borjúsérum (FCS)], és a vizsgálandó vegyület tápoldattal hígított oldatából 50 μ l-t pipettázunk a tenyészet-hez. A sejteket a vizsgálandó vegyülettel 37 °C-on 1 óra hosszat inkubáljuk, utána a felülúszót eltávolítjuk, helyette 20 μ l, a vizsgálandó vegyületet tartalmazó tápoldatot adunk a sejttenyészet-hez, és a sejteket 37 °C-on, 3-4 óra hosszáig azonos térfogatú, hígított vagy hígítatlan vírus törzsoldattal infektáljuk. A sejteket egyszer DMEM tápoldattal mossuk, és 200 μ l, a vizsgálandó vegyületet tartalmazó tápoldat hozzáadását követően a tenyészetet 3 napon át inkubáljuk. A sejteket ezután lízis-pufferoldattal (Promega, Madison, WI) lizáljuk, Immulon tálcákra (Dynex Technologies, Chantilly VA) visszük át, azonos térfogatú luci-

feráz szubsztrátot adunk minden lizátumhoz, és egy Wallac Luminometer készüléket alkalmazva haladéktalanul elvégezzük a tálcák kiértékelését. Az 50%-os és 90%-os gátlást eredményező koncentrációkat GraphPad PRISM szoftver segítségével számítjuk ki.

Az itt következő részben a találmány szerinti vegyületek előállításának szemléltetésére adunk meg példákat, amelyek azonban semmiképpen nem lehetnek korlátozó érvényűek az oltalmi körre nézve. A szintézist érintő mechanisztikus változtatások és analóg szerkezetek szintén a találmány részét képezik, mivel ezek nem haladják meg a megfelelő képzettségű szakember köteleles tudását.

1. példa:



(4) vegyület

1. lépés:

1,0 g (9,9 mmol) 4-hidroxi-piperidint, 1,97 g (9,9 mmol) N-Boc-piperidin-4-ont és 3,2 ml (10,9 mmol) titán-izopropilátot feloldunk metilén-dikloridban, az elegyet 19 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd hozzáadunk 24 ml 1,0 M toluolos dietil-alumínium-cianid-oldatot. További 24 óra hosszáig szobahőmérsékleten folytatjuk a kevertetést, azután a reakcióelegyet lehűtjük, telített, vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal megbontjuk, etil-acetáttal meghígítjuk, végül Celite-rétegen megszűrjük. A szűrőt etil-acetáttal és vízzel mossuk, a szűrletet

nem elegyedő rétegekre választjuk szét, és a vizes részt etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, Celite-rétegen megszűrjük és bepároljuk. Az így kapott 2,84 g szilárd anyag a várt cianid, a kitermelés 93%.

2. lépés:

2,84 g (9,2 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előállított cianidot feloldunk tetrahidrofuránban, az oldatot 0 °C-ra hűtjük, utána 0 °C-on beadagolunk 15 ml 3,0 M dietil-éteres metil-magnézium-bromid-oldatot. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 16 órán át keverjük, azután ismét 0 °C-ra hűtjük, és 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával megbontjuk. A vizes keveréket Celite-rétegen megszűrjük, a szűrőt etil-acetáttal mossuk, és a vizes fázist etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, Celite-rétegen megszűrjük, végül bepároljuk. Az így kapott alkohol olaj, a tömege 2,5 g, a kitermelés 90%.

3. lépés:

0,9 ml (12,6 mmol) dimetil-szulfoxidot feloldunk metiléndikloridban, az oldatot -40 °C-ra hűtjük, és -40 °C-on cseppenként hozzáadunk 1,1 ml (12,6 mmol) oxalil-dikloridot. Az elegyet változatlan hőmérsékleten keverjük 20 percig, majd -40 °C-on beadagoljuk 2,5 g (8,39 mmol), a 2. lépésben leírtak szerint előállított alkohol metiléndikloriddal készített oldatát. Változatlan hőmérsékleten még 30 percig folytatjuk a kevertetést, utána beadagolunk 3,5 ml (25,2 mmol) trietil-amint, és a keletkezett szuszpenziót hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. 30

perc múlva a reakcióelegyet metilén-dikloriddal meghígítjuk, 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk, és a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, etil-acetát és hexán 2:1 arányú eleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott keton olaj, amely lassan megszilárdul, a tömege 2,15 g, a kitermelés 87%.

4. lépés:

2,0 g (6,7 mmol) N-Boc-piperidin-származékot feloldunk metilén-dikloridban, az oldathoz 7 ml trifluor-ecetsavat adunk, és az elegyet 1 óra hosszat keverjük, majd bepároljuk. A visszamaradó sót vízben oldjuk fel, az oldatot nátrium-hidroxiddal megúgosítjuk, és a vizes keveréket metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, azután az oldószert elpárologtatjuk, így 1,1 g (85%), a védőcsoportjától megszabadított piperidinszármazékot kapunk.

1,1 g (5,6 mmol) fenti piperidinszármazék, 1,6 g 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid, 1,2 g 1-hidroxibenzotriazol, 1,8 g N,N-diizopropil-etil-amin, 1,1 g 4,6-dimetil-5-pirimidinkarbonsav és metilén-diklorid elegyét 16 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd metilén-dikloriddal meghígítjuk, és 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk. A vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, Celite-rétegen szűrjük, végül bepároljuk. Az így kapott 0,94 g hab a várt savamid, a kitermelés 51%.

5. lépés:

0,94 g (2,8 mmol), a 4. lépésben leírtak szerint előállított savamid, 0,5 g 4-amino-1-benzil-piperidin, 0,84 g nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát], 0,26 g ecetsav és metilén-diklorid elegyét 2 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, utána metilén-dikloriddal meghígítjuk, és 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk. A vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, Celite-rétegen megszűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, melynek során gradienst képezve eluáljuk az oszlopot, így metilén-diklorid és 2% 7 M metanolos ammóniaoldatot tartalmazó metilén-diklorid elegyével indítjuk, majd metilén-diklorid és 4% 7 M metanolos ammóniaoldatot tartalmazó metilén-diklorid elegyével fejezzük be az eluálást. A kapott amin olaj, a tömege 1,2 g, a kitermelés 84%.

Tömegspektrum (FAB): 505,4 (MH^+).

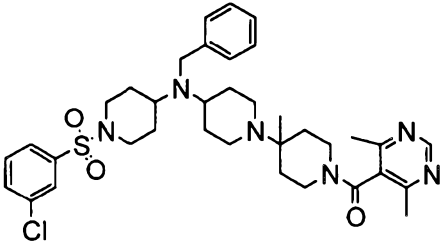
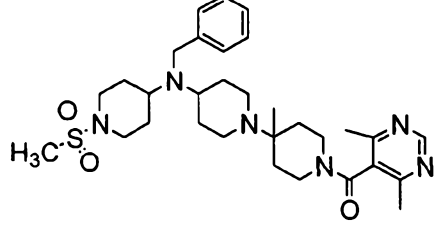
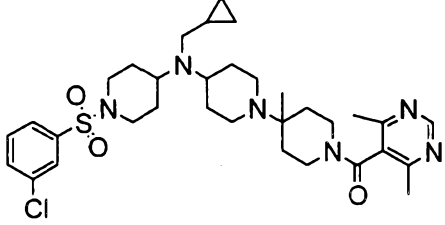
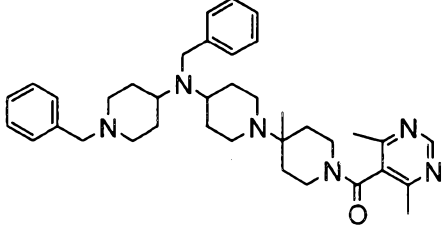
6. lépés:

0,10 g (0,20 mmol), az 5. lépésben leírtak szerint kapott amint 0,06 g benzaldehyddel és 0,12 g nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-tal együtt felvesszük metilén-dikloridban, és az elegyet 15 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően beadagolunk újabb 0,06 g benzaldehydet és 0,12 g nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ot, további 15 óra hosszáig folytatjuk a kevertetést, azután a reakcióelegyet metilén-dikloriddal meghígítjuk, és 1 M vizes nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk. A vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk,

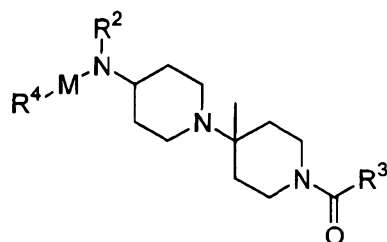
Celite-rétegen megszűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, szilikagél rétegen, 7% 7 M metanolos ammóniaoldatot tartalmazó metilén-dikloriddal kifejlesztve a kromatogramot, így 0,025 g, a példa elején megadott képletű vegyületet kapunk, a kitermelés 21%.
Tömegspektrum (FAB): 535,5 (MH^+).

Az 1. példában leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő a 2. táblázatban felsorolt vegyületeket.

2. táblázat

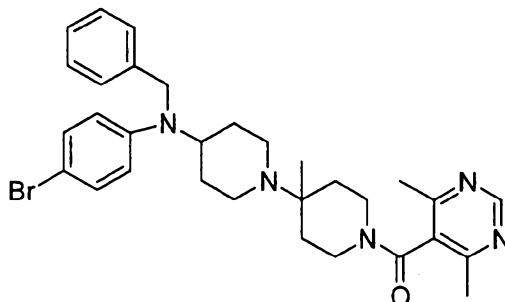
Szám	Szerkezeti képlet	HIV replikáció (luciferáz) IC_{50} nM	HRMS talált (MH^+)
1		0,1	679,3197
2		0,8	583,3428
3		32	643,3185
4		1,7	595,4115

5		2,1	679,3184
6		0,9	679,3181
7		3	609,3598



Ez a sorozat elsősorban azokkal a vegyületekkel foglalkozik, amelyek képletében M jelentése aril- vagy heteroarilcsoport. Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyek képletében R^2 jelentése benzil-, fenil- vagy ciklopropil-metil-csoport.

2. példa:



(8) vegyület

1. lépés:

8,3 g (48 mmol) 4-bróm-anilin, 8,0 g (40 mmol) N-Boc-piperidin-4-on, 12,7 g (60 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidridoborát], 3,5 ml (60 mmol) ecetsav és metilén-diklorid elegyét 17 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, utána metilén-dikloriddal meghígítjuk, és 1 M nátrium-hidroxid-oldat hozzáadásával leállítjuk a reakciót. A vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot metilén-diklorid és hexán elegyéből átkristályosítva tisztítjuk, így 10,2 g amint kapunk termékként, a kitermelés 72%.

2. lépés:

1,5 g (4,22 mmol) fenti amin, 0,74 ml (6,3 mmol) benzilbromid, 250 mg 60 tömeg%-os, olajban diszpergált nátrium-hidrid és 350 mg (2,11 mmol) kálium-jodid etilén-glikol-dimetil-éterrel készített elegyét 18 óra hosszáig 100 °C-on keverjük, utána lehűtjük, majd etil-acetát és víz között megoszlatjuk. Ezt követően a vizes részt etil-acetáttal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott benzil-amin tömege 528 mg, a kitermelés 28%.

3. lépés:

A 2. lépésben leírtak szerint kapott benzil-amint 5 ml 4 M dioxános hidrogén-klorid-oldattal együtt feloldjuk metanolban, az

oldatot 18 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, utána bepároljuk, majd a párlási maradékot metilén-diklorid és 1 M nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatjuk. A vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így megkapjuk a szabad amint, amelynek a tömege 314 mg, a kitermelés 77%.

4. lépés:

A 3. lépésben leírtak szerint előállított szabad amint először 181 mg (0,91 mmol) N-Boc-piperidin-4-onnal és 0,32 ml (1,1 mmol) titán-izopropiláttal, majd 1,1 ml 1,0 M toluolos dietil-alumínium-cianid-oldattal reagáltatjuk az 1. példa 1. lépésénél megadott módon eljárva. A reakcióelegy feldolgozása után 500 mg ciano-amint kapunk, a kitermelés 100%.

5. lépés:

A 4. lépésben leírtak szerint kapott ciano-amint az 1. példa 2. lépésénél megadott módon eljárva, 1,5 ml 3,0 M dietil-éteres metil-magnézium-bromid-oldattal reagáltatjuk. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, szilikagél rétegen, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével kifejlesztve a kromatogramot, így 344 mg szintelen olajként kapjuk az amint, a kitermelés 70%.

6. lépés:

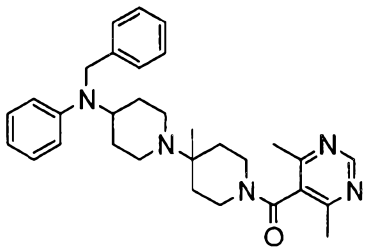
Az 5. lépésben leírtak szerint előállított amint 4 ml 4,0 M dioxános hidrogén-klorid-oldattal együtt felvesszük metanolban, azután az elegyet 17 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, majd bepároljuk. A visszamaradó nyerstermék a védőcsoportjától megszabadított amin hidrokloridsója, ezt minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

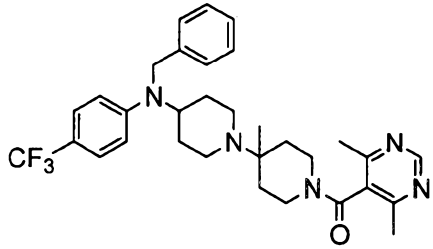
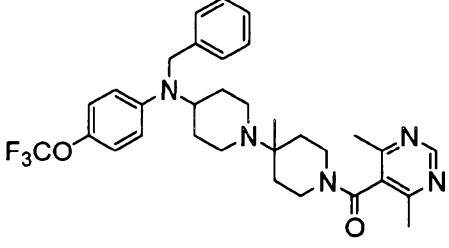
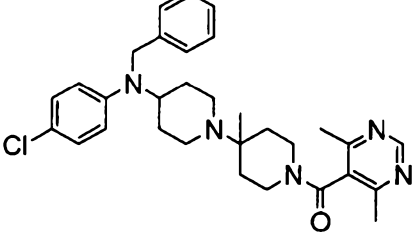
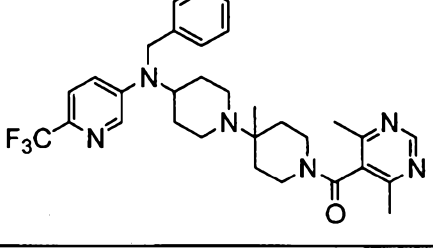
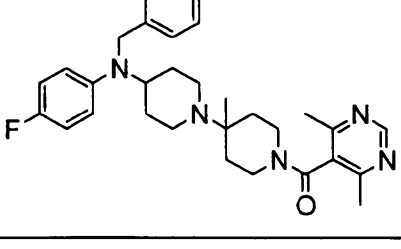
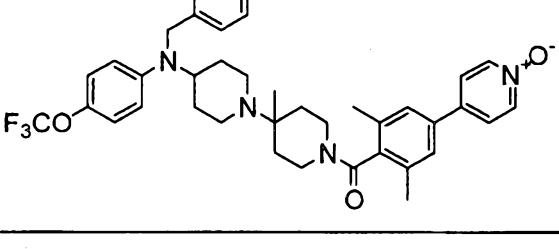
7. lépés:

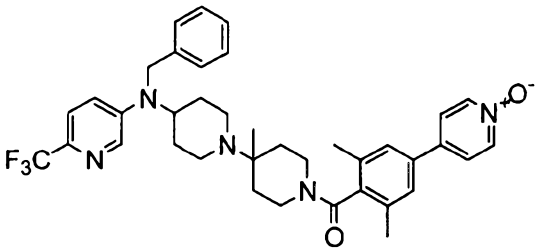
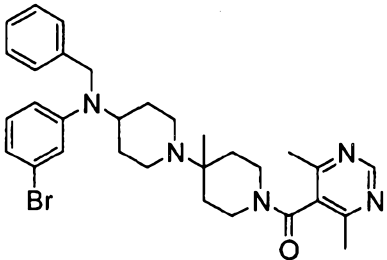
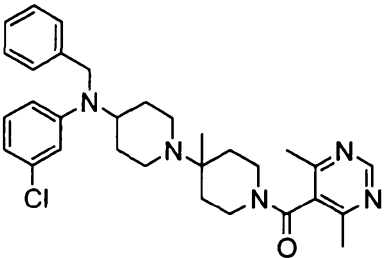
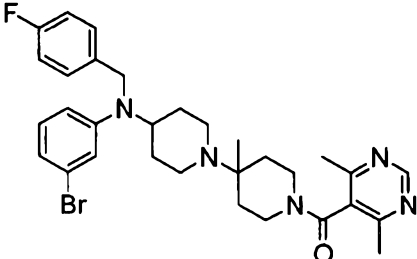
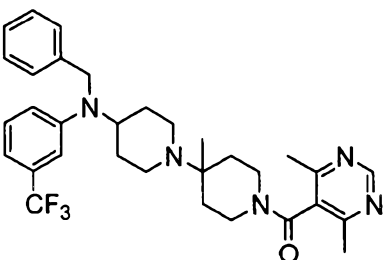
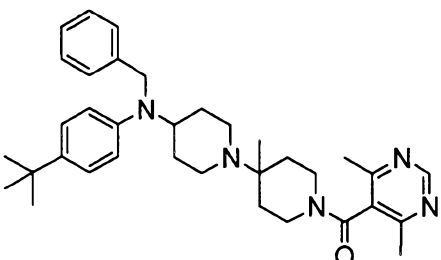
A 6. lépésben leírtak szerint kapott hidrokloridsó, 169 mg (0,88 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid, 119 mg (0,88 mmol) 1-hidroxi-benzotriazol, 1,5 ml (8,8 mmol) N,N-diizopropil-etil-amin és 134 mg (0,88 mmol) 4,6-dimetil-5-pirimidinkarbonsav acetonitrillel készített elegyét 20 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, utána bepároljuk. A párlási maradékot etil-acetát és 1 M nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatjuk, a vizes részt etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és 7 M ammóniaoldat 30:1 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot, így 172 mg (8) képletű vegyületet kapunk, a kitermelés 68%. A savamidot etil-acetátban oldjuk fel, és a hidrokloridsót 2,0 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal leválasztjuk. A hidrokloridsó olvadáspontja: 168-170 °C. Tömegspektrum (nagyfelbontású, HRMS): 576,2331 (MH⁺); a számított érték: 576,2338.

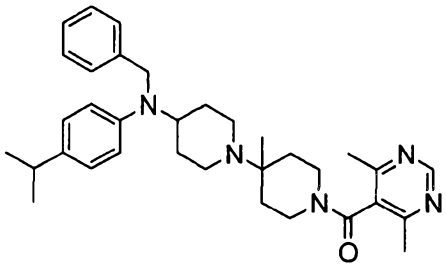
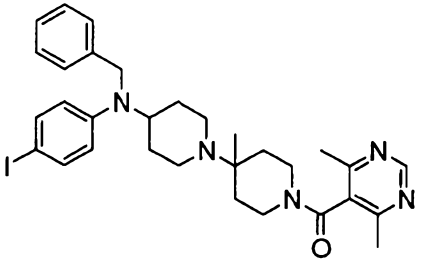
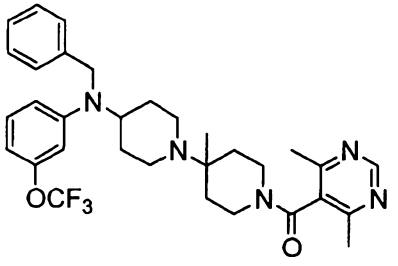
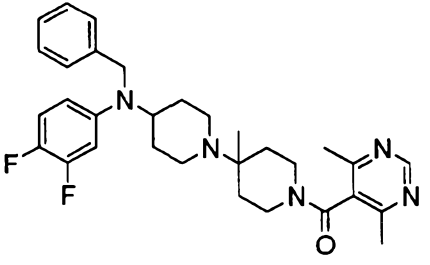
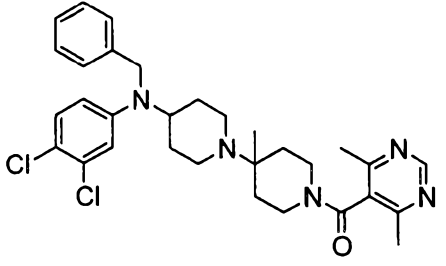
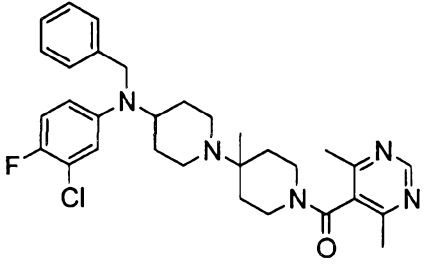
A fent leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő 3. táblázatban felsorolt vegyületeket.

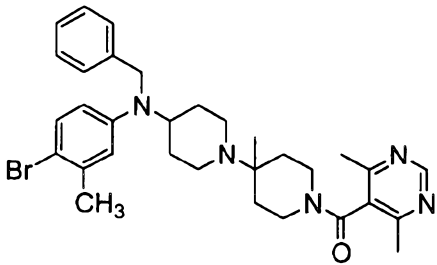
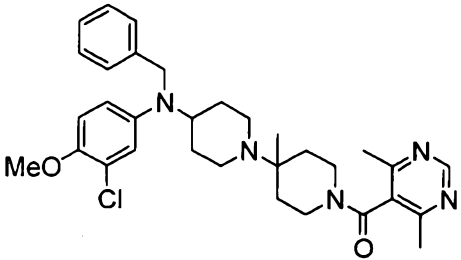
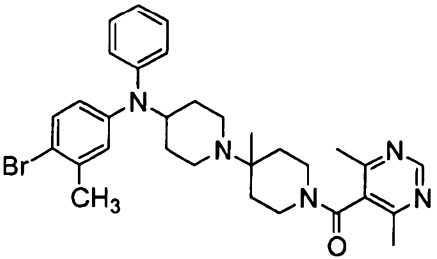
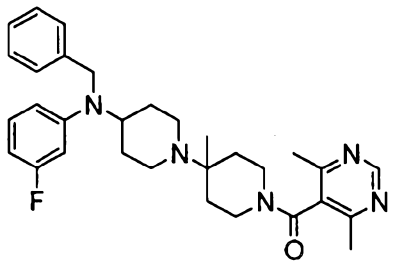
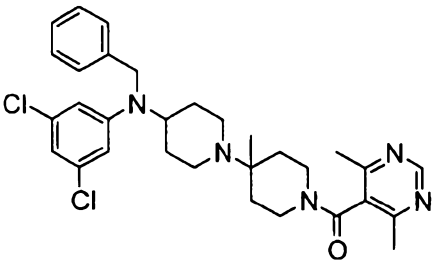
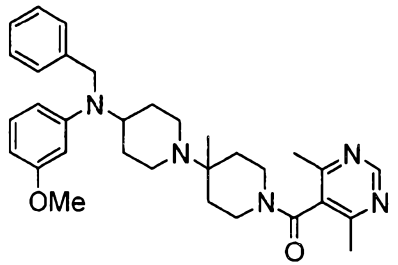
3. táblázat

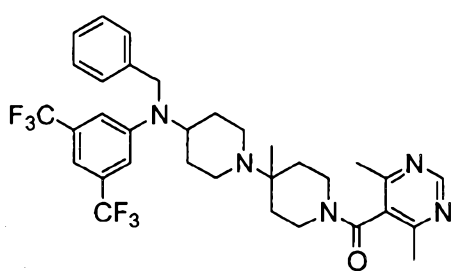
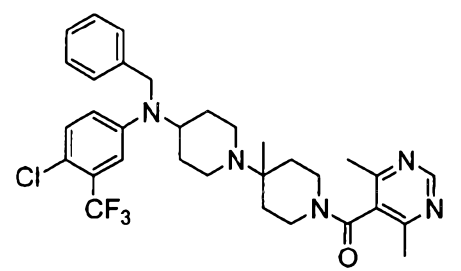
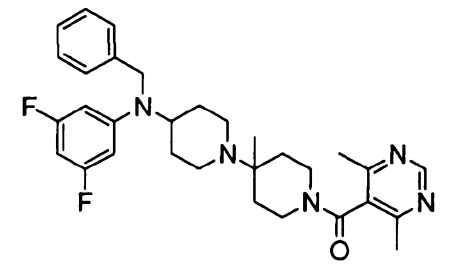
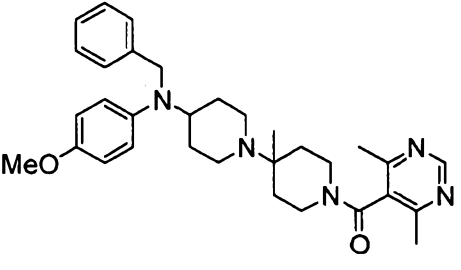
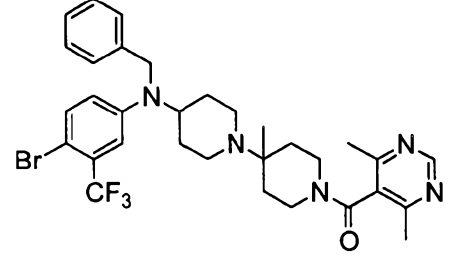
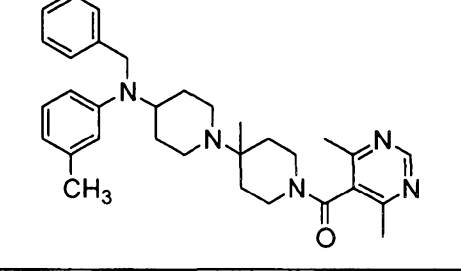
Példa	Szerkezeti képlet	HIV replikáció (luciferáz) IC ₅₀ nM	HRMS talált (MH ⁺)
9		3	498,3233

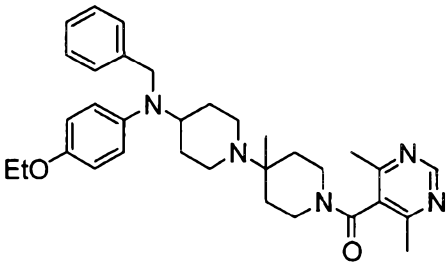
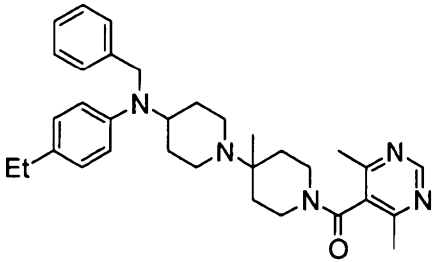
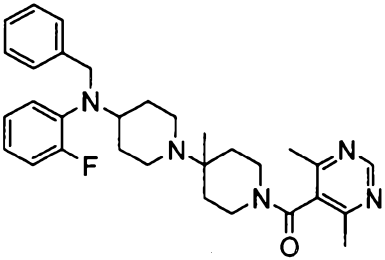
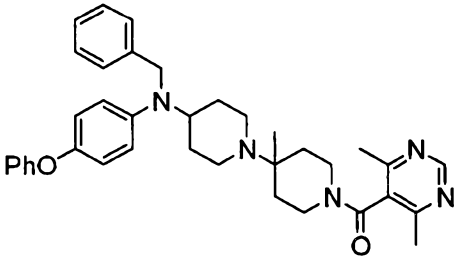
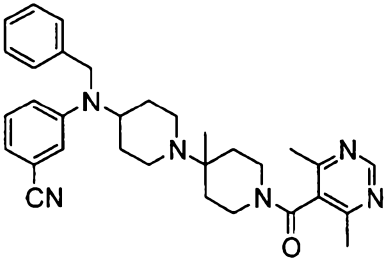
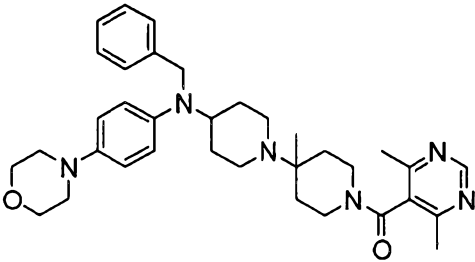
10		0,5	566,3099
11		0,2	582,3064
12		0,2	532,2850
13		0,2	567,3063
14		0,1	516,3034
15		10	673,3375

16		0,5	658,3377
17		0,1	576,2331
18		0,1	532,2832
19		0,5	594,2235
20		0,2	566,3116
21		1	554,3849

22		0, 2	540, 3713
23		0, 1	624, 2203
24		0, 2	582, 3067
25		0, 1	534, 3053
26		0, 3	566, 2460
27		0, 1	550, 2753

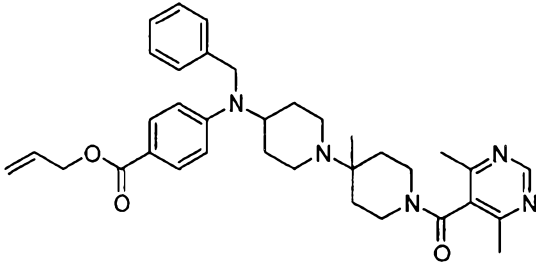
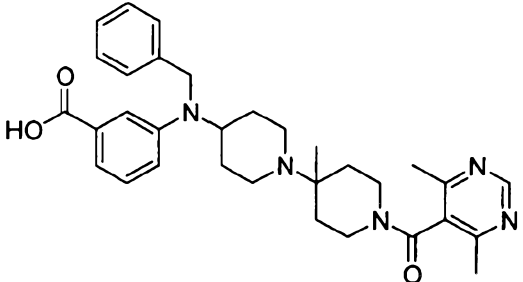
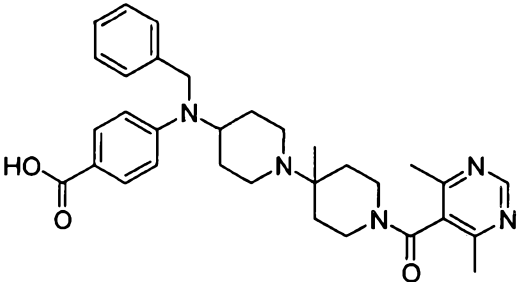
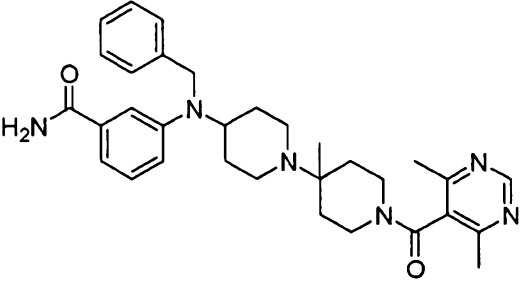
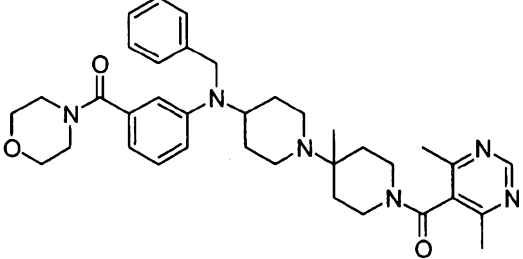
28		0,22	590,2500
29		0,1	562,2959
30		0,26	578,2314
31		0,44	516,3151
32		1,7	566,2464
33		0,53	528,3349

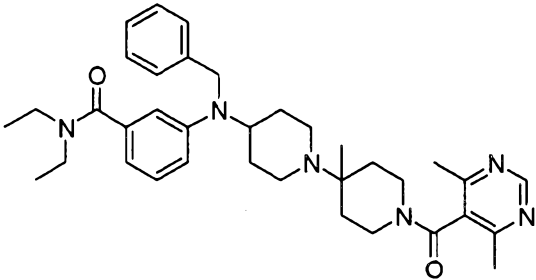
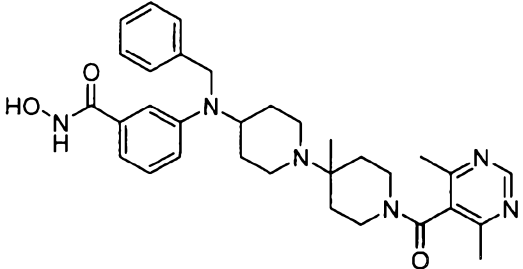
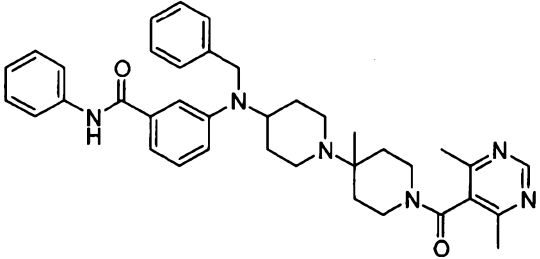
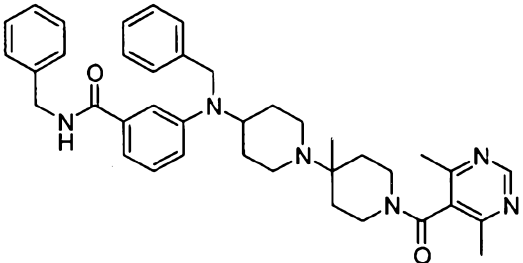
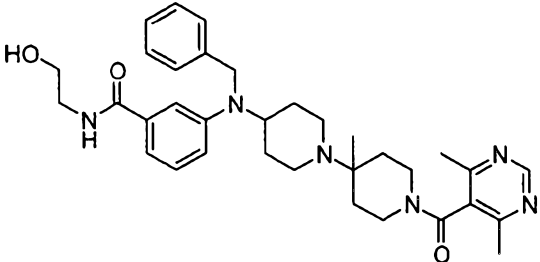
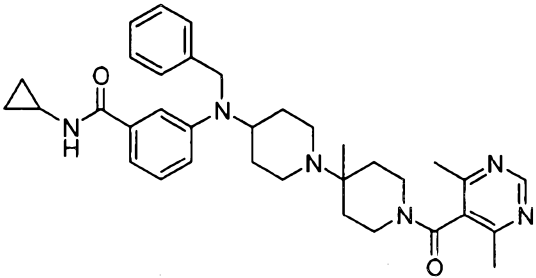
34		10	634,2993
35		2	600,2712
36		0,1	534,3040
37		0,1	528,3348
38		3	646,2207
39		0,1	512,3383

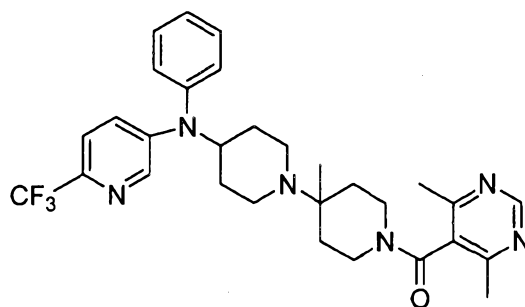
40		<0,1	542,3489
41		<0,1	526,3541
42		0,8	516,3142
43		2	590,3502
44		0,1	523,3180
45		0,9	538,3765

78.253/BE/RAZ

52		1	629,2440
53		0,6	549,3349
54		0,6	625,3853
55		3,5	541,3663
56		0,2	645,3600
57		0,4	687,3323

58		2	582,3459
59		4	542,3118
60		27	542,3136
61		0,5	541,3283
62		4	611,3705

63		6	597,3910
64		4	557,3230
65		2	617,3610
66		1	631,3769
67		6	585,3561
68		2	581,3598

3. példa:**(69) vegyület****1. lépés:**

1,0 g (6,2 mmol) 3-amino-6-(trifluor-metil)-piridint, 1,5 g (7,4 mmol) N-Boc-piperidin-4-ont, 2,0 g (9,3 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ot és 0,35 ml (6,2 mmol) ecetsavat etilén-dikloridban oldunk fel, és az elegyet 55 °C-on keverjük 17 óra hosszáig. Ezt követően metilén-dikloriddal meghígítjuk, aztán 1 M nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk a reakcióelegyet, a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó sárga olajat a fent leírt körülmények között reagáltatjuk további 20 órán át, utána az elegyet feldolgozzuk, és a sárga olajos maradékot, amely a várt amin, metilén-diklorid és hexán elegyből átkristályosítjuk. Az így tisztított termék tömege 1,6 g, a kitermelés 75%.

2. lépés:

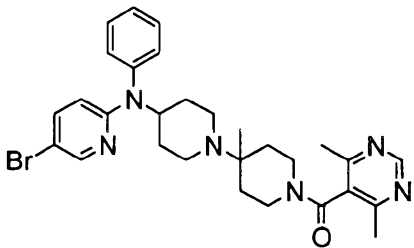
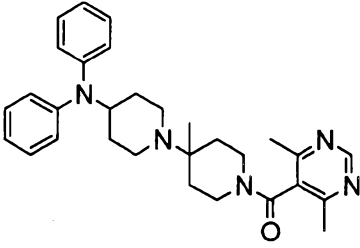
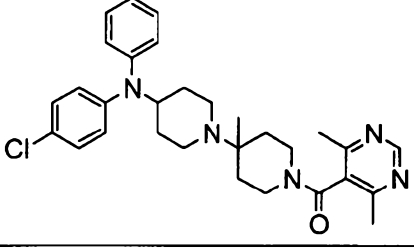
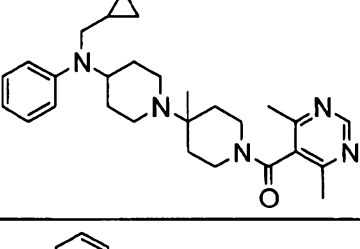
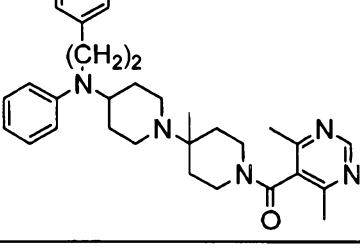
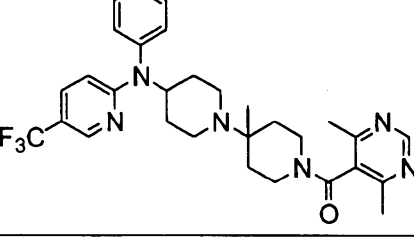
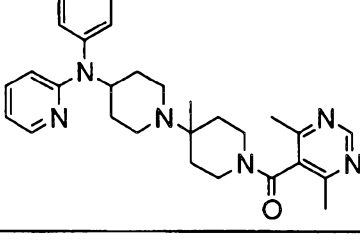
500 mg (1,45 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előállított amin, 1,28 g (2,9 mmol) trifenil-bizmut, 530 mg (2,9 mmol) réz(II)-acetát és 0,40 ml (2,9 mmol) trietil-amin elegyét toluolban 90 °C-on reagáltatjuk 18 óra hosszáig. Ekkor újabb adag trifenil-bizmutot, réz(II)-acetátot és trietil-amint adunk az elegyhez, és 90 °C-on folytatjuk a reagáltatást további 48 órán

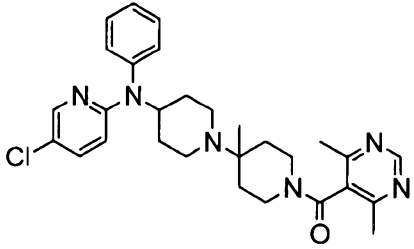
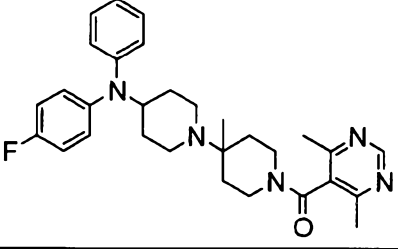
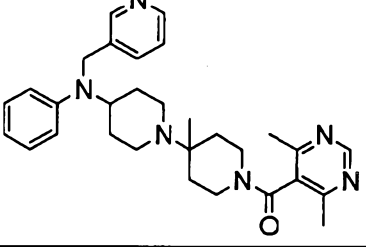
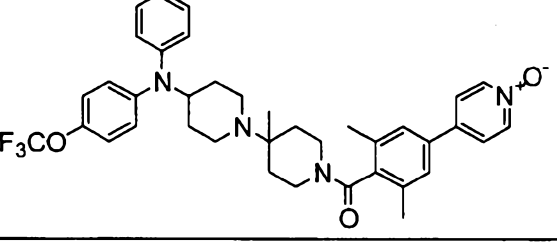
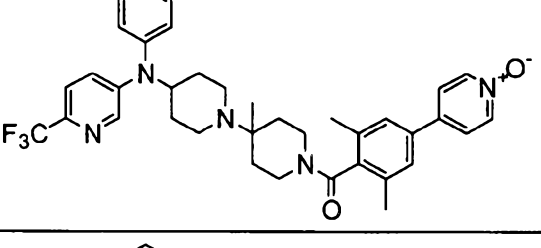
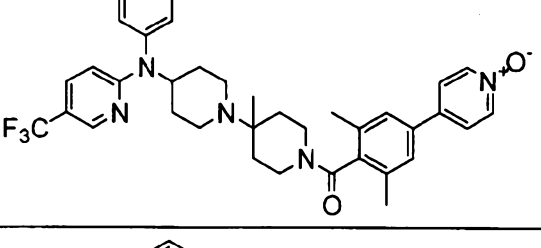
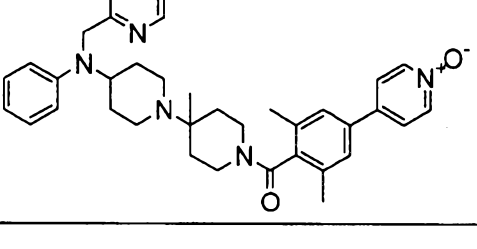
3., 4., 5., 6. és 7. lépés:

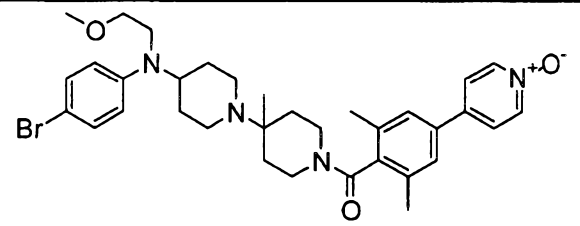
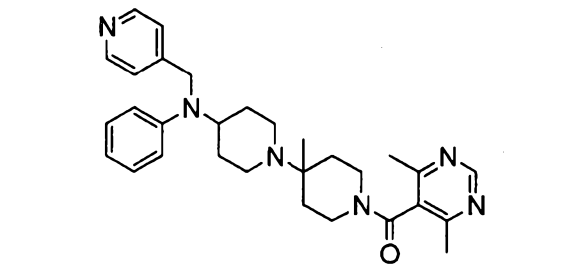
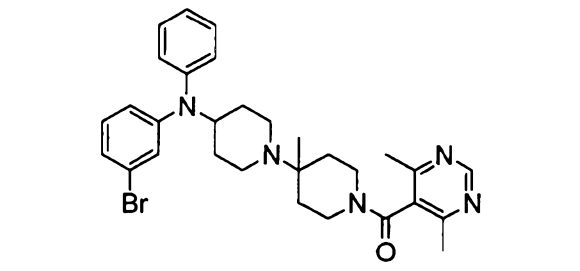
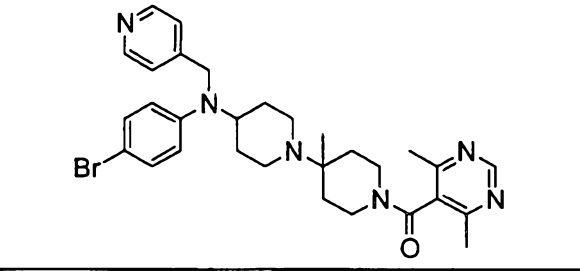
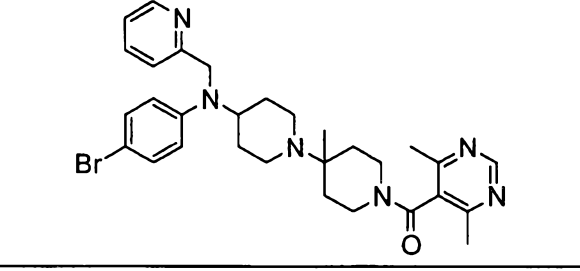
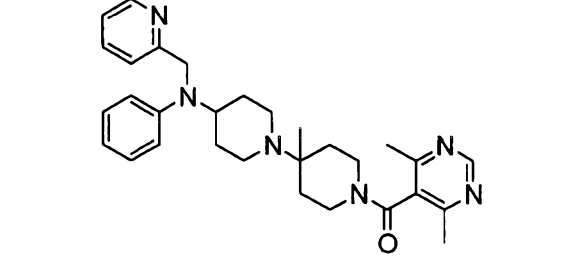
Tömegspektrum (nagyfelbontású, HRMS): 553,2907 (MH⁺); a számított érték: 553,2903.

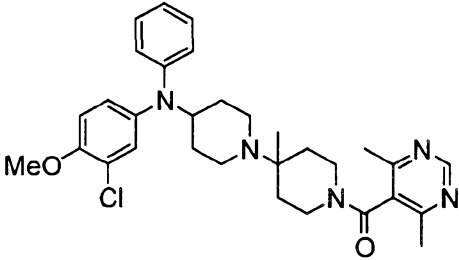
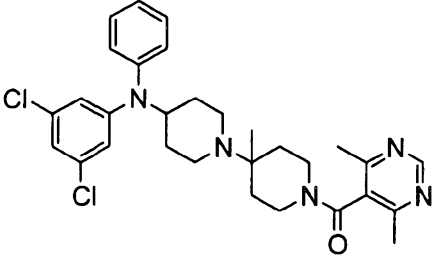
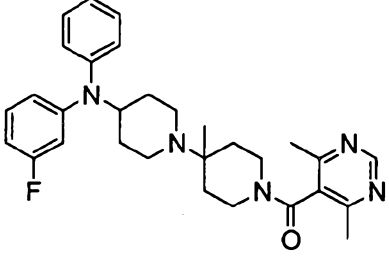
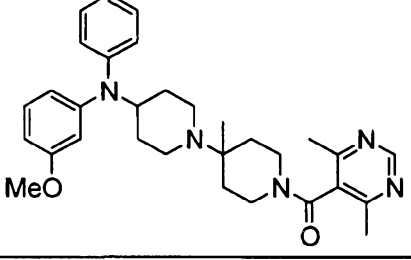
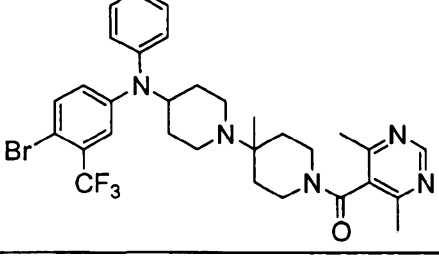
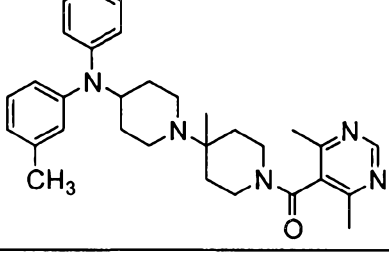
4. táblázat

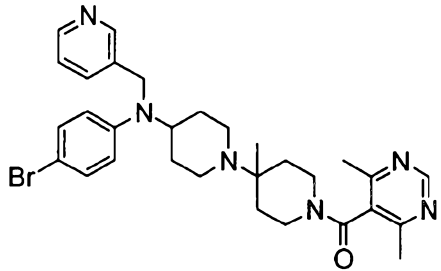
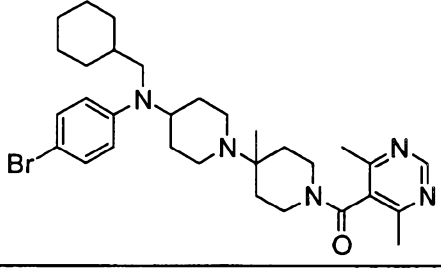
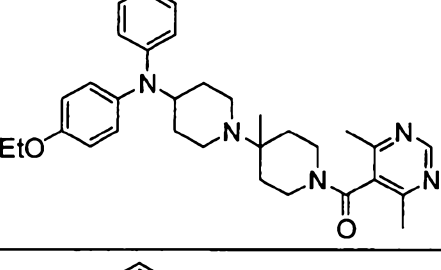
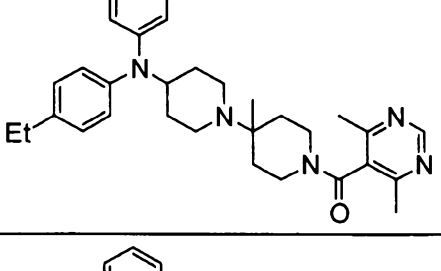
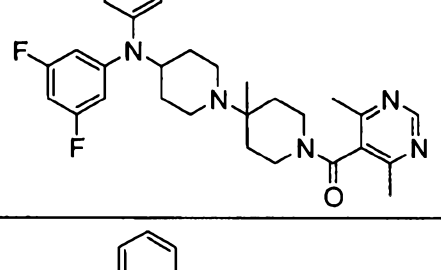
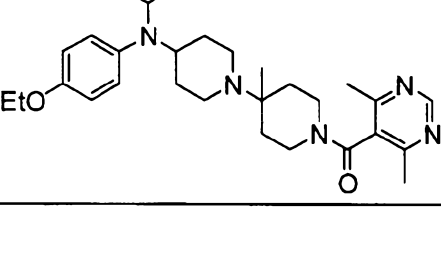
Példa	Szerkezeti képlet	HIV replikáció (luciferáz) IC_{50} nM	HRMS talált (MH ⁺)
70		1	568,2905

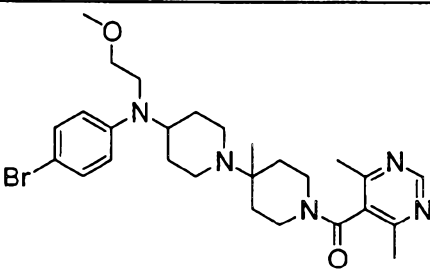
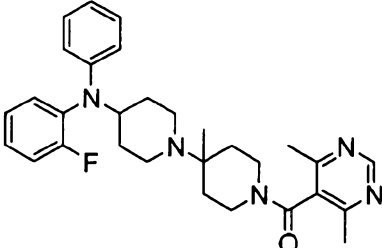
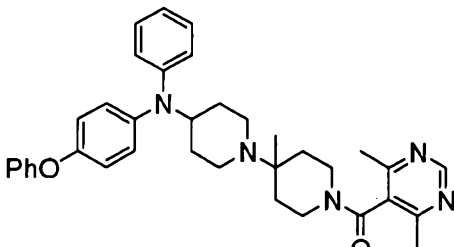
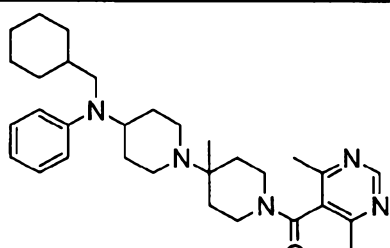
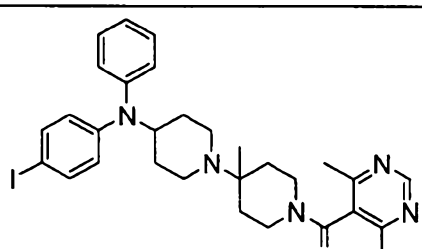
71		0,6	563,2143
72		0,3	484,3080
73		0,3	518,2695
74		10	462,3235
75		38	512,3396
76		0,2	553,2912
77		7	485,3033

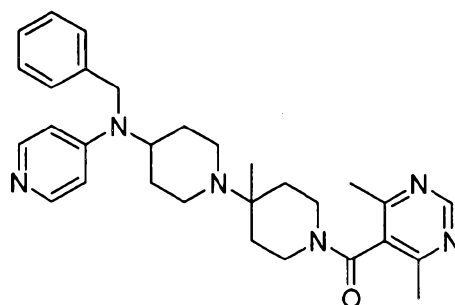
78		1	519,2632
79		1	502,2989
80		2	499,3180
81		3	659,3199
82		0,1	644,3220
83		0,05	644,3226
84		10	590,3490

85		2	504,3696
86		75	499,3193
87		0,1	56202194
88		5	577,2297
89		0,8	577,2286
90		3,4	499,3180

91		0,12	548,2795
92		4,1	552,2293
93		0,21	502,2975
94		1	514,3178
95		2	632,2051
96		0,3	498,3226

97		0,3	579,2271
98		2	582,2808
99		0,3	528,3343
100		0,1	512,3386
101		0,1	520,2890
102		0,3	514,3178

103		2	546,2297
104		3	502,2975
105		5	576,3334
106		1	504,3696
107		1	610,2057

4. példa:**(108) vegyület**

1. lépés:

5,0 g (16,9 mmol) (5) képletű ketont, 1,67 ml (15,3 mmol) benzil-amint, 3,89 g (18,4 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ot és 1,1 ml ecetsavat feloldunk metilén-dikloridban. Az elegyet 18 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, utána metilén-dikloriddal meghígítjuk, 1 M nátrium-hidroxid-oldattal osszerázzuk, és a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk, és a párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és 7 M metanolos ammóniaoldat 20:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott amin tömege 5,79 g, a kitermelés 97%.

2. lépés:

Bemérünk 200 mg (0,52 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előállított amint, 202 mg (1,04 mmol) 4-bróm-piridin-hidrokloridot, 23 mg (0,1 mmol) palládium(II)-acetátot, 84 mg (0,42 mmol) tributil-foszfint és 200 mg nátrium-(terc-butilát)-ot, az elegyet toluolban 110 °C-on reagáltatjuk 17 óra hosszáig, utána lehűtjük, majd etil-acetát és víz között megoszlatjuk. A vizes részt etil-acetáttal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül bepároljuk. A párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és 7 M metanolos ammóniaoldat 30:1 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott amino-piridin-származék tömege 129 mg, a kitermelés 54%.

3. és 4. lépés:

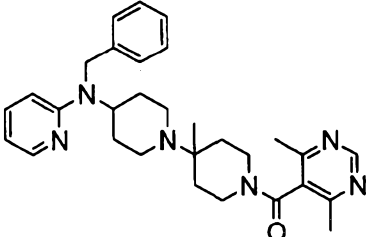
A 2. lépésben leírtak szerint előállított Boc-védett amint a 2. példa 6. és 7. lépésében megadott eljárást követve reagáltat-

juk tovább. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, metilén-diklorid és 7 M metanolos ammóniaoldat 30:1 arányú elegyében kifejtve a kromatogramot, így 95 mg (108) képletű savamidot kapunk, a ki-termelés 68%. A savamidot feloldjuk etil-acetátban, majd 2,0 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal leválasztjuk a hidroklo-ridsót. A termék IC_{50} -értéke = 0,8 nM, a hidrokloridsó olvadás-pontja: 182-189 °C.

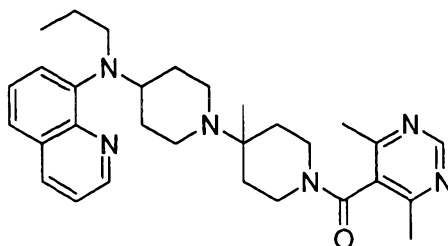
Tömegspektrum (nagyfelbontású, HRMS): 499,3181 (MH⁺); a számí-tott érték: 499,3185.

A fent leírtakkal azonos módon eljárva állítjuk elő az 5. táblázatban bemutatott vegyületeket.

5. táblázat

Példa	Szerkezeti képlet	HIV replikáció (luciferáz) IC_{50} nM	HRMS talált (MH ⁺)
109		0,3	499,3180

5. példa:



(110) vegyület

1. lépés:

1,0 g (6,9 mmol) 8-amino-kinolin, 3,08 g (10,4 mmol) (5) képletű keton, 1,11 ml (19,3 mmol) ecetsav, 2,9 g (10,4 mol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát] és 30 ml etilén-diklorid elegyét 16 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, utána metilén-dikloriddal meghígítjuk, és 1 M nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk. A vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, azután az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, melynek során az eluálást hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével indítjuk, majd gradienst képezve, hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével fejezzük be. Az így kapott anilin tömege 2,66 g, a kitermelés 91%.

2. lépés:

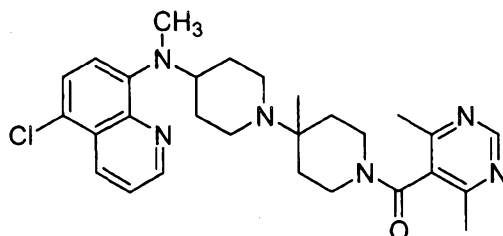
85 mg (0,20 mmol), az 1. lépésben leírtak szerint előállított anilint, 23 ml (0,4 mmol) propanalt és nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ot feloldunk 2 ml metilén-dikloridban, az oldatot 16 óra hosszáig 25 °C-on keveredni hagyjuk, azután metilén-dikloriddal meghígítjuk, és 1 M nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk. A vizes részt metilén-diklorid extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. Az így kapott tercier amin tömege 100 mg, ezt minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

3. lépés:

A fenti (terc-butil)-karbamát, 2 ml 4,0 M dioxános hidrogén-klorid-oldat és 4 ml etanol elegyét 3 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, utána bepároljuk. Az így kapott termék a védőcsoportjától megszabadított amin hidrokloridsója, és ezt minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

4. lépés:

A 3. lépésben leírtak szerint kapott hidrokloridsó, 61 mg (0,032 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid, 43 mg (0,032 mmol) 1-hidroxi-benzotriazol, 0,365 ml (2,1 mmol) N,N-diizopropil-etil-amin, 49 mg (0,32 mmol) 4,6-dimetil-5-pirimidinkarbonsav és 2 ml acetonitril elegyét 24 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, utána bepároljuk. A párlási maradékot etil-acetát és 1 M nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatjuk, a vizes részt etil-acetáttal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, és az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, metilén-diklorid és metanol 95:5 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot, így 60 mg (110) képletű savamidot kapunk, a kitermelés 57%. A savamidot feloldjuk etil-acetátban, és a hidrokloridsót 2,0 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldattal leválasztjuk. A hidrokloridsó 181 °C-on bomlás közben olvad, a termék IC₅₀-értéke = 23 nM. Tömegspektrum (nagyfelbontású, HRMS): 501,3349 (MH⁺); a számított érték: 501,3342.

6. példa:**(111) vegyület****1. lépés:**

4,5 g (31,3 mmol) 8-amino-kinolint és 4,80 g (36 mmol) N-

-klór-szukcinimidet 60 °C-on feloldunk 50 ml izopropil-alkoholban, az oldatot 20 percig visszafolyatós hűtő alatt forraljuk, utána lehűtjük, és eredeti térfogatának egyharmadára bepároljuk. A párlási maradékot metilén-diklorid és víz között megoszlatjuk, majd a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, az oldószeret elpárologtatjuk, és a visszamaradó nyers-terméket flash-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Az így kapott 8-amino-4-klór-kinolin tömege 1,80 g, a kitermelés 34%.

2. lépés:

1,28 g (7,2 mmol) 8-amino-4-klór-kinolint, 3,18 g (10,7 mmol) (5) képletű vegyületet, 1,16 ml (20,1 mmol) ecetsavat és 3,05 g (14,4 mmol) nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ot feloldunk 30 ml etilén-dikloridban, az oldatot 25 °C-on keverjük 16 óra hosszáig, utána metilén-dikloriddal meghígítjuk, és 1 M nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk. A vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó nyers-terméket flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, így 2,0 g sárga, olajos hab formájában kapjuk a várt kinolinszármazékot, a kitermelés 61%.

3. lépés:

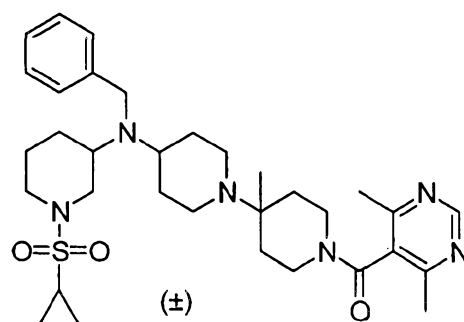
144 mg (0,31 mmol), a 2. lépésben leírtak szerint előállított kinolinszármazék, 67 mg (0,47 mmol) metil-jodid, 153 mg (0,47 mmol) cézium-karbonát és 3 ml N,N-dimetil-formamid elegyét egy zárt csőben 100 °C-on reagáltatjuk 24 óra hosszáig. Ezt köve-

tően a reakcióelegyet 25 °C-ra hűtjük, etil-acetáttal meghígítjuk, telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, azután a szerves fázist nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, hexán és etil-acetát 2:1 arányú elegyében kifejlesztve a kromatogramot, így 14 mg metilezett aminterméket kapunk, a kitermelés 10%.

4. lépés:

A 3. lépésben leírtak szerint kapott terméket az 5. példa 3. és 4. lépésében megadott eljárást követve reagáltatjuk tovább. A nyersterméket preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással tisztítjuk, 99 rész 95:5 arányú metilén-diklorid—metanol elegyet és 1 rész 7 M metanolos ammóniaoldatot tartalmazó oldószer elegyben kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott (111) képletű vegyület tömege 8 mg, a kitermelés 53%. A (111) képletű savamidot feloldjuk etil-acetátban, és 2,0 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot hozzáadva leválasztjuk a hidrokloridsót, amely 164-167 °C-on bomlás közben olvadó, szilárd anyag. Tömegspektrum (nagyfelbontású, HRMS): 507,2634 (MH⁺); a számított érték: 507,2639.

7. példa:



(112) vegyület

1. lépés:

10,5 g (108) képletű vegyületet 20 ml trifluor-ecetsavval együtt feloldunk metilén-dikloridban, és az oldatot 12 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, utána bepároljuk. A párlási maradékot metilén-diklorid és 1 M nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatjuk, a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk, így visszamarad a várt amin.

2. lépés:

Az 1. lépésben leírtak szerint kapott amin, 6 g 4,6-dimetil-5-pirimidinkarbonsav, 8,6 g 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid és 7,8 g N,N-diizopropil-etil-amin elegyét acetonitrilben, 25 °C-on reagáltatjuk 10 óra hosszáig. Ezt követően a reakcióelegyet bepároljuk, a párlási maradékot etil-acetát és 1 M nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatjuk, azután a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, és a nyersterméket flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 3-5% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószereleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott pirimidin-ke-ton tömege 4,9 g.

3. lépés:

1,65 g (4,99 mmol), a 2. lépésben leírtak szerint előállított ketont, 2,1 g nátrium-[triacetoxi-hidrido-borát]-ot, 1 g ecetsavat és 1 g (±)-3-amino-1-Boc-piperidint feloldunk metilén-dikloridban, azután az oldatot 48 órán át 25 °C-on keveredni hagyjuk. Ezt követően a reakcióelegyet metilén-dikloriddal meg-

hígítjuk, 1 M nátrium-hidroxid-oldattal összerázzuk, a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 3-10% 7 M metanolos ammóniaoldatot és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot. Az így kapott amin tömege 1,7 g, a kitermelés 66%.

4. lépés:

400 mg, a 3. lépésben leírtak szerint előállított amin, 0,2 ml benzil-bromid, 1 g cézium-karbonát, 10 mg kálium-jodid és N,N-dimetil-formamid elegyét 12 óra hosszáig 100 °C-on reagáltatjuk, azután etil-acetát és víz között megoszlatjuk. Ezt követően a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül bepároljuk. A párlási maradékot flash-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 3% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószerkeleggyel eluálva az oszlopot, így 300 mg benzil-amint kapunk.

5. lépés:

300 mg, a 4. lépésben leírtak szerint előállított benzil-aminhoz 10 ml 4,0 M dioxános hidrogén-klorid-oldatot és metanolt adunk, az elegyet 10 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, utána bepároljuk. A párlási maradékot metilén-diklorid között megoszlatjuk, a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az oldószeret elpárologtatjuk. Az így kapott termék a védőcsoportjától megszabadított amin, a tömege 200 mg.

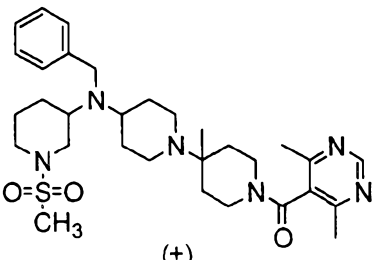
6. lépés:

100 mg, az 5. lépésben leírtak szerint előállított amint és 50 mg ciklopropánszulfonil-kloridot metilén-diklorid és 1 M nátrium-hidroxid-oldat között megoszlatunk, azután az elegyet 25 °C-on 2 óra hosszáig erőteljesen keverjük. Ezt követően a nem elegyedő rétegeket elválasztjuk, a vizes részt metilén-dikloriddal extraháljuk, majd az egyesített szerves oldószeres extraktumot nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és bepároljuk. A párlási maradékot preparatív vékonyréteg-kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 9% metanolt és metilén-dikloridot tartalmazó oldószer-elegyben kifejlesztve a kromatogramot. Az így kapott (112) képletű savamid tömege 50 mg. A savamidot feloldjuk etil-acetátban, és 2,0 M dietil-éteres hidrogén-klorid-oldatot adunk hozzá, így kiválik az oldatból a hidrokloridsó. A hidroklorid olvadáspontja: 190-195 °C, a termék IC₅₀-értéke: 30 nM.

Tömegspektrum (nagyfelbontású, HRMS): 609,3578 (MH⁺); a számított érték: 609,3587.

Azonos módon eljárva állítjuk elő a 6. táblázat szerinti vegyületet.

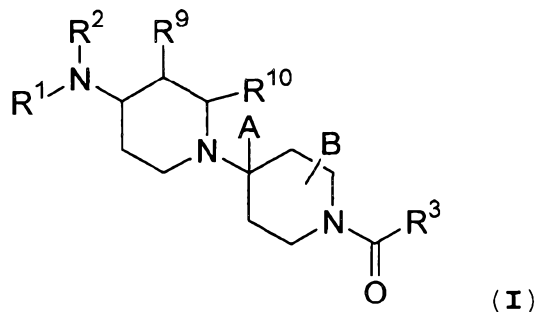
6. táblázat

Példa	Szerkezeti képlet	HIV replikáció (luciferáz) IC ₅₀ nM	HRMS talált (MH ⁺)
113	 (±)	40	583,3422

Bár a fentiekben a találmány speciális alkalmazásokkal kapcsolatos több megvalósítását is ismertettük, mindazonáltal teljesen nyilvánvaló, hogy a megfelelő jártassággal bíró szakember az itt leírtaktól eltérő alternatív megvalósításokat, módoszatokat és variációkat alkalmazhat. Ezért szükségesnek tartjuk kijelenteni, hogy az összes ilyen, a találmány lényegét nem érintő változat, módosítás vagy variáció szintén a találmány részét képezi és annak oltalmi körébe tartozik.

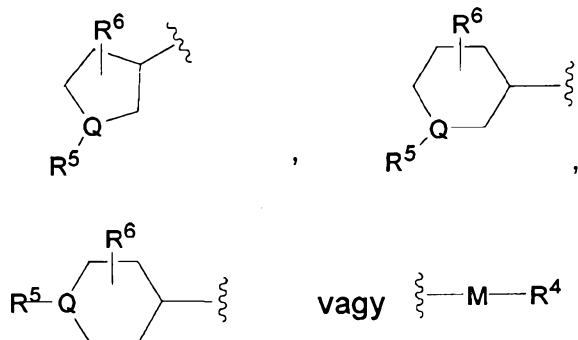
Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek — amely képletben

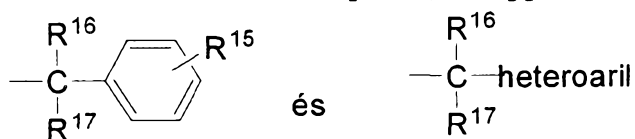
R¹ jelentése



általános képletű csoport;

R² jelentése hidrogénatom, alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-alkil-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkilszulfonil-, aril-szulfonil-, alkoxi-alkil- vagy savamid-csoport;

R³ jelentése aril-, 6-tagú heteroaril-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport, egy 6-tagú heteroaromás vegyület N-oxidjából származtatható csoport, vagy az



általános képletű csoportok valamelyike, ahol az aril-, fluorenil-, difenil-metil- vagy heteroarilcsoport adott

esetben 1-4 szubsztituenst hordozhat, amely 1-4 szubsztituens azonos vagy különböző lehet, és egymástól függetlenül az R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} és R^{15} szimbólumok jelentéseként megadottak közül kerülhet ki;

R^4 jelentése 1-3 szubsztituens, amely 1-3 szubsztituens hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, savamid-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, aril- vagy heteroarilcsoport, $-XR^7$ általános képletű csoport, 3-8 szénatomos cikloalkil-karbonil- vagy 3-8 szénatomos heterocikloalkil-karbonil-csoport, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-N(R^{21})SO_2R^{22}$ vagy $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-C(O)NR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, ciano- vagy karboxi-csoport, $-CO_2R^{22}$, R^8 -aril-(1-6 szénatomos alkil)- vagy R^8 -heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-csoport, R^8 -aril- $C(O)-$ vagy $-C(O)NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport, karbamoil- vagy N-hidroxi-karbamoil-csoport, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-NR^{21}C(O)R^{22}$, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-N(R^{21})CO_2R^{22}$, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-N(R^{21})C(O)NR^{21}R^{22}$ vagy $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomos amino-alkil-csoport, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})SO_2NR^{21}R^{22}$ és $-SO_2NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport közül kerülhet ki; azzal a kiegészítéssel, hogy olyan esetben, amikor R^4 egynél több szubsztituenst jelent, azok azonosak vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választhatók;

R^5 jelentése hidrogénatom, aralkil- vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport, R^8 -aril-(1-6 szénatomos alkil)- vagy R^8 -heteroaril-

- (1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-csoport, R^8 -aril-SO₂- általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-karbonil- vagy 4-6 szénatomos cikloalkil-karbonil-csoport, R^8 -aril-C(O)-, -C(O)NR²¹R²² vagy -SO₂NR²¹R²² általános képletű csoport;
- R⁶ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport;
- R⁷ jelentése aril-, szubsztituált aril-, heteroaril-, alkil-, halogén-alkil- vagy cikloalkilcsoport;
- R⁸ jelentése 1, 2 vagy 3 szubsztituens, amely hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetil-, ciano-, metil-szulfonil-, (trifluor-metil)-szulfonil- és aminocsoport közül kerülhet ki; azzal a kiegészítéssel, hogy olyan esetben, amikor R⁸ egynél több szubsztituenst jelent, azok azonosak vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választhatók;
- R⁹, R¹⁰ és B jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport;
- R¹¹ és R¹² jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport, -NR¹⁹R²⁰ általános képletű csoport vagy hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi- vagy trifluor-metoxi-csoport;
- R¹³ jelentése hidrogénatom, -R¹¹ általános képletű csoport, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formilcsoport, -CH=NOR¹⁹ általános képletű csoport, piridin-

-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{20})CONR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, 3-[klór-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido- vagy 3-[(3-10 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-csoport, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-SR^{22}$, $-SOR^{22}$ vagy $-SO_2R^{22}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-CONR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-CO_2R^{19}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boril-csoport;

R^{14} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy amino-csoport vagy R^{15} -fenil- általános képletű csoport;

R^{15} jelentése 1-3 szubsztituens, amely hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy trifluor-metil-csoport, $-CO_2R^{20}$ általános képletű csoport, ciano- vagy 1-6 szénatomos alkoxicssoport és halogénatom közül kerülhet ki; azzal a kiegészítéssel, hogy olyan esetben, amikor R^{15} egynél több szubsztituenst jelent, azok azonosak vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választhatók;

R^{16} és R^{17} jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függet-

lenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{16} és R^{17} együttes jelentése 2-5 szénatomos alkiléncsoport, amely a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;

R^{19} , R^{20} és R^{21} jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;

R^{22} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, 2-6 szénatomos hidroxil-alkil-, 2-6 szénatomos alkilén-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;

A jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;

M jelentése adott esetben R^4 -szubsztituált aril- vagy heteroarilcsoport;

Q jelentése metincsoport vagy nitrogénatom; és

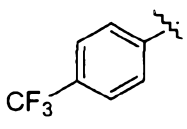
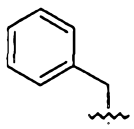
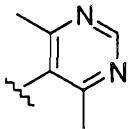
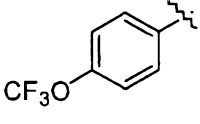
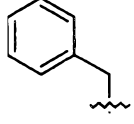
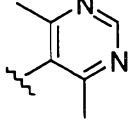
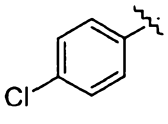
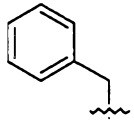
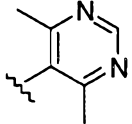
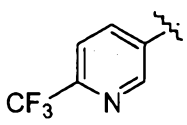
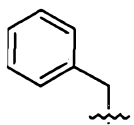
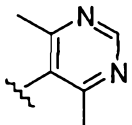
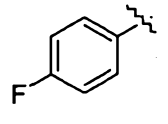
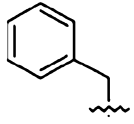
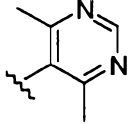
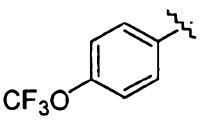
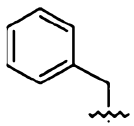
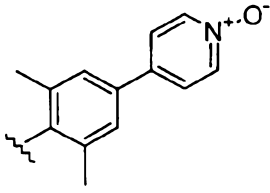
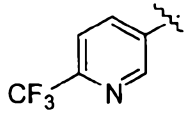
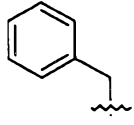
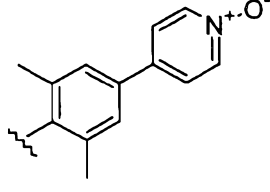
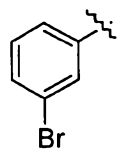
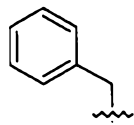
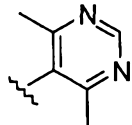
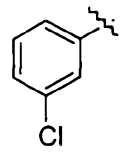
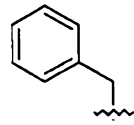
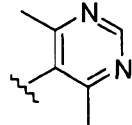
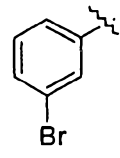
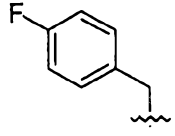
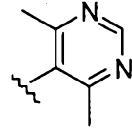
X jelentése metilén-, szulfonil- vagy szulfinilcsoport vagy kén- vagy oxigénatom;

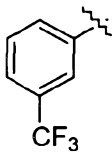
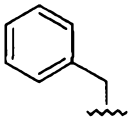
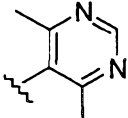
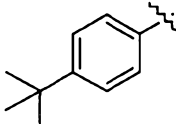
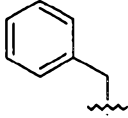
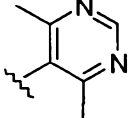
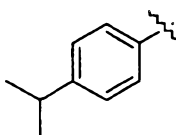
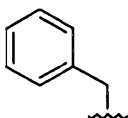
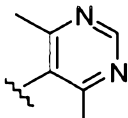
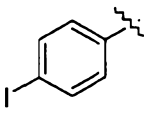
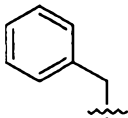
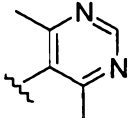
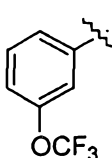
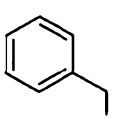
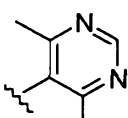
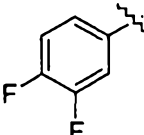
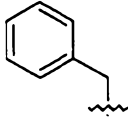
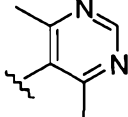
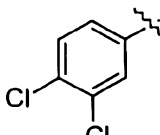
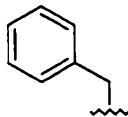
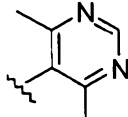
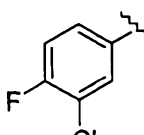
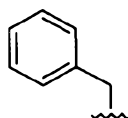
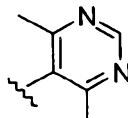
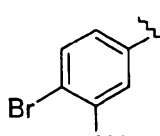
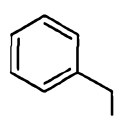
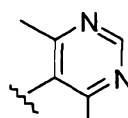
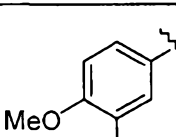
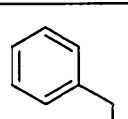
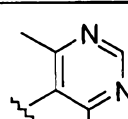
azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor R^1 fenil-, piridil-, tienil- vagy naftilcsoportot jelent, R^2 jelentése hidrogénatomtól és 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkil-karbonil-csoporttól eltérő —

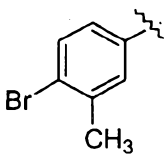
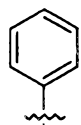
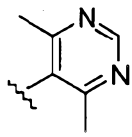
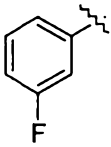
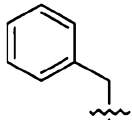
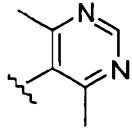
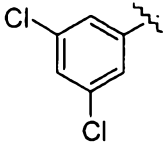
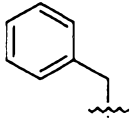
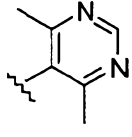
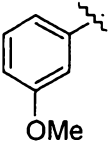
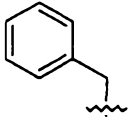
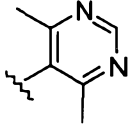
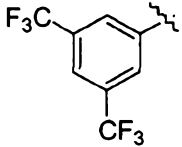
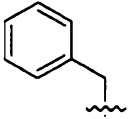
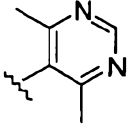
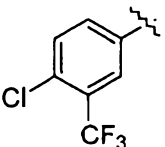
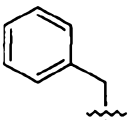
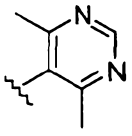
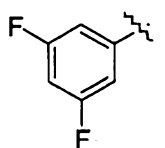
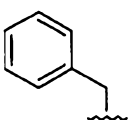
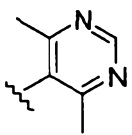
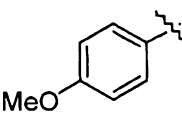
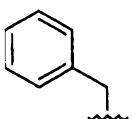
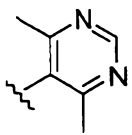
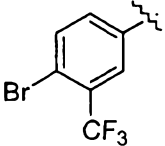
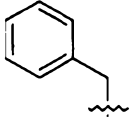
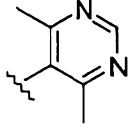
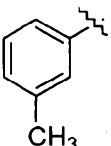
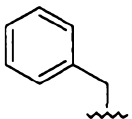
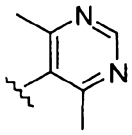
és gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik.

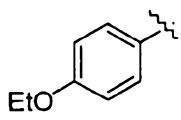
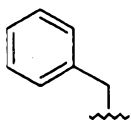
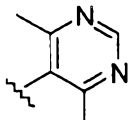
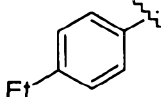
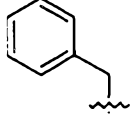
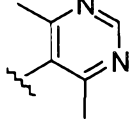
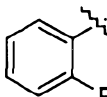
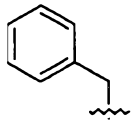
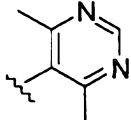
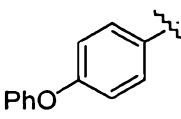
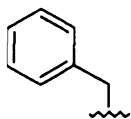
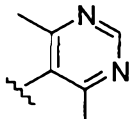
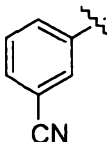
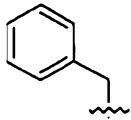
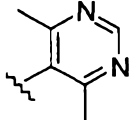
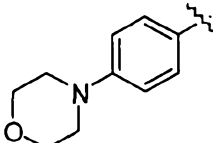
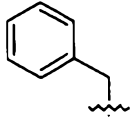
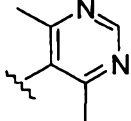
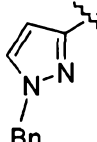
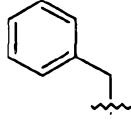
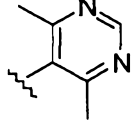
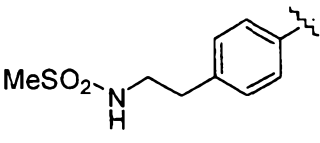
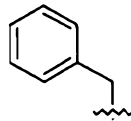
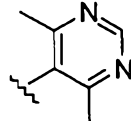
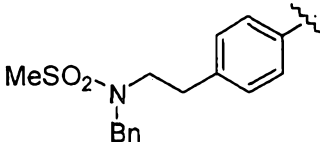
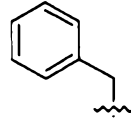
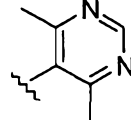
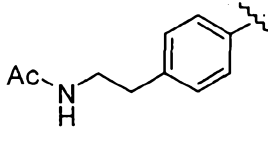
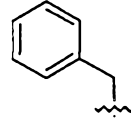
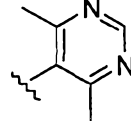
2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^9 , R^{10} és B jelentése hidrogénatom, és R^1 , R^2 és R^3 jelentése a következő táblázatban megadott:

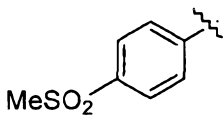
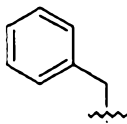
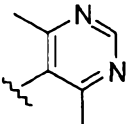
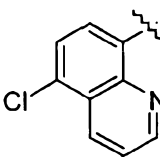
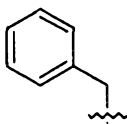
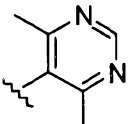
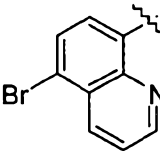
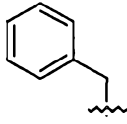
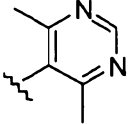
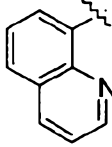
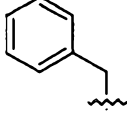
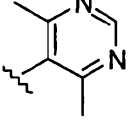
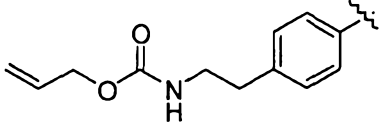
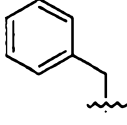
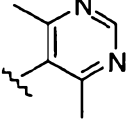
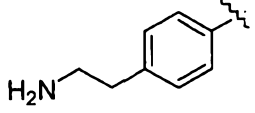
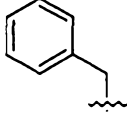
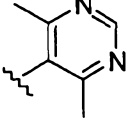
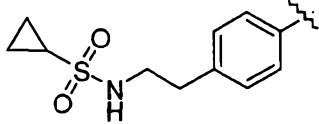
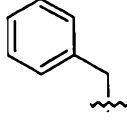
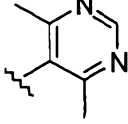
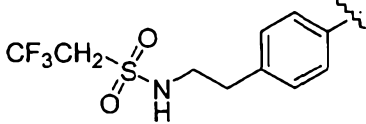
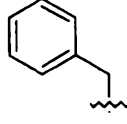
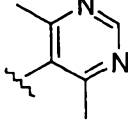
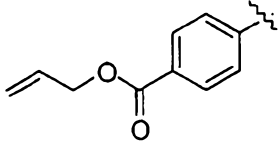
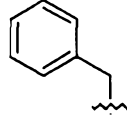
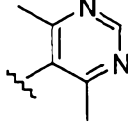
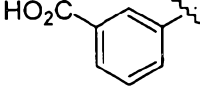
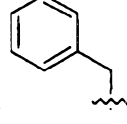
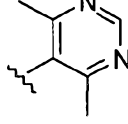
Szám	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

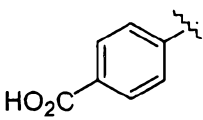
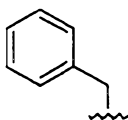
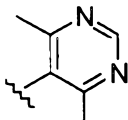
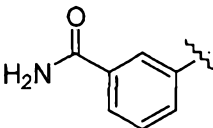
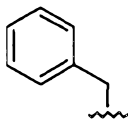
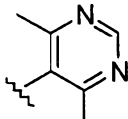
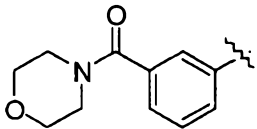
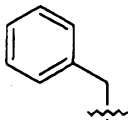
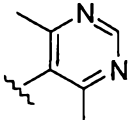
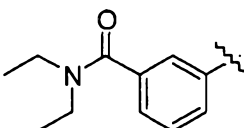
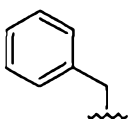
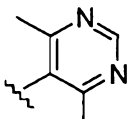
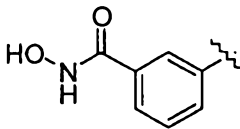
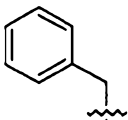
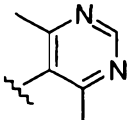
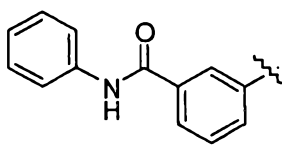
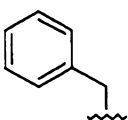
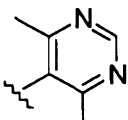
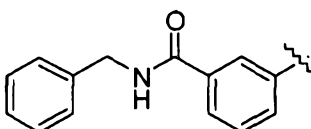
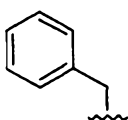
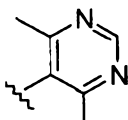
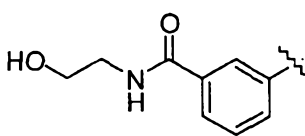
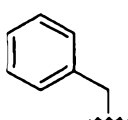
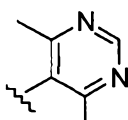
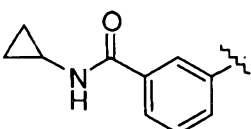
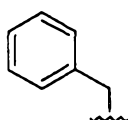
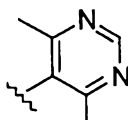
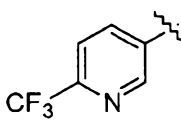
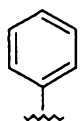
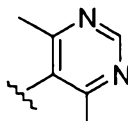
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			

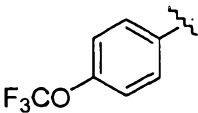
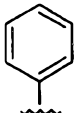
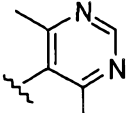
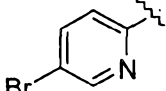
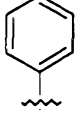
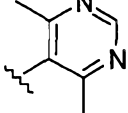
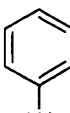
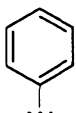
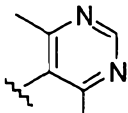
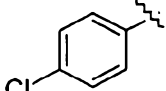
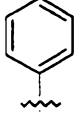
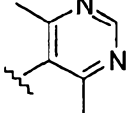
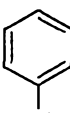
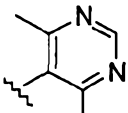
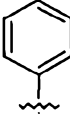
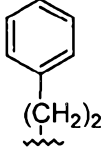
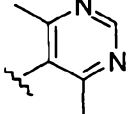
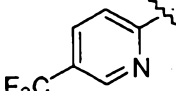
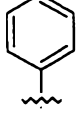
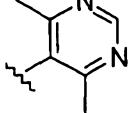
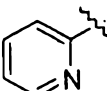
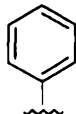
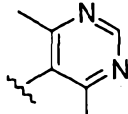
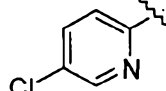
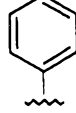
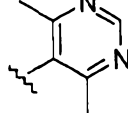
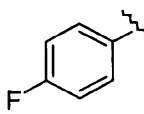
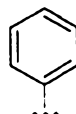
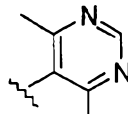
20	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(F)(F)F</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC(=C(C)N=C1N)C</chem>
21	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(C=C1)</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC(=C(C)N=C1N)C</chem>
22	 <chem>CC(C)C1=CC=C(C=C1)</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC(=C(C)N=C1N)C</chem>
23	 <chem>Ic1ccc(cc1)</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC(=C(C)N=C1N)C</chem>
24	 <chem>COc1ccc(cc1)C(F)(F)F</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC(=C(C)N=C1N)C</chem>
25	 <chem>Fc1ccccc1F</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC(=C(C)N=C1N)C</chem>
26	 <chem>Clc1ccccc1Cl</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC(=C(C)N=C1N)C</chem>
27	 <chem>Fc1ccccc1Cl</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC(=C(C)N=C1N)C</chem>
28	 <chem>Cc1ccccc1Br</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC(=C(C)N=C1N)C</chem>
29	 <chem>COc1ccccc1Cl</chem>	 <chem>CC1=CC=CC=C1C</chem>	 <chem>CC1=NC(=C(C)N=C1N)C</chem>

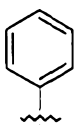
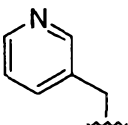
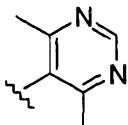
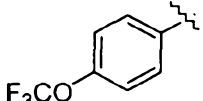
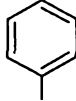
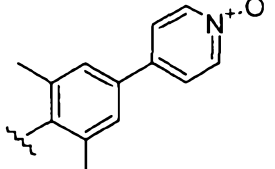
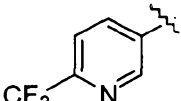
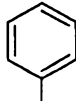
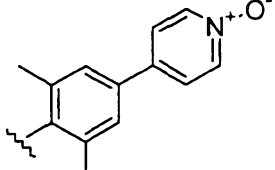
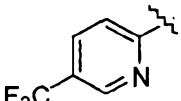
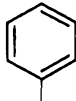
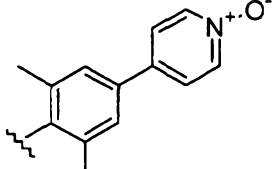
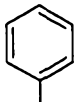
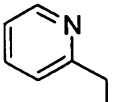
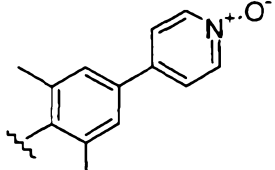
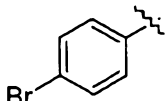
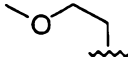
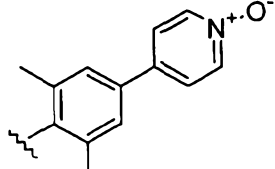
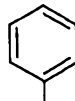
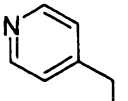
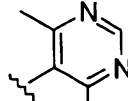
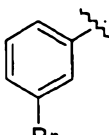
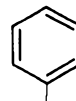
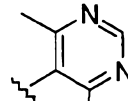
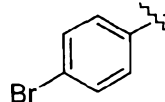
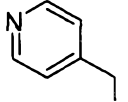
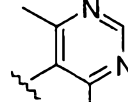
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			

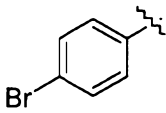
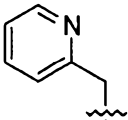
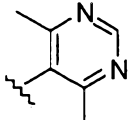
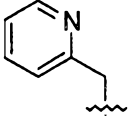
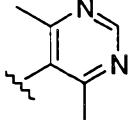
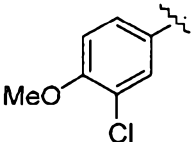
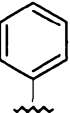
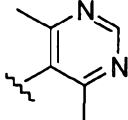
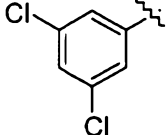
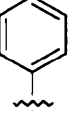
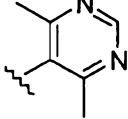
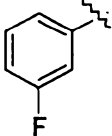
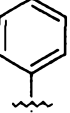
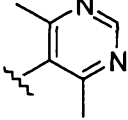
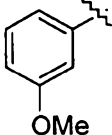
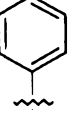
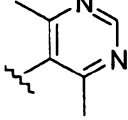
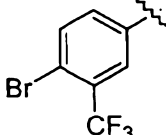
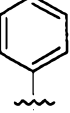
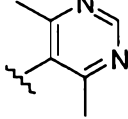
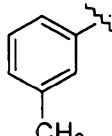
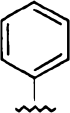
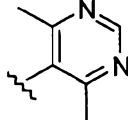
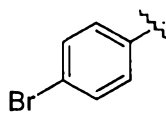
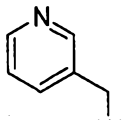
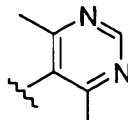
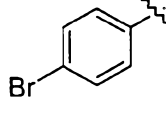
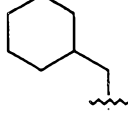
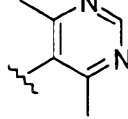
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			

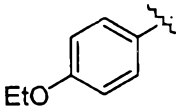
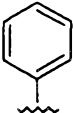
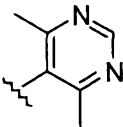
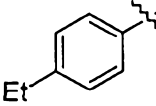
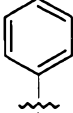
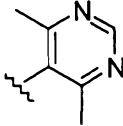
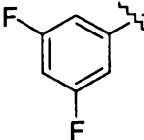
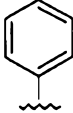
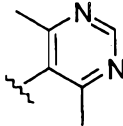
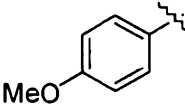
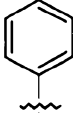
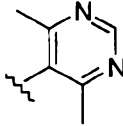
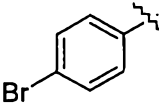
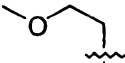
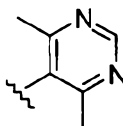
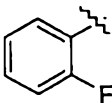
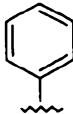
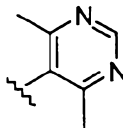
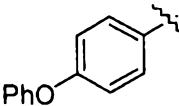
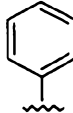
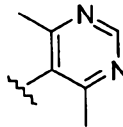
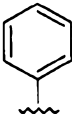
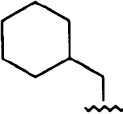
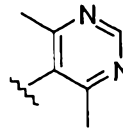
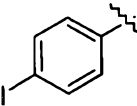
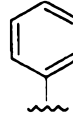
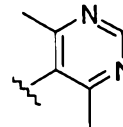
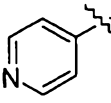
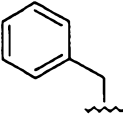
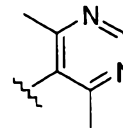
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			

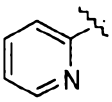
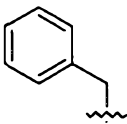
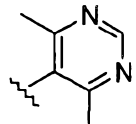
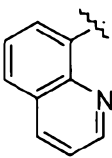
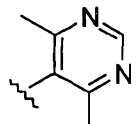
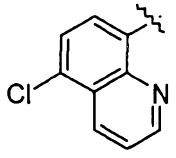
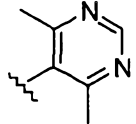
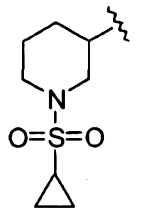
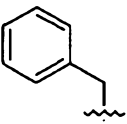
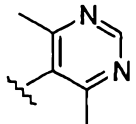
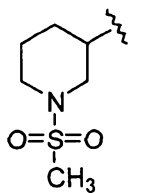
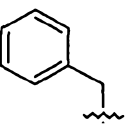
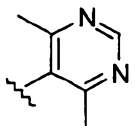
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			

70			
71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			

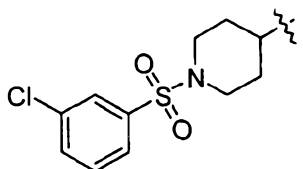
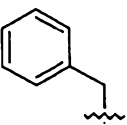
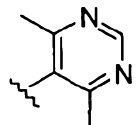
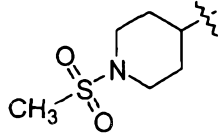
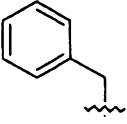
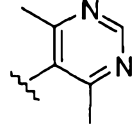
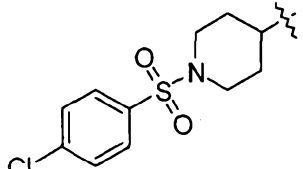
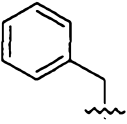
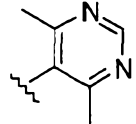
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			

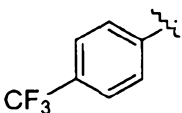
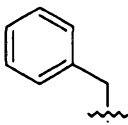
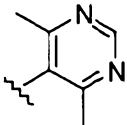
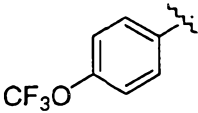
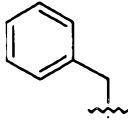
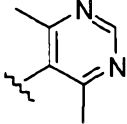
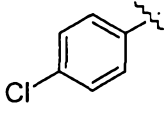
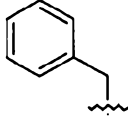
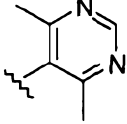
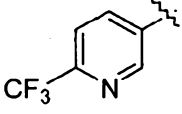
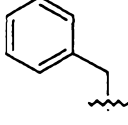
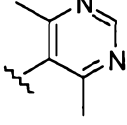
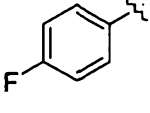
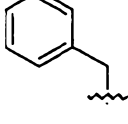
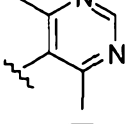
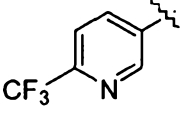
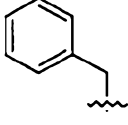
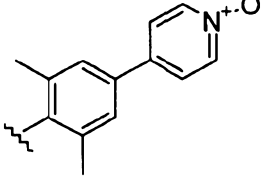
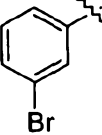
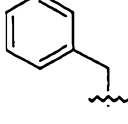
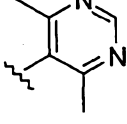
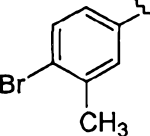
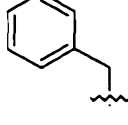
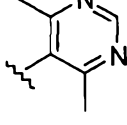
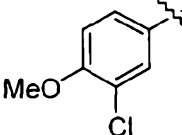
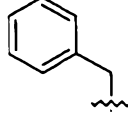
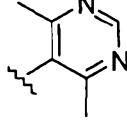
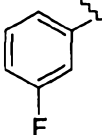
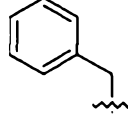
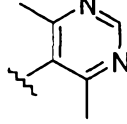
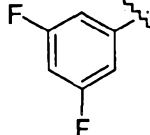
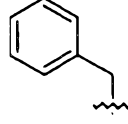
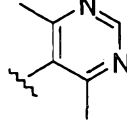
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			

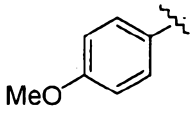
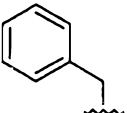
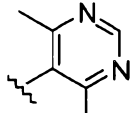
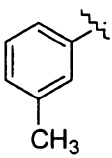
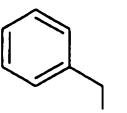
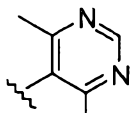
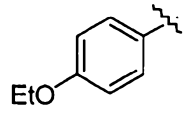
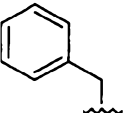
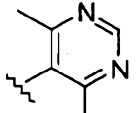
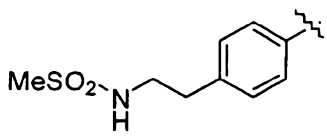
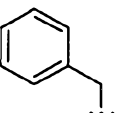
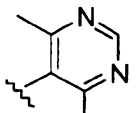
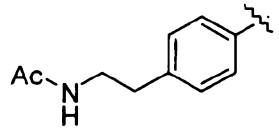
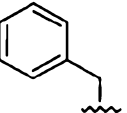
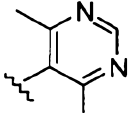
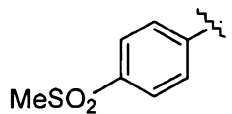
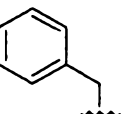
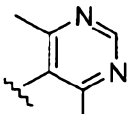
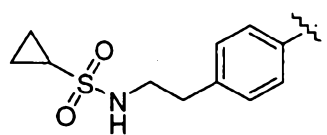
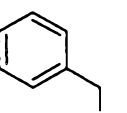
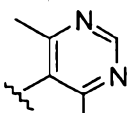
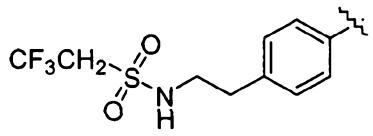
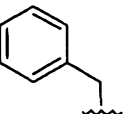
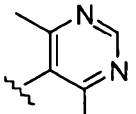
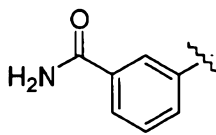
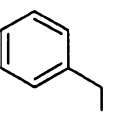
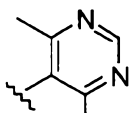
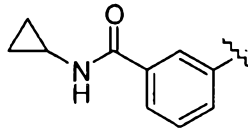
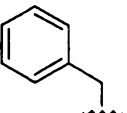
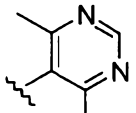
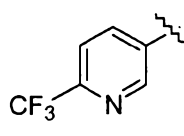
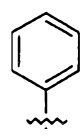
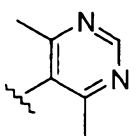
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			
108			

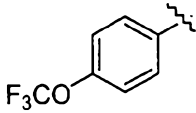
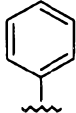
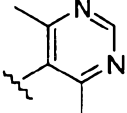
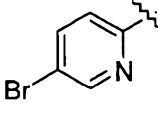
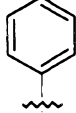
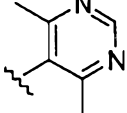
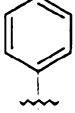
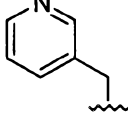
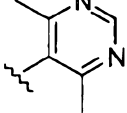
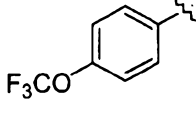
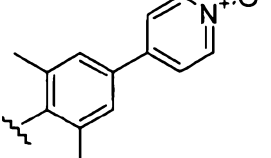
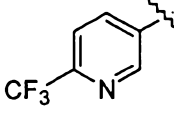
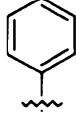
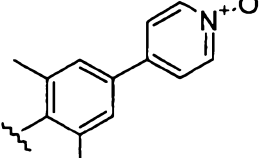
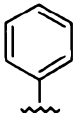
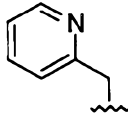
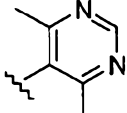
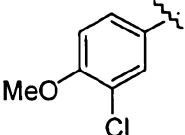
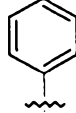
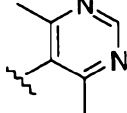
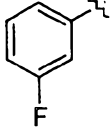
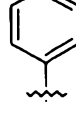
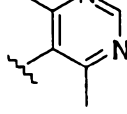
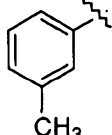
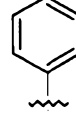
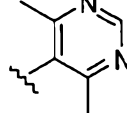
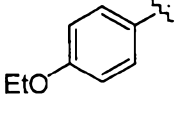
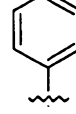
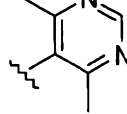
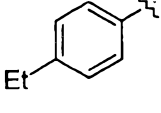
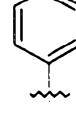
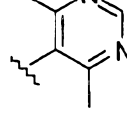
109			
110			
111		CH ₃	
112			
113			

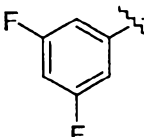
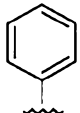
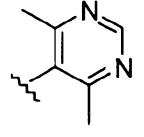
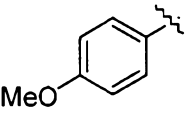
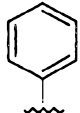
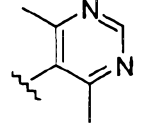
3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R¹, R² és R³ jelentése a következő táblázatban megadott:

Szám	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
6			

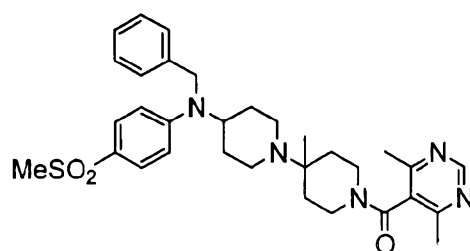
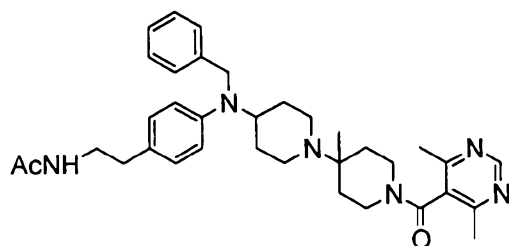
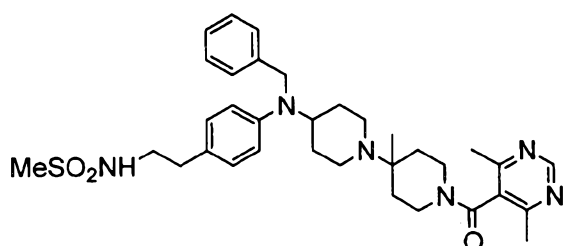
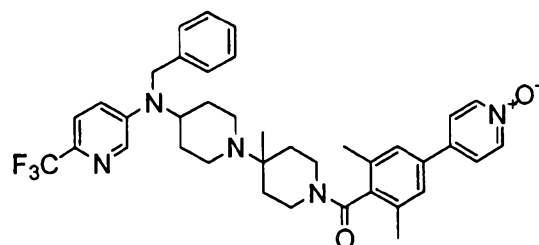
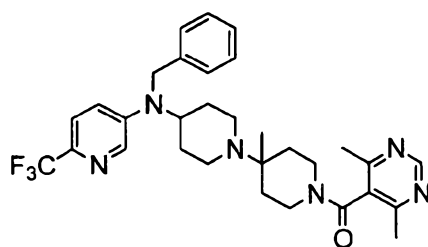
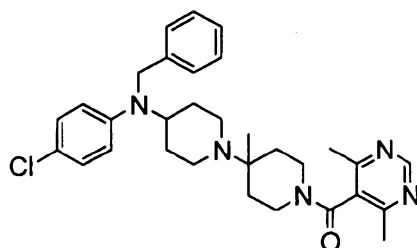
10			
11			
12			
13			
14			
16			
17			
28			
29			
31			
36			

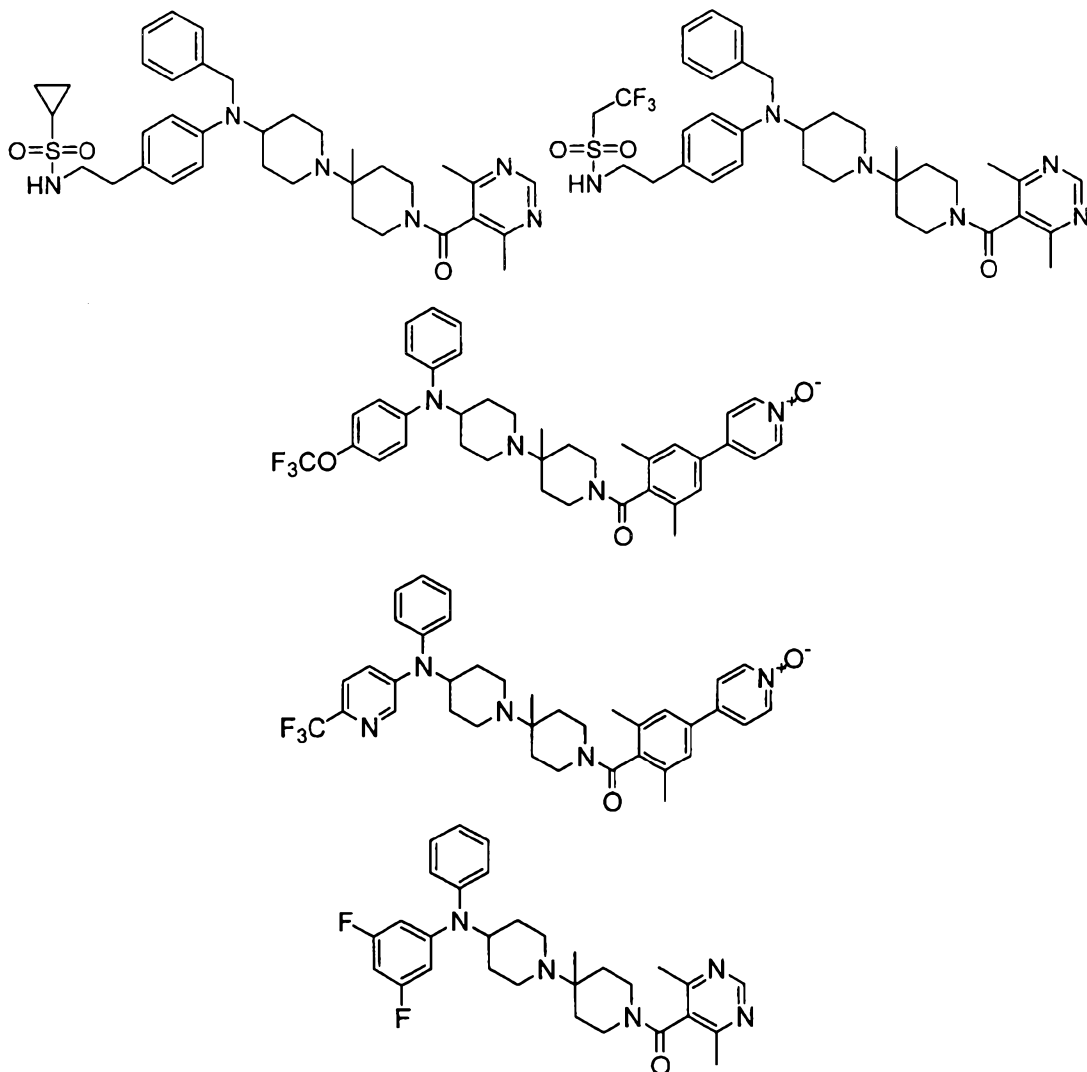
37			
39			
40			
47			
49			
50			
56			
57			
61			
68			
69			

70			
71			
80			
81			
82			
90			
91			
93			
96			
99			
100			

101			
102			

4. A 3. igénypont szerinti





képletű csoport.

5. Gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

6. Gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több 4. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

7. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz még egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozót is.

8. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz még egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozót is.

9. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely az említett egy vagy több vegyület terápiásan elfogadható mennyiségeit tartalmazza.

10. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely az említett egy vagy több vegyület terápiásan elfogadható mennyiségeit tartalmazza.

11. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása a humán immundeficiencia vírus okozta fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

12. Az 4. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása humán immundeficiencia vírus okozta fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a vegyületeket egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinálva alkalmazzuk.

14. A 12. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben egy vagy több 1. igénypont szerinti vegyületet és egy vagy több, a humán immundeficiencia vírus okozta fertőzések kezelésében használatos vírusellenes hatóanyaggal vagy más hatóanyag kombinációjával alkalmazzunk.

15. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben az említett vírusellenes hatóanyagot a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok, a nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok és a proteáz inhibitorok közül választjuk.

16. A 14. igénypont szerinti alkalmazás, amelyben a vírusellenes hatóanyagot a zidovudin, lamivudin, zalcitabin, didanozin, sztavudin, abacavir, adefovir, dipivoxil, lobukavir,

BCH-10652, emitricitabin, béta-L-FD4, DAPD, lodenozin, nevirapin, delaviridin, efavirenz, PNU-142721, AG-1549, MKC-442, (+)-kalanolid A és B, szakvinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lazina-
vir, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378, amprenavir, hidroxikarbamid, ribavirin, IL-2, IL-12, pentafuzid, Ys-
sum No. 11607 és AG-1549 által alkotott csoportból választjuk.

17. Az 1. igénypont szerinti vegyületek alkalmazása kemény szervtranszplantátumok kilökődése, graft versus host betegség, arthritis, reumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség, atópiás dermatitis, pszoriázis, asztma, allergiák vagy sclerosis multiplex kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására.

18. A 17. igénypont szerinti alkalmazás kemény szervtranszplantátumok kilökődése, graft versus host betegség, reumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség vagy sclerosis multiplex kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására, amelyben a vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinált formában alkalmazzuk.

19. A 17. igénypont szerinti alkalmazás kemény szervtranszplantátumok kilökődése, graft versus host betegség, reumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség vagy sclerosis multiplex kezelésére szolgáló gyógyszerkészítmény előállítására, amelyben az 1. igénypont szerinti vegyületeket és egy vagy több más, a felsorolt betegségek kezelésében használatos hatóanyaggal kombinációban alkalmazzuk.

20. Készlet, amely egy csomagoláson belül, de elkülönített tárolóedényekben tartalmaz kombinációban a humán immundeficiencia vírus okozta fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszerkom-

pozíciókat, ahol egy tárolóedény egy vagy több 1. igénypont szerinti vegyületet egy vagy több gyógyszerészeti hordozóban tartalmazó gyógyszerkompozíciót tartalmaz, és külön tárolóedényben egy vagy több olyan gyógyszerkompozíció van, amely(ek) egy vagy több vírusellenes vagy más, a humán immundeficiencia vírus okozta állapotok kezelésében használatos hatóanyagot tartalmaz(nak) egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozóban.

A meghatalmazott:



Ráthonyi Zoltán

szabadalmi ügyvivő

az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda

tagja

H-1062 Budapest, Andrássy út 113.

Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099

rajz nélkül

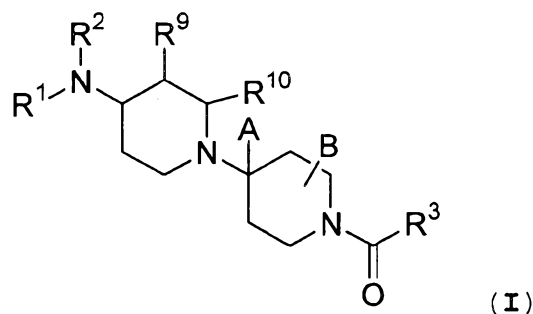
2008. 10. 22.

DZ

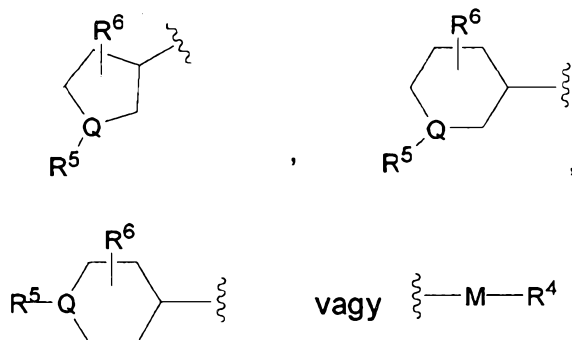
P04 02019

EREDETI SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az



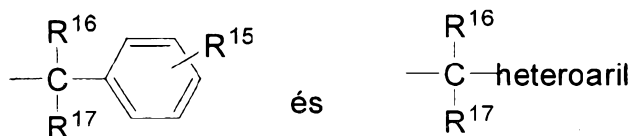
általános képletű vegyületek — amely képletben

 R^1 jelentése

általános képletű csoport;

R^2 jelentése hidrogénatom, alkil-, aril-, aralkil-, heteroaril-alkil-, alkil-karbonil-, aril-karbonil-, halogén-alkil-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, cikloalkil-alkil-, alkilszulfonil-, aril-szulfonil-, alkoxi-alkil- vagy savamid-csoport;

R^3 jelentése aril-, 6-tagú heteroaril-, fluorenil- vagy difenil-metil-csoport, egy 6-tagú heteroaromás vegyület N-oxidjából származtatható csoport, vagy az



általános képletű csoportok valamelyike, ahol az aril-, fluorenil-, difenil-metil- vagy heteroarilcsoport adott

esetben 1-4 szubsztituenst hordozhat, amely 1-4 szubsztituens azonos vagy különböző lehet, és egymástól függetlenül az R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} és R^{15} szimbólumok jelentéseként megadottak közül kerülhet ki;

R^4 jelentése 1-3 szubsztituens, amely 1-3 szubsztituens hidrogén- vagy halogénatom, alkil-, halogén-alkil-, alkoxi-, cikloalkil-, heterocikloalkil-, savamid-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, aril- vagy heteroarilcsoport, $-XR^7$ általános képletű csoport, 3-8 szénatomos cikloalkil-karbonil- vagy 3-8 szénatomos heterocikloalkil-karbonil-csoport, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-N(R^{21})SO_2R^{22}$ vagy $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-C(O)NR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, ciano- vagy karboxi-csoport, $-CO_2R^{22}$, R^8 -aril-(1-6 szénatomos alkil)- vagy R^8 -heteroaril-(1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-csoport, R^8 -aril- $C(O)-$ vagy $-C(O)NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport, karbamoil- vagy N-hidroxi-karbamoil-csoport, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-NR^{21}C(O)R^{22}$, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-N(R^{21})CO_2R^{22}$, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-N(R^{21})C(O)NR^{21}R^{22}$ vagy $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})-NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport, 1-6 szénatomos amino-alkil-csoport, $-(1-6 \text{ szénatomos alkil})SO_2NR^{21}R^{22}$ és $-SO_2NR^{21}R^{22}$ általános képletű csoport közül kerülhet ki; azzal a kiegészítéssel, hogy olyan esetben, amikor R^4 egynél több szubsztituenst jelent, azok azonosak vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választhatók;

R^5 jelentése hidrogénatom, aralkil- vagy 1-6 szénatomos alkil-csoport, R^8 -aril-(1-6 szénatomos alkil)- vagy R^8 -heteroaril-

- (1-6 szénatomos alkil)- általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-szulfonil-, 3-6 szénatomos cikloalkil-szulfonil- vagy aril-szulfonil-csoport, R^8 -aryl-SO₂- általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-karbonil- vagy 4-6 szénatomos cikloalkil-karbonil-csoport, R^8 -aryl-C(O)-, -C(O)NR²¹R²² vagy -SO₂NR²¹R²² általános képletű csoport;
- R⁶ jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport;
- R⁷ jelentése aril-, szubsztituált aril-, heteroaril-, alkil-, halogén-alkil- vagy cikloalkilcsoport;
- R⁸ jelentése 1, 2 vagy 3 szubsztituens, amely hidrogén- vagy halogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, trifluor-metil-, trifluor-metoxi-, acetil-, ciano-, metil-szulfonil-, (trifluor-metil)-szulfonil- és aminocsoport közül kerülhet ki; azzal a kiegészítéssel, hogy olyan esetben, amikor R⁸ egynél több szubsztituenst jelent, azok azonosak vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választhatók;
- R⁹, R¹⁰ és B jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport;
- R¹¹ és R¹² jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függetlenül 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos halogén-alkil-csoport, -NR¹⁹R²⁰ általános képletű csoport vagy hidroxil-, trifluor-metil-, metoxi-, acil-oxi- vagy trifluor-metoxi-csoport;
- R¹³ jelentése hidrogénatom, -R¹¹ általános képletű csoport, fenil-, nitro-, ciano-, fluor-metil-, difluor-metil- vagy formilcsoport, -CH=NOR¹⁹ általános képletű csoport, piridin-

-N-oxidből származtatható csoport, pirimidinil- vagy pirazinilcsoport, $-N(R^{20})CONR^{20}R^{21}$ általános képletű csoport, 3-[klór-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido- vagy 3-[(3-10 szénatomos cikloalkil)-(1-6 szénatomos alkil)]-ureido-csoport, 1-6 szénatomos alkil-karbonil-, (trifluor-acetil)-amino-, [N,N-di(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil]-amino-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-amino-, bisz[(trifluor-metil)-szulfonil]-amino-, (1-6 szénatomos alkoxi-karbonil)-amino- vagy 3-10 szénatomos cikloalkilcsoport, $-SR^{22}$, $-SOR^{22}$ vagy $-SO_2R^{22}$ általános képletű csoport, N-(1-6 szénatomos alkil)-szulfamoil-, (1-6 szénatomos alkil-szulfonil)-oxi-, [(trifluor-metil)-szulfonil]-oxi- vagy 1-6 szénatomos hidroxil-alkil-csoport, $-CONR^{19}R^{20}$ általános képletű csoport, N,N-bisz(2-metoxi-etil)-karbamoil- vagy [N-(1-6 szénatomos alkil)-karbamoil]-oxi-csoport, $-CO_2R^{19}$ általános képletű csoport, trimetil-szilil- vagy diizopropoxi-boril-csoport;

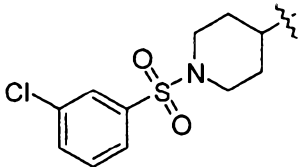
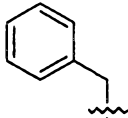
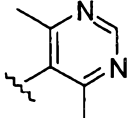
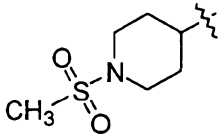
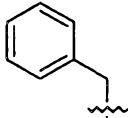
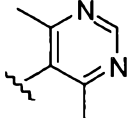
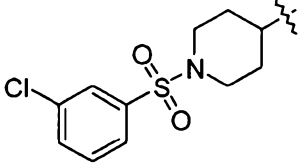
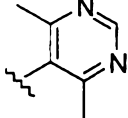
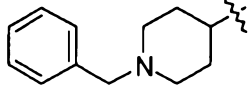
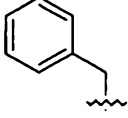
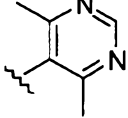
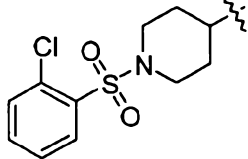
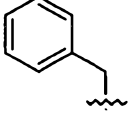
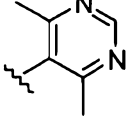
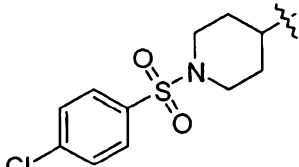
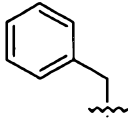
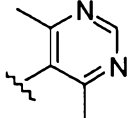
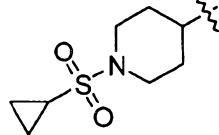
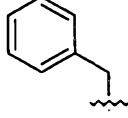
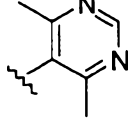
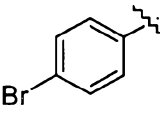
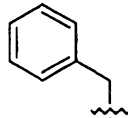
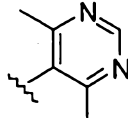
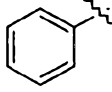
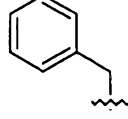
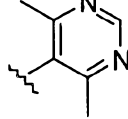
R^{14} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy amino-csoport vagy R^{15} -fenil- általános képletű csoport;

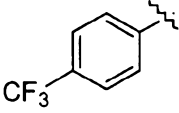
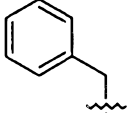
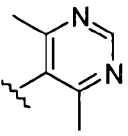
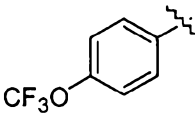
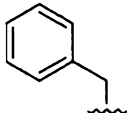
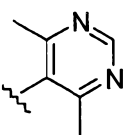
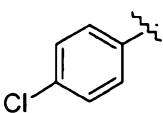
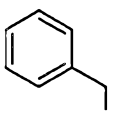
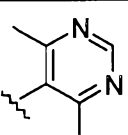
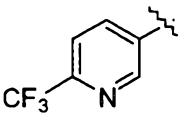
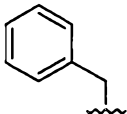
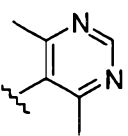
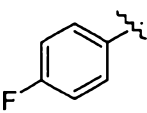
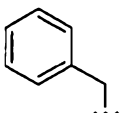
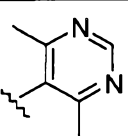
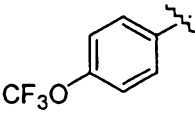
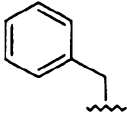
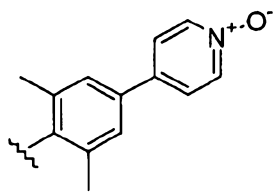
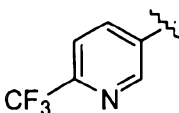
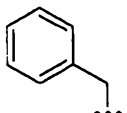
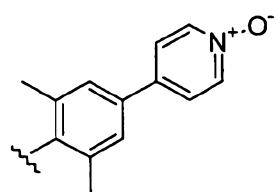
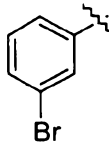
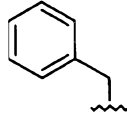
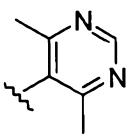
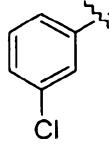
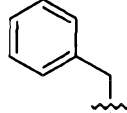
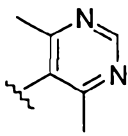
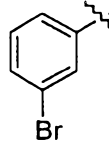
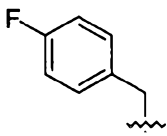
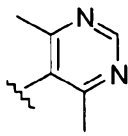
R^{15} jelentése 1-3 szubsztituens, amely hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil- vagy trifluor-metil-csoport, $-CO_2R^{20}$ általános képletű csoport, ciano- vagy 1-6 szénatomos alkoxics csoport és halogénatom közül kerülhet ki; azzal a kiegészítéssel, hogy olyan esetben, amikor R^{15} egynél több szubsztituenst jelent, azok azonosak vagy különbözőek lehetnek, és egymástól függetlenül választhatók;

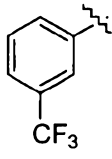
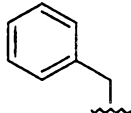
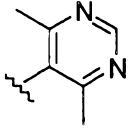
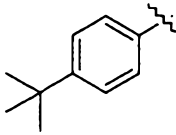
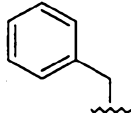
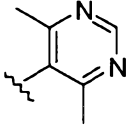
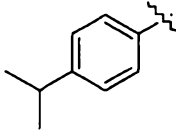
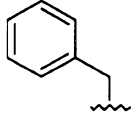
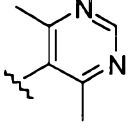
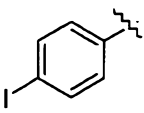
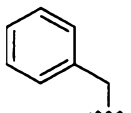
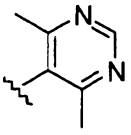
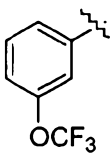
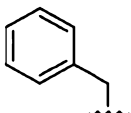
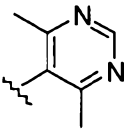
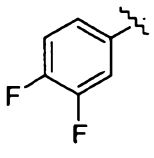
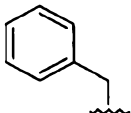
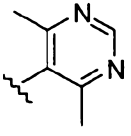
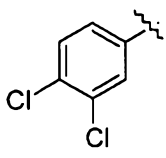
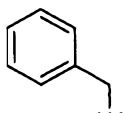
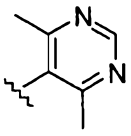
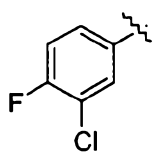
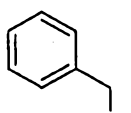
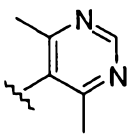
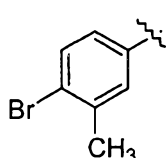
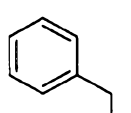
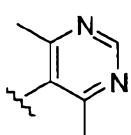
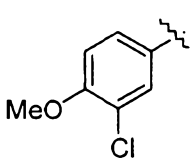
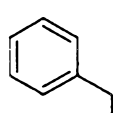
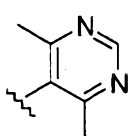
R^{16} és R^{17} jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függet-

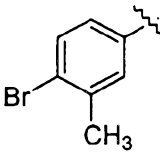
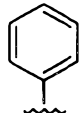
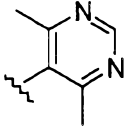
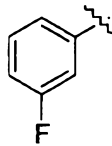
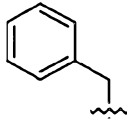
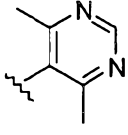
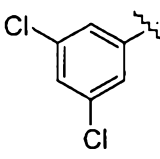
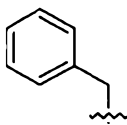
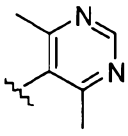
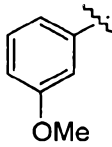
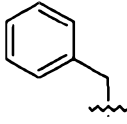
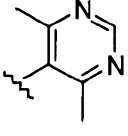
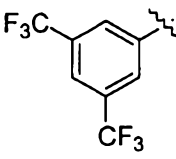
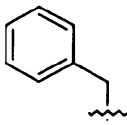
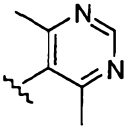
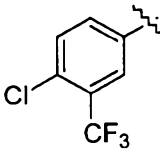
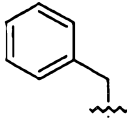
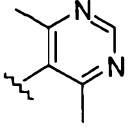
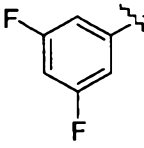
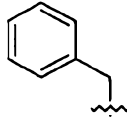
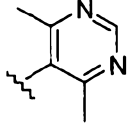
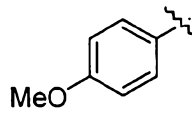
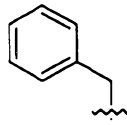
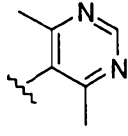
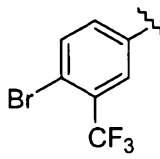
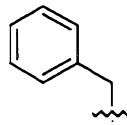
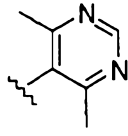
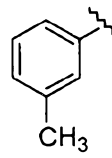
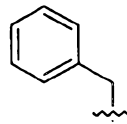
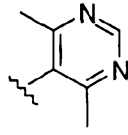
- lenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; vagy R^{16} és R^{17} együttes jelentése 2-5 szénatomos alkiléncsoport, amely a szénatommal, amelyhez kapcsolódnak, 3-6 szénatomos spiroszerkezetű gyűrűt képez;
- R^{19} , R^{20} és R^{21} jelentése azonos vagy különböző, így egymástól függetlenül hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport;
- R^{22} jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos halogén-alkil-, 2-6 szénatomos hidroxil-alkil-, 2-6 szénatomos alkilén-, 3-6 szénatomos cikloalkil-, aril- vagy aril-(1-6 szénatomos alkil)-csoport;
- A jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy 2-6 szénatomos alkenilcsoport;
- M jelentése adott esetben R^4 -szubsztituált aril- vagy heteroarilcsoport;
- Q jelentése metincsoport vagy nitrogénatom; és
- X jelentése metilén-, szulfonil- vagy szulfinilcsoport vagy kén- vagy oxigénatom;
- azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor R^1 fenil-, piridil-, tienil- vagy naftilcsoportot jelent, R^2 jelentése hidrogénatomtól és 1-6 szénatomos alkil- vagy 1-6 szénatomos alkil-karbonil-csoporttól eltérő —
- és gyógyszerészetileg elfogadható sóik vagy szolvátjaik.

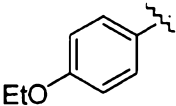
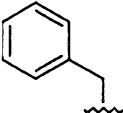
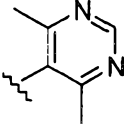
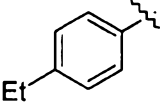
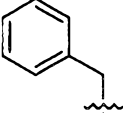
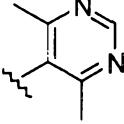
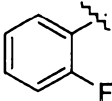
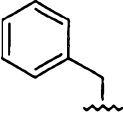
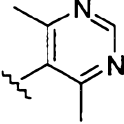
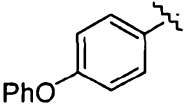
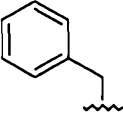
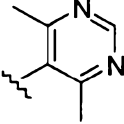
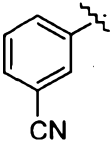
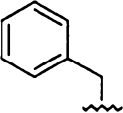
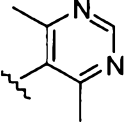
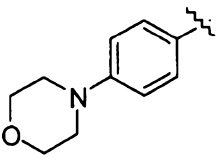
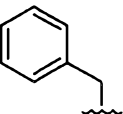
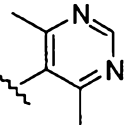
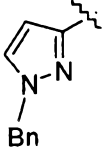
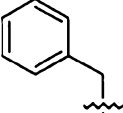
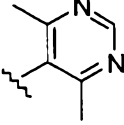
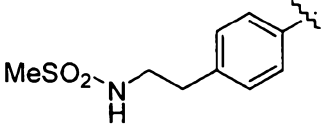
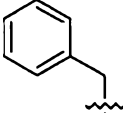
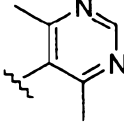
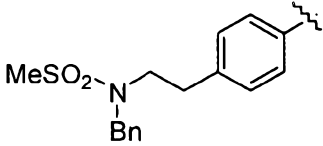
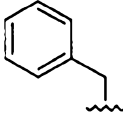
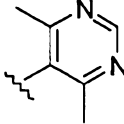
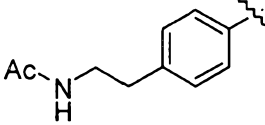
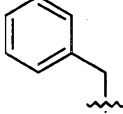
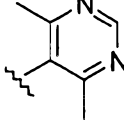
2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^9 , R^{10} és B jelentése hidrogénatom, és R^1 , R^2 és R^3 jelentése a következő táblázatban megadott:

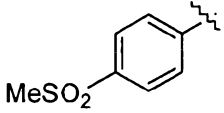
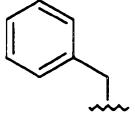
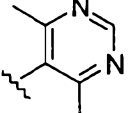
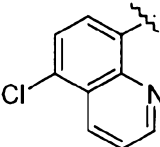
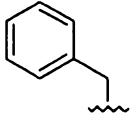
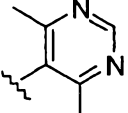
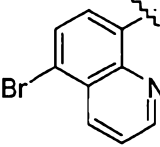
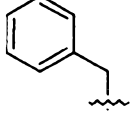
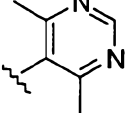
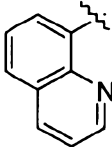
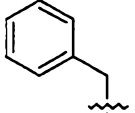
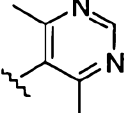
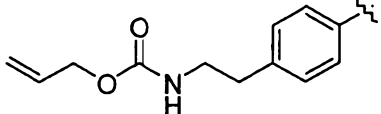
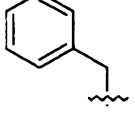
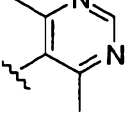
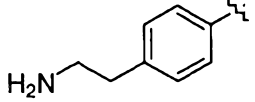
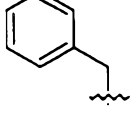
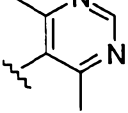
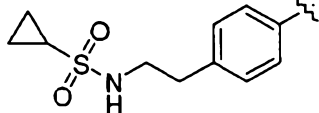
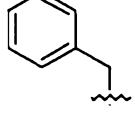
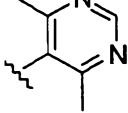
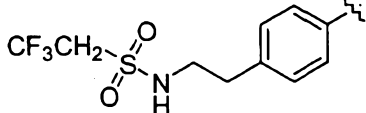
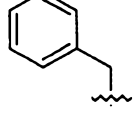
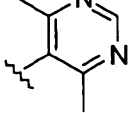
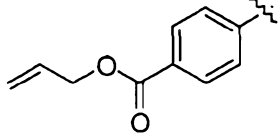
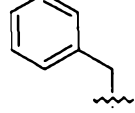
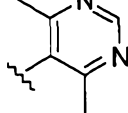
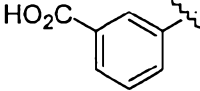
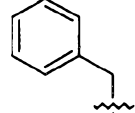
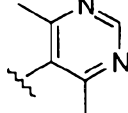
Szám	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			

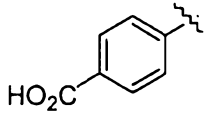
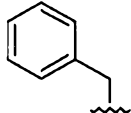
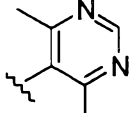
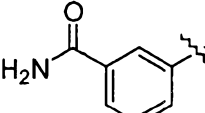
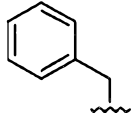
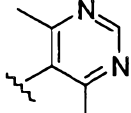
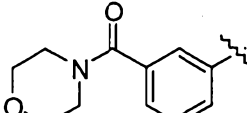
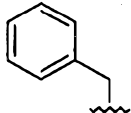
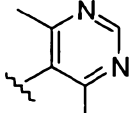
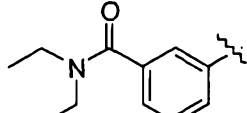
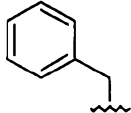
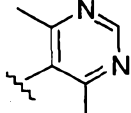
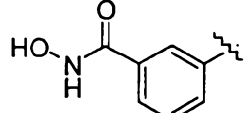
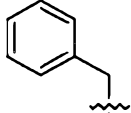
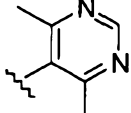
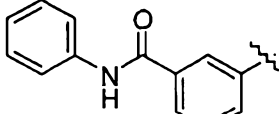
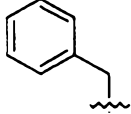
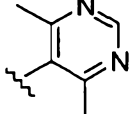
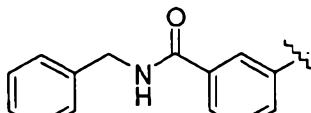
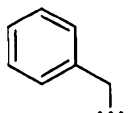
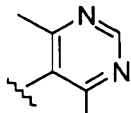
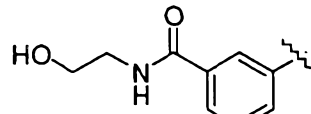
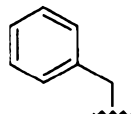
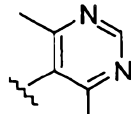
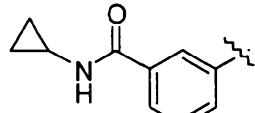
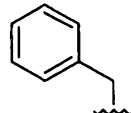
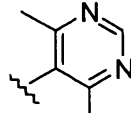
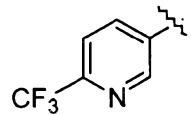
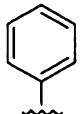
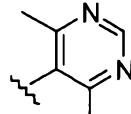
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			

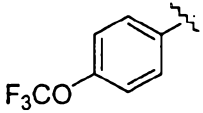
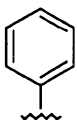
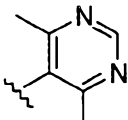
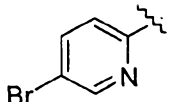
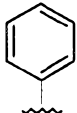
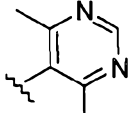
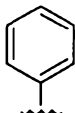
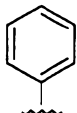
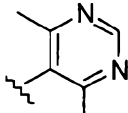
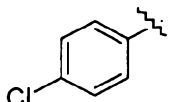
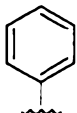
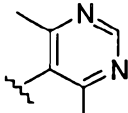
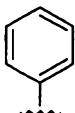
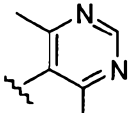
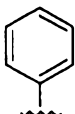
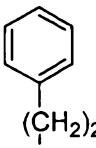
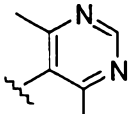
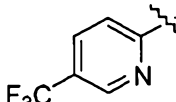
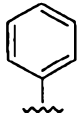
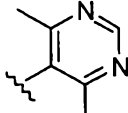
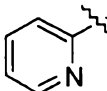
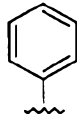
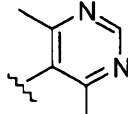
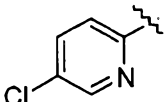
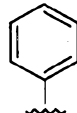
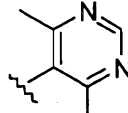
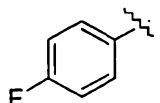
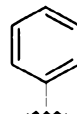
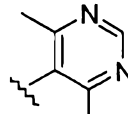
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			

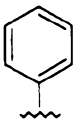
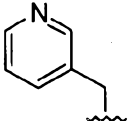
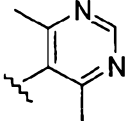
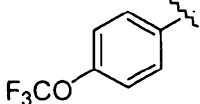
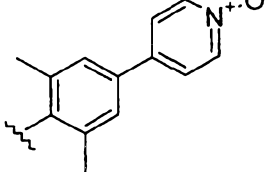
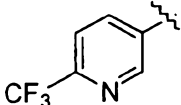
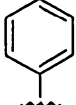
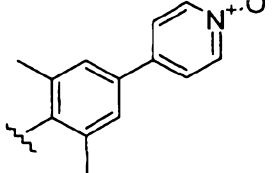
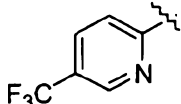
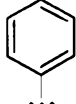
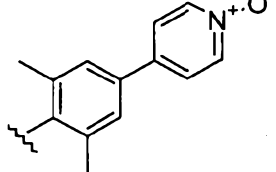
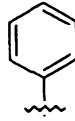
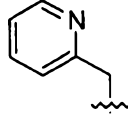
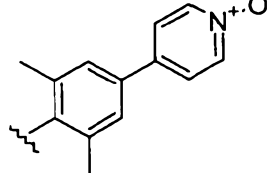
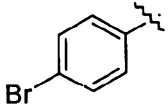
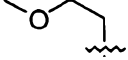
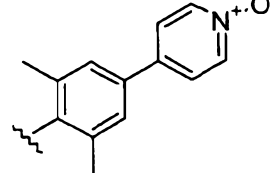
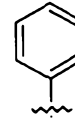
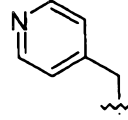
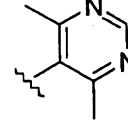
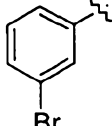
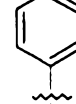
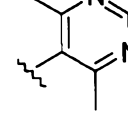
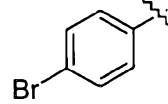
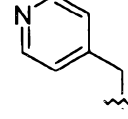
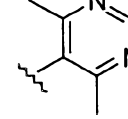
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			

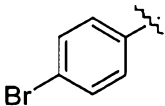
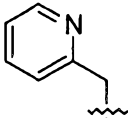
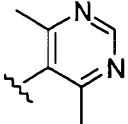
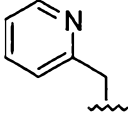
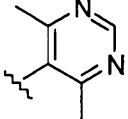
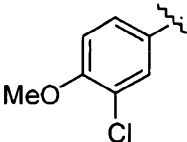
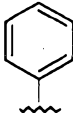
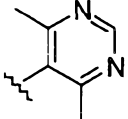
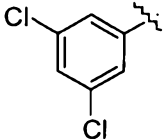
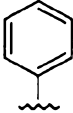
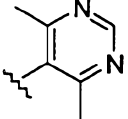
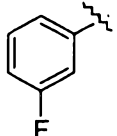
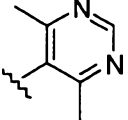
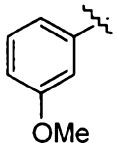
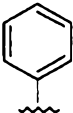
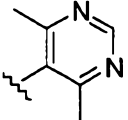
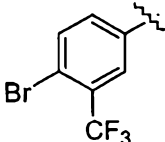
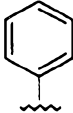
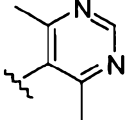
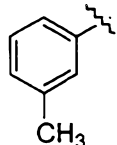
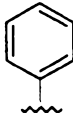
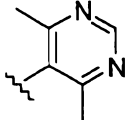
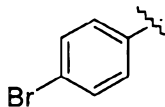
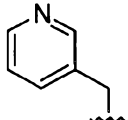
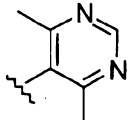
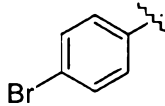
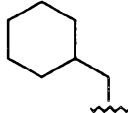
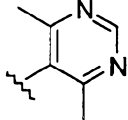
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			
47			
48			
49			

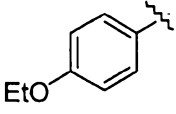
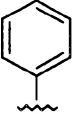
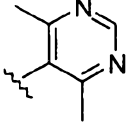
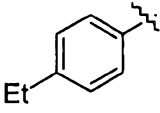
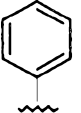
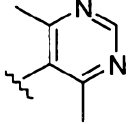
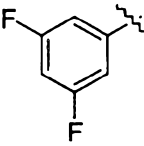
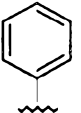
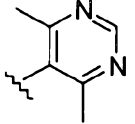
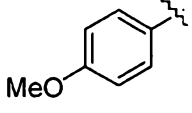
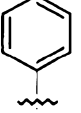
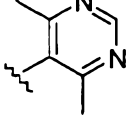
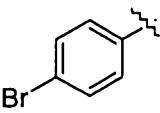
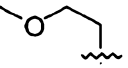
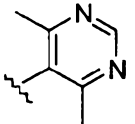
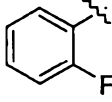
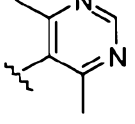
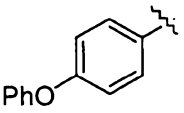
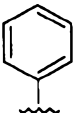
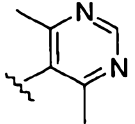
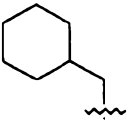
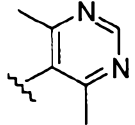
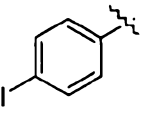
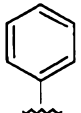
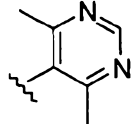
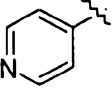
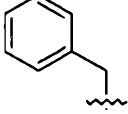
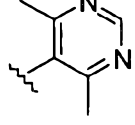
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			

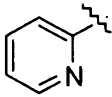
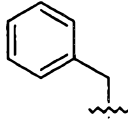
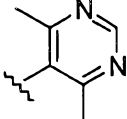
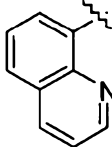
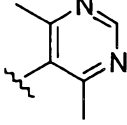
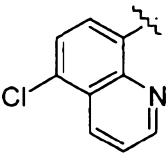
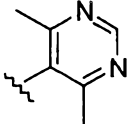
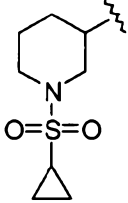
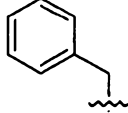
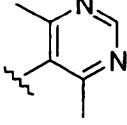
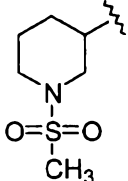
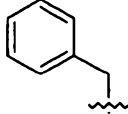
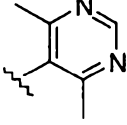
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			

70			
71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			

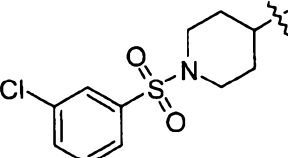
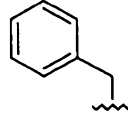
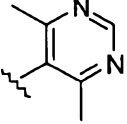
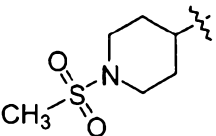
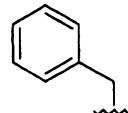
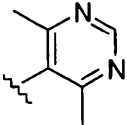
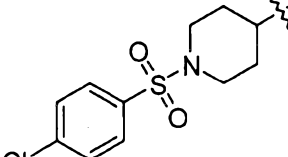
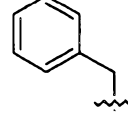
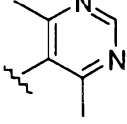
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			

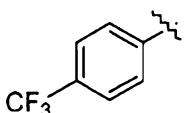
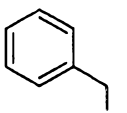
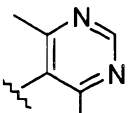
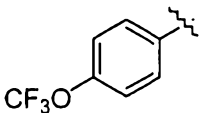
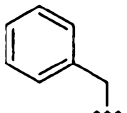
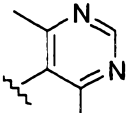
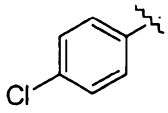
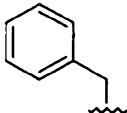
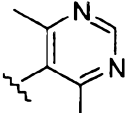
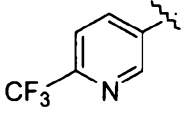
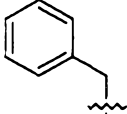
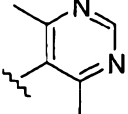
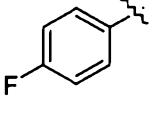
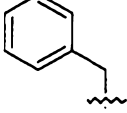
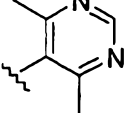
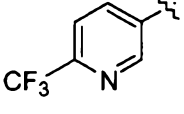
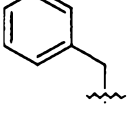
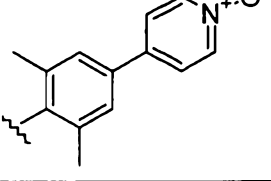
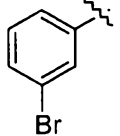
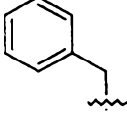
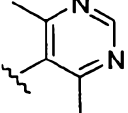
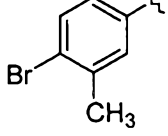
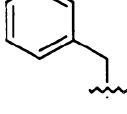
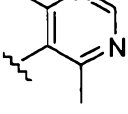
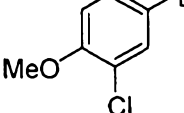
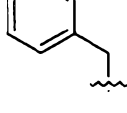
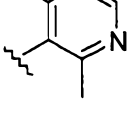
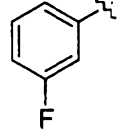
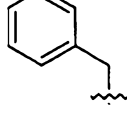
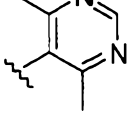
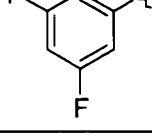
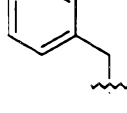
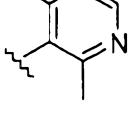
89			
90			
91			
92			
93			
94			
95			
96			
97			
98			

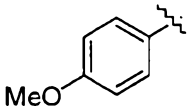
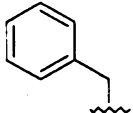
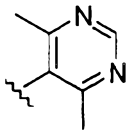
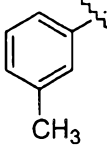
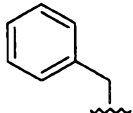
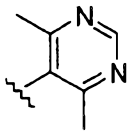
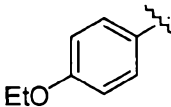
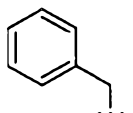
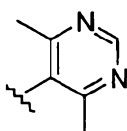
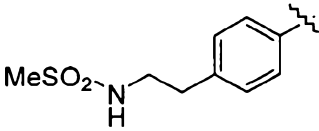
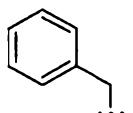
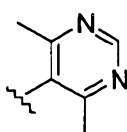
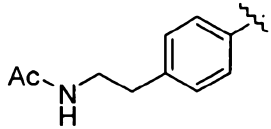
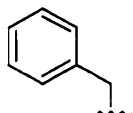
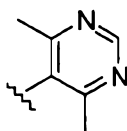
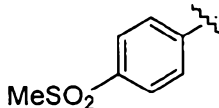
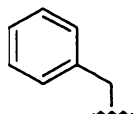
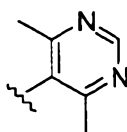
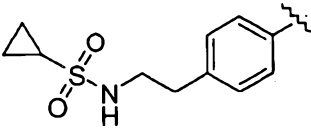
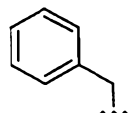
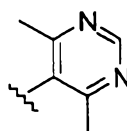
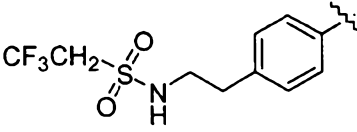
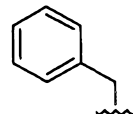
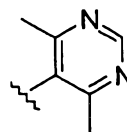
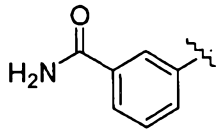
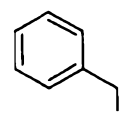
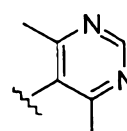
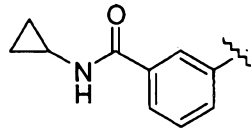
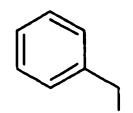
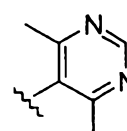
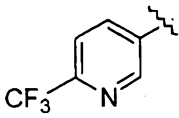
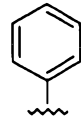
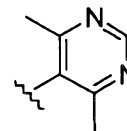
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			
106			
107			
108			

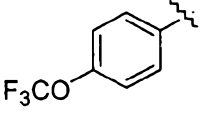
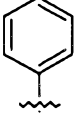
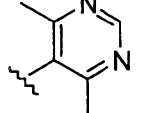
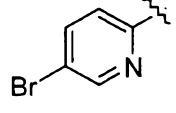
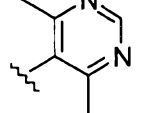
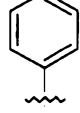
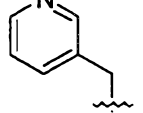
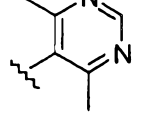
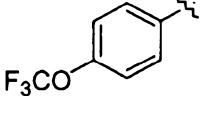
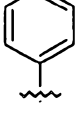
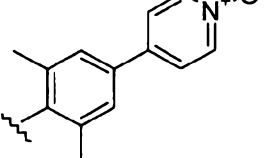
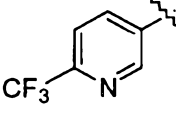
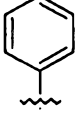
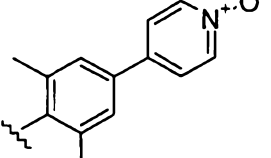
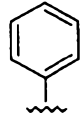
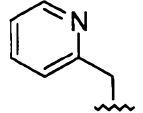
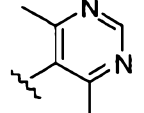
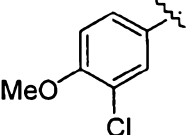
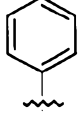
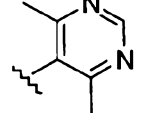
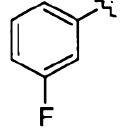
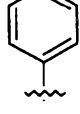
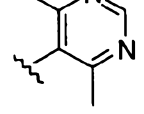
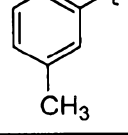
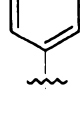
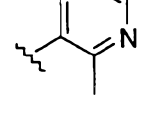
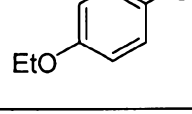
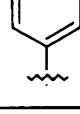
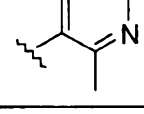
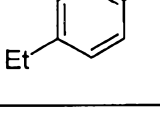
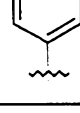
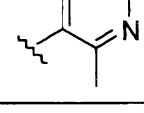
109			
110			
111		CH ₃	
112			
113			

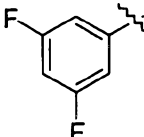
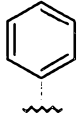
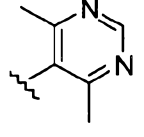
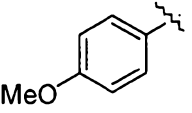
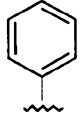
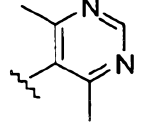
3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében R¹, R² és R³ jelentése a következő táblázatban megadott:

Szám	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
6			

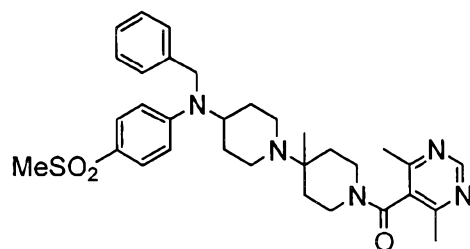
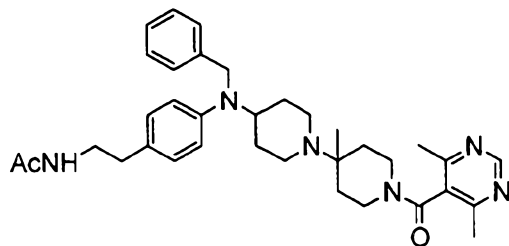
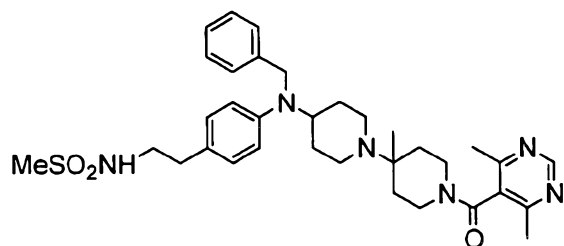
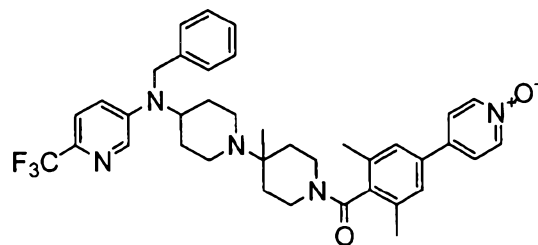
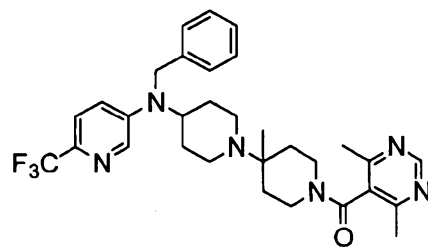
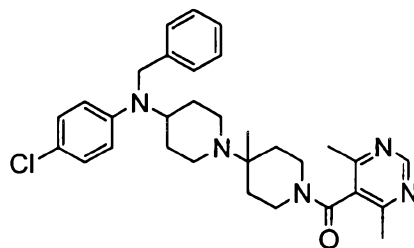
10			
11			
12			
13			
14			
16			
17			
28			
29			
31			
36			

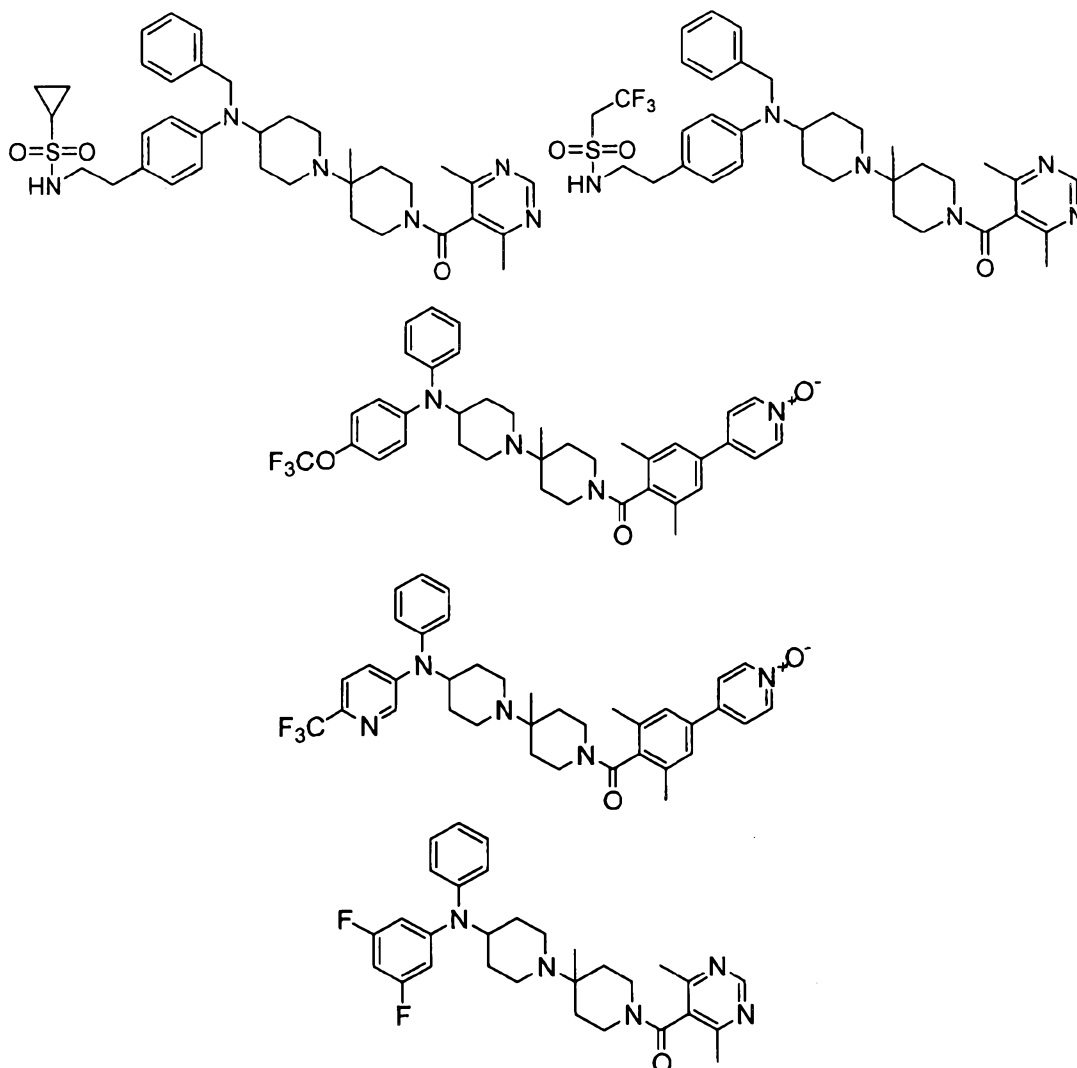
37			
39			
40			
47			
49			
50			
56			
57			
61			
68			
69			

70			
71			
80			
81			
82			
90			
91			
93			
96			
99			
100			

101			
102			

4. A 3. igénypont szerinti





képletű csoport.

5. Gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több 1. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

6. Gyógyszerkészítmény, amely egy vagy több 4. igénypont szerinti vegyületet tartalmaz.

7. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz még egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozót is.

8. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely tartalmaz még egy vagy több gyógyszerészetileg elfogadható hordozót is.

9. Az 5. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely az említett egy vagy több vegyület terápiásan elfogadható mennyiségeit tartalmazza.

10. A 6. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely az említett egy vagy több vegyület terápiásan elfogadható mennyiségeit tartalmazza.

11. Eljárás a humán immundeficiencia vírus okozta fertőzések kezelésére, azzal jellemezve, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy vagy több 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

12. Eljárás a humán immundeficiencia vírus okozta fertőzések kezelésére, azzal jellemezve, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy vagy több 4. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

13. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó egy vagy több vegyületet egy vagy több gyógyszerészetielfogadható hordozóval kombinált formában adjuk be.

14. A 12. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy egy vagy több 1. igénypont szerinti vegyület és egy vagy több, a humán immundeficiencia vírus okozta fertőzések kezelésében használatos vírusellenes hatóanyag vagy más hatóanyag kombinációját adjuk be.

15. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az illető vírusellenes hatóanyagot a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok, a nemnukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok és a proteáz inhibitorok közül választjuk.

16. A 14. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve,

hogyan a vírusellenes hatóanyagot a következőkből választjuk: zidovudin, lamivudin, zalcitabin, didanozin, sztavudin, abacavir, adefovir, dipivoxil, lobukavir, BCH-10652, emitricitabin, béta-L-FD4, DAPD, lodenozin, nevirapin, delaviridin, efavirenz, PNU-142721, AG-1549, MKC-442, (+)-kalanolid A és B, szakvinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, lazina- vir, DMP-450, BMS-2322623, ABT-378, amprenavir, hidroxikarbamid, ribavirin, IL-2, IL-12, penta- fuzid, Ys- sum No. 11607 és AG-1549.

17. Eljárás szolid szervtranszplantátumok kilökődése, graft versus host betegség, arthritis, reumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség, atópiás dermatitis, pszoriázis, asztma, allergiák vagy sclerosis multiplex kezelésére, azzal jellemezve, hogy ilyen kezelést igénylő páciensnek egy vagy több 1. igénypont szerinti vegyület terápiásan hatásos mennyiségét adjuk be.

18. A 17. igénypont szerinti eljárás szolid szervtranszplantátumok kilökődése, graft versus host betegség, reumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség vagy sclerosis multiplex kezelésére, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó egy vagy több vegyületet gyógyszerészetileg elfogadható hordozóval kombinált formában adjuk be.

19. A 17. igénypont szerinti eljárás szolid szervtranszplantátumok kilökődése, graft versus host betegség, reumatoid arthritis, gyulladásos bélbetegség vagy sclerosis multiplex kezelésére, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó egy vagy több 1. igénypont szerinti vegyület és egy vagy több más, a felsorolt betegségek kezelésében használatos hatóanyag kombinációját adjuk be.