

A2

KIVONAT

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**Szulfonamid-származékok mint aszpartil-proteáz inhibitorok prodrugjai és**

*ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*

A találmány tárgyát ismert szulfonamid típusú aszpartil-proteáz, elsősorban HIV-aszpartil-proteáz inhibitorok új prodrugjai, amelyek képletében egy hidroxil- és/vagy aminocsoport hidrogénatomja helyén előnyösen (2-metoxi-etoxi)-acetyl- vagy [2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-acetyl-csoport vagy -PO(OM)<sub>2</sub> általános képletű csoport — ahol M alkálifématom vagy alkilcsoport — áll, és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények, továbbá a gyógyászatban vírusfertőzések megelőzésére vagy kezelésére való alkalmazásuk képezik.

Az új prodrug-származékok, megtartva a vírusellenes hatáshoz szükséges hidrofób tulajdonságukat, vízben kitűnően oldódnak, jó az orális biológiai hozzáférhetőségük, és in vivo körülmények között könnyen a megfelelő aktív hatóanyaggá alakulnak át, így a páciens kevesebb egységnyi gyógyszeradagban kaphatja meg a szükséges dózist, ezért ezek és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények különösen alkalmasak a beteg együttműködési készségének javítására.

PK

**Szulfonamid-származékok mint aszpartil-proteáz inhibitorok prodrugjai és**  
*Ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények*  
**KÖZZETÉTELI PÉLDÁNY**

A találmány tárgyát a szulfonamidok családjába tartozó aszpartil-proteáz inhibitorok prodrugjai (gyógyszer-előanyagai) képezik. A találmány egyik megvalósításában az aszpartil-proteáz inhibitorok HIV-aszpartil-proteáz inhibitorok, és a találmány ezek olyan új prodrugjaira vonatkozik, amelyek jellemzői a ki-elégítő vízoldhatóság, a jó orális biológiai hozzáférhetőség (bioavailability) és in vivo körülmények között a hatóanyag gyors szabaddá válása. A találmány tárgyát képezik továbbá az új prodrug-származékokat hatóanyagként tartalmazó gyógyszerkészítmények is. A találmány szerinti prodrug-származékok és gyógyszerkészítmények kiváltképpen alkalmasak arra, hogy csökkentsük a kezelés során beveendő pirulák (gyógyszeradagok) számát, és növeljük a páciens együttműködési készségét. A találmány tárgya azonfelül eljárás emlősök kezelésére a találmány szerinti prodrug-származékokkal és gyógyszerkészítményekkel.

Jelenleg a HIV-fertőzés leküzdésében az aszpartil-proteáz inhibitorokat tekintik a leghatásosabb hatóanyagoknak. Ahhoz azonban, hogy ezek az enzim ellen hatásosak legyenek, az szükséges, hogy bizonyos fizikai-kémiai tulajdonságaik megfeleljenek a követelményeknek. Az egyik ilyen követelmény, hogy erősen hidrofób legyen a vegyület, azonban sajnálatos módon ez a tulajdonság rossz vízoldhatósággal és nem kielégítő orális biológiai hozzáférhetőséggel jár együtt.

Az U.S. 5,585,397 számú szabadalmi iratban leírnak egy szulfonamid-vegyületcsaládot, amely az aszpartil-proteáz enzim műkö-

dését gátló vegyületekből áll. Ezek a vegyületek jól szemléltetik, hogy milyen problémával találjuk szembe magunkat olyan gyógyszerkészítmények esetében, amelyek hatóanyagként hidrofób aszpartil-proteáz inhibitorokat tartalmaznak. Például a VX-487 számú vegyület, kémiai nevén 4-amino-N-((2-szin,3S)-4-fenil-2-hidroxi-3-((tetrahydrofuran-3-yl)-oxi)-karbonil)-amino-butyl)-N-izobutil-benzolszulfonamid, az U.S. 5,585,397 számú szabadalmi iratból ismertté vált aszpartil-proteáz inhibitorok egyike, amely viszonylag rosszul oldódik vízben. Abban az esetben, ha a VX-487 számú vegyületet olyan gyógyszerkészítményként alkalmazzuk, amely oldat formájában, például lágyszoréval kapszulában tartalmazza a hatóanyagot, orális beadást követően a vegyületnek kiváló a biológiai hozzáférhetősége, azonban az egységnyi dózissok mennyiségét a gyógyszerforma erősen korlátozza. Ha jobb lenne a vegyület vízoldhatósága, az egységnyi dózissnak megfelelő kisserelésű gyógyszerkészítmény nagyobb mennyiséget tartalmazhatna a VX-478 jelű hatóanyagból.

Jelenleg az oldatot tartalmazó gyógyszerészítmény egységnyi dózissnak megfelelő kisserelésű formája kapszulánként legfeljebb 150 mg VX-478 jelű vegyületet tartalmazhat. A VX-478 jelű vegyület terápiás dózisa 2400 mg/nap, így ebből a gyógyszerkészítményből a páciensnek 16 kapszulát kell naponta bevennie. Nagyon valószínű, hogy ilyen mennyiségű pirula beviteléhez nehéz elnyerni a páciens együttműködési készséget, így a gyógyszeres kezelés hatékonysága is jócskán elmarad az optimálistól. A beveendő pirulák nagy száma a páciens napi hatóanyagadagjának növelésére is visszariasztó hatással van. A pirulák nagy száma és ezzel összefüggésben a beteg

rossz együttműködési készsége különösen nagy problémát jelenthet HIV-fertőzött gyermekek kezelése során.

Mindezekon túlmenően az oldatot tartalmazó gyógyszerkészítményekben, így azokban például, amelyekben metánszulfonát a hatóanyag, a VX-478 jelű vegyület telített oldat formájában van jelen, így fennáll a veszélye annak, hogy a változó tárolási és szállítási körülmények között megindul a kristályosodás. Ennek következtében viszont a VX-478 jelű vegyülettel a fenti módon elért jó biológiai hozzáférhetőség minden bizonnyal részben elvész.

A vázolt problémák megoldásának egyik útja az lehet, hogy a hagyományos szilárd gyógyszeradagolási formák — ez lehet tabletta, kapszula vagy a szuszpenzió — közül választunk, és ilyen gyógyszerkészítményt állítunk elő, sajnálatos módon azonban a hatóanyag orális biológiai hozzáférhetősége így nagyon jelentős mértékben leromlik.

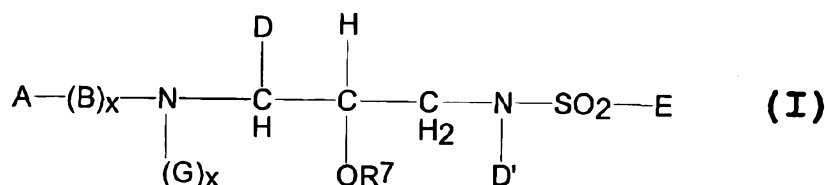
A fentiekből láthatjuk tehát annak szükségességét, hogy adagonként nagyobb mennyiségű aszpartil-proteáz inhibitorot tartalmazó gyógyszerforma álljon rendelkezésünkre. Az ilyen javított gyógyszeradagolási formával csökkenthetnénk a kezeléshez szükséges pirulák számát, és jelentősen javíthatnánk a beteg együttműködési készségét a kezelés során. Azonfelül lehetővé válna az is, hogy növeljük a páciensnek naponta beadott hatóanyag mennyiségét.

A találmány tárgyát tehát az aszpartil-proteázok, elsősorban a HIV-aszpartil-proteázok működését gátolni képes szulfonamid-vegyületcsalád új prodrugjai képezik. Ezek a prodrug-származékok úgy jellemezhetők, hogy kitűnő a vízoldhatóságuk, jó a biológiai hozzáférhetőségük, és in vivo körülmények között, meta-

bolizmus révén könnyen átalakulnak az aktív inhibitorokká. A találmány tárgyát képezik azonfelül a hatóanyagként ilyen prodrug-származékokat tartalmazó gyógyszerkészítmények, továbbá ezen prodrug-származékok és gyógyszerkészítmények alkalmazásával a HIV-fertőzések kezelésére szolgáló eljárások.

Ezeket a prodrug-vegyületeket akár önmagukban, akár más, kezelés vagy megelőzés céljára használatos hatóanyagokkal, így vírusellenes szerekkel, antibiotikumokkal, immunmodulátorokkal vagy vakcinákkal kombinálva, a vírus okozta fertőzések kezelésére vagy megelőzésére alkalmazhatjuk.

A találmány célja, hogy aszpartil-proteázok, de kiváltképpen a HIV-aszpartil-proteáz hatékony inhibitoraiként hasznosítható szulfonamid-vegyületcsalád új prodrugjait tegyük hozzáférhetővé. Az e vegyületcsaládba tartozó szulfonamidok az



általános képlettel ábrázolhatók, amely általános képletben

A jelentése hidrogénatom; -Ht vagy -R<sup>1</sup>-Ht általános képletű csoport; -R<sup>1</sup>-(1-6 szénatomos alkil) általános képletű csoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozhat, és a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxivagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, valamint -Ht, -O-Ht, -NR<sup>2</sup>-CO-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> vagy -CO-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> általános képletű csoportok közül kerülhetnek ki; -R<sup>1</sup>-(2-6 szénatomos alkenil) általános képletű csoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozhat, és a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxivagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, valamint -Ht, -O-Ht, -NR<sup>2</sup>-CO-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> vagy -CO-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> általános képletű csoportok közül kerülhetnek ki; -R<sup>1</sup>-(2-6 szénatomos alkenil) általános képletű csoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozhat, és a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxivagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, valamint -Ht, -O-Ht, -NR<sup>2</sup>-CO-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> vagy -CO-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> általános képletű csoportok közül kerülhetnek ki.



tituenst hordozhat, és a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxil- vagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, valamint -Ht, -O-Ht,  $-NR^2-CO-N(R^2)_2$  vagy  $-CO-N(R^2)_2$  általános képletű csoportok közül kerülhetnek ki; vagy  $-R^7$  általános képletű csoport;

$R^1$  jelentése mindentől függetlenül karbonil- vagy szulfonilcsoport,  $-C(O)-C(O)-$ ,  $-O-C(O)-$  vagy  $-O-S(O)_2-$  képletű csoport, valamint  $-NR^2-S(O)_2-$ ,  $-NR^2-C(O)-$  vagy  $-NR^2-C(O)-C(O)-$  általános képletű csoport;

Ht jelentése külön-külön, mindentől függetlenül, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil- vagy 6-10 szénatomos arilcsoport; vagy 5-7-tagú, a nitrogénatom,  $-N(R^2)-$  általános képletű csoport, oxigén- és kénatom, valamint  $-S(O)_n-$  általános képletű csoport közül választható egy vagy több heteroelemet tartalmazó, telített vagy telítetlen heterociklusos csoport; ahol az arilcsoport és heterociklusos csoport adott esetben egy Q gyűrűvel kondenzált gyűrűrendszert képez; és a Ht jelentéseként felsoroltak bármelyike adott esetben egy vagy több szubsztituenset hordoz, és a szubsztituensek a következőkből kerülhetnek ki: oxo-csoport,  $-OR^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)(R^2)$  vagy  $-R^2-OH$  általános képletű csoport, cianocsoport,  $-CO_2R^2$ ,  $-C(O)-N(R^2)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R^2$ ,  $-C(O)-R^2$  vagy  $-S(O)_n-R^2$  általános képletű csoport, trifluor-metoxi-csoport,  $-S(O)_n-Q$  általános képletű csoport, metilén-dioxi-csoport,  $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$  általános képletű csoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy nitrocsoport, valamint  $-Q$ ,  $-OQ$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-R^7$ ,  $-N(R^2)(R^7)$  vagy  $-N(R^7)_2$  általános képletű csoport;

- nos képletű csoport;
- $R^2$  jelentése mindentől függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben egy  $-Q$  általános képletű csoporttal szubsztituált 1-4 szénatomos alkilcsoport;
- $B$  jelentése olyan esetben, amikor a  $-(B)_x$ - általános képletű csoportban  $x$  értéke 1,  $-N(R^2)-C(R^3)_2-C(O)-$  általános képletű csoport;
- $x$  értéke mindentől függetlenül 0 vagy 1;
- $R^3$  jelentése mindentől függetlenül hidrogénatom,  $-Ht$  általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 5 vagy 6 szénatomos cikloalkenilcsoport, amelyek mindegyike, a hidrogénatom kivételével, adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat az alábbiak közül:  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NH-R^2$ ,  $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoport, cianocsoport,  $-SR^2$ ,  $-CO_2R^2$  vagy  $-NR^2-C(O)-R^2$  általános képletű csoport;
- $n$  értéke mindentől függetlenül 1 vagy 2;
- $G$  jelentése, olyan esetben, amikor a  $-(G)_x$  általános képletű csoportban  $x$  értéke 1, hidrogénatom,  $-R^7$  általános képletű csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és amikor 1-4 szénatomos alkilcsoport,  $G$  és  $R^7$  egymással közvetlenül vagy egy 1-3 szénatomos linkeren keresztül összekapcsolódhat és heterociklust képezhet; vagy olyan esetben, amikor a  $-(G)_x$  általános képletű csoportban  $x$  értéke 0, azaz  $G$  távollétében a nitrogénatom, amely  $G$ -t hordozza, közvetlenül összekapcsolódik az  $-OR^7$  általános képletű csoport  $R^7$  szimbólummal jelölt részével;



- D és D' jelentése egymástól függetlenül -Q általános képletű csoport; 1-6 szénatomos, adott esetben egy vagy több, 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport vagy az  $-OR^2$ ,  $-R^3$ ,  $-OQ$  és  $-Q$  általános képletű csoportok közül választható csoporttal szubsztituált alkilcsoport; 2-4 szénatomos, adott esetben egy vagy több, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy az  $-OR^2$ ,  $-R^3$ ,  $-OQ$  és  $-Q$  általános képletű csoportok közül választható csoporttal szubsztituált alkenilcsoport; 3-6 szénatomos, adott esetben egy Q gyűrűvel kondenzált vagy  $-Q$  általános képletű csoporttal szubsztituált cikloalkilcsoport; vagy 5 vagy 6 szénatomos, adott esetben egy Q gyűrűvel kondenzált vagy  $-Q$  általános képletű csoporttal szubsztituált cikloalkenilcsoport;
- Q jelentése mindentől függetlenül 3-7-tagú, telített, részlegesen telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrű vagy gyűrűrendszer; vagy 5-7-tagú, telített, részlegesen telített vagy telítetlen, az oxigén-, nitrogén- és kénatom, valamint  $-S(O)_n-$  vagy  $-N(R^2)-$  általános képletű csoport közül választható egy vagy több heteroelemet tartalmazó heterociklusos gyűrű; amely gyűrűk adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozhatnak, és a szubsztituensek oxocsoport,  $-OR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R^2$  és  $-R^5-OH$  általános képletű csoport, cianocsoport,  $-CO_2R^2$  vagy  $-C(O)-N(R^5)_2$  általános képletű csoport, halogénatom és trifluor-metil-csoport közül kerülhetnek ki;
- E jelentése  $-Ht$ ,  $-O-Ht$ ,  $-Ht-Ht$ ,  $-O-R^3$ , vagy  $-N(R^2)(R)^3$  általános képletű csoport; 1-6 szénatomos, adott esetben egy vagy

- több  $-R^4$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoporttal szubsztituált alkilcsoport; 2-6 szénatomos, adott esetben egy vagy több  $-R^4$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoporttal szubsztituált alkenilcsoport; 3-6 szénatomos, adott esetben egy vagy több  $-R^4$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoporttal szubsztituált, telített karbociklusos csoport; vagy 5 vagy 6 szénatomos, adott esetben egy vagy több  $-R^4$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoporttal szubsztituált, telítetlen karbociklusos csoport;
- $R^4$  jelentése mindentől függetlenül az  $-OR^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-C(O)-NHR^2$  vagy  $-S(O)_2-NHR^2$  általános képletű csoportok bármelyike, halogénatom,  $-NR^2-C(O)-R^2$  vagy  $-N(R^2)_2$  általános képletű csoport vagy cianocsoport;
- $R^7$  jelentése mindentől függetlenül



általános képletű csoport, amelyekben

$M$  jelentése mindentől függetlenül hidrogén-, lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium, kalcium- vagy báriumatom,  $-N(R^2)_4$  általános képletű csoport, 1-12 szénatomos alkil- vagy 2-12 szénatomos alkenilcsoport vagy  $-R^6$  általános képletű csoport; ahol adott esetben az alkil- vagy alkenilcsoportokban a  $Z$  szimbólumhoz kapcsolódó kivételével 1-4 metiléncsoport helyét az oxigén- és kénatom, valamint szulfinil- és szulfonilcsoport vagy  $-N(R^2)-$  általános képletű csoport közül választható heteroelem foglalhatja el; továbbá adott esetben az alkil- és



alkenilcsoportokban vagy az  $-R^6$  általános képletű csoportban bármely hidrogénatom helyén a következők valamelyike állhat: oxocsoport,  $-OR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)_3$  vagy  $-R^2OH$  általános képletű csoport; cianocsoport,  $-CO_2R^2$ ,  $-C(O)-N(R^2)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R_2$ ,  $-C(O)R^2$  vagy  $-S(O)_n-R^2$  általános képletű csoport, trifluor-metoxi-csoport,  $-S(O)_n-R^6$  vagy  $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$  általános képletű csoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy nitro-csoport;

M' jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil- vagy 2-12 szénatomos alkenilcsoport vagy  $-R^6$  általános képletű csoport; ahol adott esetben az alkil- vagy alkenilcsoportokban 1-4 metiléncsoport helyét az oxigén- és kénatom, valamint szulfinil- és szulfonilcsoport vagy  $-N(R^2)-$  általános képletű csoport közül választható heteroelem foglalhatja el; továbbá adott esetben az alkil- és alkenilcsoportokban vagy az  $-R^6$  általános képletű csoportban bármely hidrogénatom helyén a következők valamelyike állhat: oxocsoport,  $-OR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)_3$  vagy  $-R^2OH$  általános képletű csoport; cianocsoport,  $-CO_2R^2$ ,  $-C(O)-N(R^2)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R_2$ ,  $-C(O)R^2$  vagy  $-S(O)_n-R^2$  általános képletű csoport, trifluor-metoxi-csoport,  $-S(O)_n-R^6$  vagy  $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$  általános képletű csoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy nitro-csoport;

Z jelentése metiléncsoport, oxigén- vagy kénatom,  $-N(R^2)_2$  általános képletű csoport, vagy M távollétében, hidrogénatom;

Y jelentése foszfor- vagy kénatom;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom; és

R<sup>9</sup> jelentése -C(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>- általános képletű csoport, oxigénatom vagy -N(R<sup>2</sup>)- általános képletű csoport;

azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor Y jelentése kénatom, Z jelentése kénatomtól eltérő; és

R<sup>6</sup> jelentése 5- vagy 6-tagú, telített, részlegesen telített vagy telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos vegyületből származtatható csoport; vagy 8-10-tagú, telített, részlegesen telített vagy telítetlen biciklusos gyűrűrendszerből származtatható csoport; ahol a heterociklusos vegyület mindegyike az oxigén-, nitrogén- és kénatom, valamint -S(O)<sub>n</sub>- vagy -N(R<sup>2</sup>)- általános képletű csoportok közül választható egy vagy több heteroelemet tartalmaz; és a felsorolt gyűrűk vagy gyűrűrendszerek mindegyike adott esetben 1-4 szubsztituenszt hordozhat, amely szubsztituensek egymástól függetlenül hidrox-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és [(1-4 szénatomos alkil)-karbonil]-oxi-csoportok közül kerülhetnek ki.

A találmány továbbá arra irányul, hogy rendelkezünk olyan gyógyszerkészítményekkel, amelyek hatóanyagként az (I) általános képletű szulfonamid-prodrug-származékokat tartalmazzák, és hogy rendelkezünk ezek HIV-aszpartil-proteáz inhibitorok prodrugjaként való alkalmazására szolgáló eljárásokkal.

A találmány lényegének minél jobb megvilágítása érdekében a következőkben teljes részletességgel összeállított leírást közlünk. Ebben a leírásban különböző, általánosan elterjedt rövidítéseket használunk, amelyek jelentését a félreértések elkerülése

végezt az alábbiakban ismertetjük: Ac = acetylcsoporth; Me = methylcsoporth; Et = ethylcsoporth; Bzl = benzylcsoporth; trityl = trifenyl-methyl-csoport; Asn = D- vagy L-aszparagin; Ile = D- vagy L-izoleucin; Phe = D- vagy L-fenylalanin; Val = D- vagy L-valin; Boc = (terc-butoxi)-karbonil-csoport; Cbz = (benzyl-oxi)-karbonil-csoport; Fmoc = [(9-fluorenyl)-metoxi]-karbonil-csoport; DCC = diciklohexyl-karbodiimid; DIC = diizopropyl-karbodiimid; EDC = 1-[3-(dimethyl-amino)-propil]-3-ethyl-karbodiimid-hidroklorid; HOBT = 1-hidroxi-benzotriazol; HOSu = 1-hidroxi-szukcinimid; TFA = trifluor-ecetsav; DIEA = N,N-diizopropyl-ethyl-amin; DBU = 1,8-diaza-biciklo[5.4.0]undec-7-én; EtOAc = ethyl-acetát.

Hacsak az adott helyen kifejezetten az ellenkezőjét nem állítjuk, itt a leírásban az  $-SO_2-$  és  $-S(O)_2-$  képletű csoportok mindig szulfon szerkezetet jelölnek, azaz a hozzá kapcsolódó két csoport mindegyike a kénatommal áll közvetlen összeköttetésben, tehát a vegyület szulfon vagy szulfonszármazék és nem szulfinsav-észter.

Az (I) általános képletben, továbbá a szintézis köztitermékeinek képleteiben sztereokémiai szempontból meg kell határozunk az  $-OR^7$  általános képletű csoport helyzetét, és ez mindig a szomszédos szénatomon található D szimbólummal jelölt csoporthoz képest történik. Azokban az esetekben, amikor a molekula szerkezetét kinyújtott, cikkcakkban haladó vonalhoz kapcsolódó csoportokkal ábrázoljuk, mint például a (XI), (XV), (XXII), (XXIII) és (XXXI) általános képlet esetében, a térhelyzet a képletből is kiolvasható. Ha az  $-OR^7$  általános képletű és a D szimbólummal je-

lölt csoport a molekulaváz által meghatározott sík azonos oldalán helyezkedik el, akkor az  $-OR^7$  általános képletű csoport szin-helyzetű, ellenkező esetben pedig, amikor az  $-OR^7$  általános képletű csoport és a D csoport a sík szemben levő oldalain található, az  $-OR^7$  általános képletű csoportot anti-állásúnak mondjuk.

Az arilcsoport meghatározás — akár önmagában, akár más csoportnevekkel kombinációban — alatt karbociklusos, aromás, meghatározott számú szénatomot tartalmazó csoportot értünk.

A heterociklusos vegyület értelmezésünk szerint 5-7-tagú monociklusos, illetve 8-11-tagú biciklusos, stabil, telített vagy telítetlen vegyület, ahol a gyűrű, ha monociklusos, adott esetben benzolgyűrűvel kondenzált gyűrű rendszert képezhet. Minden heterociklusos vegyület egy vagy több szénatomból és 1-4, a nitrogén-, oxigén és kénatom közül választható heteroatomból épül fel. A nitrogénatom és a kénatom, ahogy ebben a vonatkozásban ezeket a megjelöléseket használjuk, itt jelentheti ezeknek az atomoknak az oxidált formáit, illetve bázisos nitrogén esetében a kvaternerezett alakot is. A heterociklus bármely gyűrűtag atomjával kapcsolódhat más atomokhoz, ha ilyen módon stabil szerkezet jön létre. Az itt elmondottaknak megfelelő heterociklusos vegyületekből származtatható csoportok közül előnyösnek tartjuk például a következőket: benzimidazolil-, imidazolil-, imidazolinil-, imidazolidinil-, kinolil-, izokinolil-, indolil-, piridil-, pirrolil-, pirrolinil-, pirazolil-, pirazinil-, kinoxalil-, piperidinil-, morfolinil-, tiomorfolinil-, furil-, tienil-, triazolil-, tiazolil-, béta-karbolinil-, tetrazolil-, tiazolidinil-, benzofuranil-, S,S-dioxido-tiomorfolinil-,

benzoxazolil-, oxo-piperidinil-, oxo-pirrolidinil-, oxo-azepinil-, azepinil-, izoxazolil-, tetrahidropiranyl-, tetrahidrofuranil-, tiadiazolil-, benzodioxolil-, tienil-, tetrahidrotiofenil- és szulfolanilcsoport.

A HIV-proteáz vagy HIV-aszpartil-proteáz kifejezéseket egymással felcserélhető értelemben használjuk, mindkettő a humán immundeficiencia vírus 1-es és 2-es típusa által kódolt aszpartil-proteázra vonatkozik. A találmány előnyös megvalósítását illetően a humán immundeficiencia vírus 1-es típusa által kódolt aszpartil-proteáz gátlásának nagyobb a jelentősége, és ilyen esetben a fenti kifejezéseket is így értelmezzük.

Terápiásan hatásos mennyiség alatt itt a leírásban azt a dózist értjük, amely a kezelt páciensnél a HIV-fertőzéssel szemben hatékonyan mutatkozik. A fertőzés megelőzésére alkalmas vagy más szavakkal profilaktikusan hatásos mennyiség az a dózis, amely képes megvédeni a páciens a HIV-fertőzés kialakulásától. A páciens megjelölés itt a leírásban emlős fajok egyedeire — az embert is beleértve — vonatkozik.

A gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyag vagy hatásjavító szer kifejezéseket azokkal a gyógyszerészetben használatos nem-toxikus segédanyagokkal kapcsolatban használjuk, amelyek a találmány szerinti vegyületekkel együtt beadhatók a páciensnek, és a hatóanyag terápiás hatását negatív irányban nem befolyásolják.

A találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sói lehetnek szerves vagy szervetlen savakkal és bázisokkal képzett sók. A sóképzéshez alkalmas savak közül példaként a só-savat, hidrogén-bromidot, kénsavat, salétromsavat, perklórsavat,



fumársavat, maleinsavat, foszforsavat, glikolsavat, tejsavat, szalicilsavat, borostyánkősavat, p-toluolszulfonsavat, borkősavat, ecetsavat, citromsavat, metánszulfonsavat, hangyasavat, benzoesavat, malonsavat, 2-naftalinszulfonsavat és a benzolszulfonsavat említhetjük. Más savak, például az oxálsav, amelyek maguk gyógyszerészetileg nem elfogadhatók, arra használhatók, hogy velük köztitermékként olyan sókat képezzünk, amelyekből a találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható savadéciók sóit állíthatjuk elő.

A bázisokkal képzett sók köréből többek között megfelelőnek tartjuk például az alkálifémsókat, így a nátriumsókat, az alkáli-földfémsókat, így a magnéziumsókat, valamint az ammóniumsókat és a kvaterner ammóniumsókat amelyeknél a kation az  $N(1-4 \text{ szénatomos alkil})_4^+$  általános képlettel írható le.

A tiokarbamát megnevezést olyan vegyületekkel kapcsolatban használjuk, amelyek képletében az  $N-SO_2-O$  képletű funkciós csoport megtalálható.

A találmány szerinti vegyületek molekulájában mindig van egy vagy több aszimmetriacentrum, ezért ezek a vegyületek létezhetnek racemátok, racém keverékek, tiszta enantiomerek, diasztereomer elegyek vagy tiszta diasztereomerek formájában. Hangsúlyozni kívánjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek bármely izomer alakjáról legyen is szó, az mindenképpen bele tartozik a találmány oltalmi körébe. Az aszimmetriás szénatomok egyaránt lehetnek (R)- és (S)-konfigurációjúak. Az (I) általános képletben feltüntettünk egy hidroxicsoportot, amely a cikcakkban haladó vonallal ábrázolt szerkezeti képletben a két nitrogénatom között



található. Ezzel kapcsolatban azt tartjuk előnyösnek, ha ez a hidroxicsoport a D szimbólummal jelölt szubsztituenshez viszonyítva szin-helyzetű.

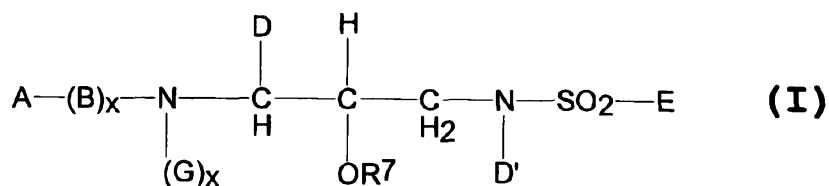
A találmány szerinti vegyületek közül csupán azokra terjed ki az oltalmi kör, amelyek a szubsztituensek és egyéb változtatható elemek adott kombinációja eredményeképpen létrejött stabil vegyületek. Itt a stabil meghatározást úgy értjük, hogy ezeknek a vegyületeknek az általánosan ismert gyógyszerészeti eljárásokkal történő készítménnyé alakításhoz és emlős fajok egyedeinek való beadáshoz megfelelő a stabilitásuk. Tipikus eset, hogy ezek a vegyületek 40 °C vagy az alatti hőmérsékleten, a nedvesség és egyéb kémiaailag reaktív körülmények kizárásával legalább egy héttig számottevő bomlás nélkül eltarthatók.

A találmány szerinti vegyületeket hatóanyagként alkalmazhatjuk szerves vagy szervetlen savakkal képzett sók formájában. Ilyen só például a találmány szerinti vegyületekből kapott acetát, adipát, alginát, aszpartát, benzoát, benzolszulfonát, hidrogén-szulfát, butirát, citrát, kámforát, kámforszulfonát, ciklopentán-propionát, diglukonát, dodecil-szulfát, etánszulfonát, fumarát, glukoheptanoát, gliceril-foszfát, hemiszulfát, heptanoát, hexanoát, hidroklorid, hidrobromid, hidrojodid 2-hidroxi-etánszulfonát, laktát, maleát, metánszulfonát, 2-naftalinszulfonát, nikotinát, oxalát, pamoát, pektinát, perszulfát, 3-fenil-propionát, pikrát, pivalát, propionát, szukcinát, tartarát, tiocianát, p-toluolszulfonát és undekanoát.

A találmány magában foglalja továbbá azokat az (I) általános képletű vegyületeket, amelyek valamely bázisos nitrogénen

kvaternerezett származékok. Amint az közismert a kémiában jártas szakemberek előtt, a bázisos nitrogénatomok kvaternerezhetők például rövid szénláncú alkil-halogenidekkel, így metil-, etil-, propil- és butil-kloriddal, -bromiddal vagy -jodiddal; dialkil-szulfátokkal, így dimetil-, dietil-, dibutil- vagy dipentil-szulfáttal, hosszú szénláncú alkil-halogenidekkel, így decil-, dodecil-, tetradecil- vagy oktadecil-kloriddal, -bromiddal és -jodiddal; valamint aralkil-halogenidekkel, így benzil- vagy fenetil-bromiddal. Kvaternerezéssel vízben vagy olajokban oldható, illetve diszpergálható termékeket állíthatunk elő.

A találmány szerinti új szulfonamidokat az



általános képlettel ábrázolhatjuk, amely általános képletben

A jelentése hidrogénatom; -Ht vagy -R<sup>1</sup>-Ht általános képletű csoport; -R<sup>1</sup>-(1-6 szénatomos alkil) általános képletű csoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozhat, és a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxivagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, valamint -Ht, -O-Ht, -NR<sup>2</sup>-CO-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> vagy -CO-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> általános képletű csoportok közül kerülhetnek ki; -R<sup>1</sup>-(2-6 szénatomos alkenil) általános képletű csoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozhat, és a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxivagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, valamint -Ht, -O-Ht, -NR<sup>2</sup>-CO-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> vagy -CO-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> általános képletű

csoportok közül kerülhetnek ki; vagy  $-R^7$  általános képletű csoport;

$R^1$  jelentése mindentől függetlenül karbonil- vagy szulfonil-csoport,  $-C(O)-C(O)-$ ,  $-O-C(O)-$  vagy  $-O-S(O)_2-$  képletű csoport, valamint  $-NR^2-S(O)_2-$ ,  $-NR^2-C(O)-$  vagy  $-NR^2-C(O)-C(O)-$  általános képletű csoport;

Ht jelentése külön-külön, mindentől függetlenül, 3-7 szénatomos cikloalkil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil- vagy 6-10 szénatomos arilcsoport; vagy 5-7-tagú, a nitrogénatom,  $-N(R^2)-$  általános képletű csoport, oxigén- és kénatom, valamint  $-S(O)_n-$  általános képletű csoport közül választható egy vagy több heteroelemet tartalmazó, telített vagy telítetlen heterociklusos csoport; ahol az arilcsoport és heterociklusos csoport adott esetben egy Q gyűrűvel kondenzált gyűrűrendszert képez; és a Ht jelentéseként felsoroltak bármelyike adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordoz, és a szubsztituensek a következőkből kerülhetnek ki: oxo-csoport,  $-OR^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)(R^2)$  vagy  $-R^2-OH$  általános képletű csoport, cianocsoport,  $-CO_2R^2$ ,  $-C(O)-N(R^2)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R^2$ ,  $-C(O)-R^2$  vagy  $-S(O)_n-R^2$  általános képletű csoport, trifluor-metoxi-csoport,  $-S(O)_n-Q$  általános képletű csoport, metiléndioxi-csoport,  $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$  általános képletű csoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy nitro-csoport, valamint  $-Q$ ,  $-OQ$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-R^7$ ,  $-N(R^7)(R^7)$  vagy  $-N(R^7)_2$  általános képletű csoport;

$R^2$  jelentése mindentől függetlenül hidrogénatom vagy adott esetben  $-Q$  általános képletű csoporttal szubsztituált 1-4

szénatomos alkilcsoport;

B jelentése olyan esetben, amikor a  $-(B)_x$ - általános képletű csoportban  $x$  értéke 1,  $-N(R^2)-C(R^3)_2-C(O)-$  általános képletű csoport;

$x$  értéke mindentől függetlenül 0 vagy 1;

$R^3$  jelentése mindentől függetlenül hidrogénatom,  $-Ht$  általános képletű csoport, 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 3-6 szénatomos cikloalkil- vagy 5 vagy 6 szénatomos cikloalkenilcsoport, amelyek mindegyike, a hidrogénatom kivételével, adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat az alábbiak közül:  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NH-R^2$ ,  $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoport, cianocsoport,  $-SR^2$ ,  $-CO_2R^2$  vagy  $-NR^2-C(O)-R^2$  általános képletű csoport;

$n$  értéke mindentől függetlenül 1 vagy 2;

G jelentése olyan esetben, amikor a  $-(G)_x$  általános képletű csoportban  $x$  értéke 1, hidrogénatom,  $-R^7$  általános képletű csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és amikor 1-4 szénatomos alkilcsoport,  $G$  és  $R^7$  egymással közvetlenül vagy egy 1-3 szénatomos linkeren keresztül összekapcsolódhat és heterociklust képezhet; vagy olyan esetben, amikor a  $-(G)_x$  általános képletű csoportban  $x$  értéke 0, azaz  $G$  távollétében a nitrogénatom, amely  $G$ -t hordozza, közvetlenül összekapcsolódik az  $-OR^7$  általános képletű csoport  $R^7$  szimbólummal jelölt részével, miközben elfoglalja egy  $-ZM$  általános képletű csoport helyét az  $R^7$  szimbólumnak megfelelő csoportban;

D és D' jelentése egymástól függetlenül  $-Q$  általános képletű csoport; 1-6 szénatomos, adott esetben egy vagy több, 3-5

szénatomos cikloalkilcsoport vagy az  $-OR^2$ ,  $-R^3$ ,  $-OQ$ , és  $-Q$  általános képletű csoportok közül választható csoporttal szubsztituált alkilcsoport; 2-4 szénatomos, adott esetben egy vagy több, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy az  $-OR^2$ ,  $-R^3$ ,  $-OQ$  és  $-Q$  általános képletű csoportok közül választható csoporttal szubsztituált alkenilcsoport; 3-6 szénatomos, adott esetben egy  $Q$  gyűrűvel kondenzált vagy  $-Q$  általános képletű csoporttal szubsztituált cikloalkilcsoport; vagy 5 vagy 6 szénatomos, adott esetben egy  $Q$  gyűrűvel kondenzált vagy  $-Q$  általános képletű csoporttal szubsztituált cikloalkenilcsoport;

$Q$  jelentése mindentől függetlenül 3-7 szénatomos, telített, részlegesen telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrű vagy gyűrűrendszer; vagy 5-7-tagú, telített, részlegesen telített vagy telítetlen, az oxigén-, nitrogén- és kénatom, valamint  $-S(O)_n-$  vagy  $-N(R^2)-$  általános képletű csoport közül választható egy vagy több heteroelemet tartalmazó heterociklusos gyűrű; amely gyűrűk adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhatnak, és a szubsztituensek oxocsoport,  $-OR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R^2$  és  $-R^5-OH$  általános képletű csoport, cianocsoport,  $-CO_2R^2$  vagy  $-C(O)-N(R^2)_2$  általános képletű csoport, halogénatom és trifluor-metil-csoport közül kerülhetnek ki;

$E$  jelentése  $-Ht$ ,  $-O-Ht$ ,  $-Ht-Ht$ ,  $-O-R^3$  vagy  $-N(R^2)(R)^3$  általános képletű csoport; 1-6 szénatomos, adott esetben egy vagy több  $-R^4$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoporttal szubsztituált alkilcsoport; 2-6 szénatomos, adott esetben egy vagy több

- R<sup>4</sup> vagy -Ht általános képletű csoporttal szubsztituált alkenilcsoport; 3-6 szénatomos, adott esetben egy vagy több -R<sup>4</sup> vagy -Ht általános képletű csoporttal szubsztituált, telített karbociklusos csoport; vagy 5 vagy 6 szénatomos, adott esetben egy vagy több -R<sup>4</sup> vagy -Ht általános képletű csoporttal szubsztituált, telítetlen karbociklusos csoport;
- R<sup>4</sup> jelentése mindentől függetlenül az -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -C(O)-NHR<sup>2</sup> vagy -S(O)<sub>2</sub>-NHR<sup>2</sup> általános képletű csoportok bármelyike, halogénatom, -NR<sup>2</sup>-C(O)-R<sup>2</sup> vagy -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> általános képletű csoport vagy cianocsoport;
- R<sup>7</sup> jelentése mindentől függetlenül



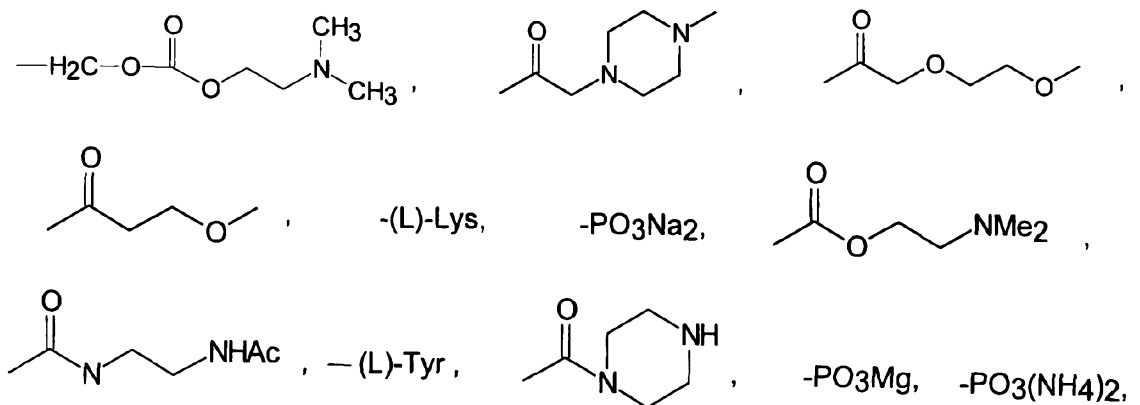
általános képletű csoport, amelyekben

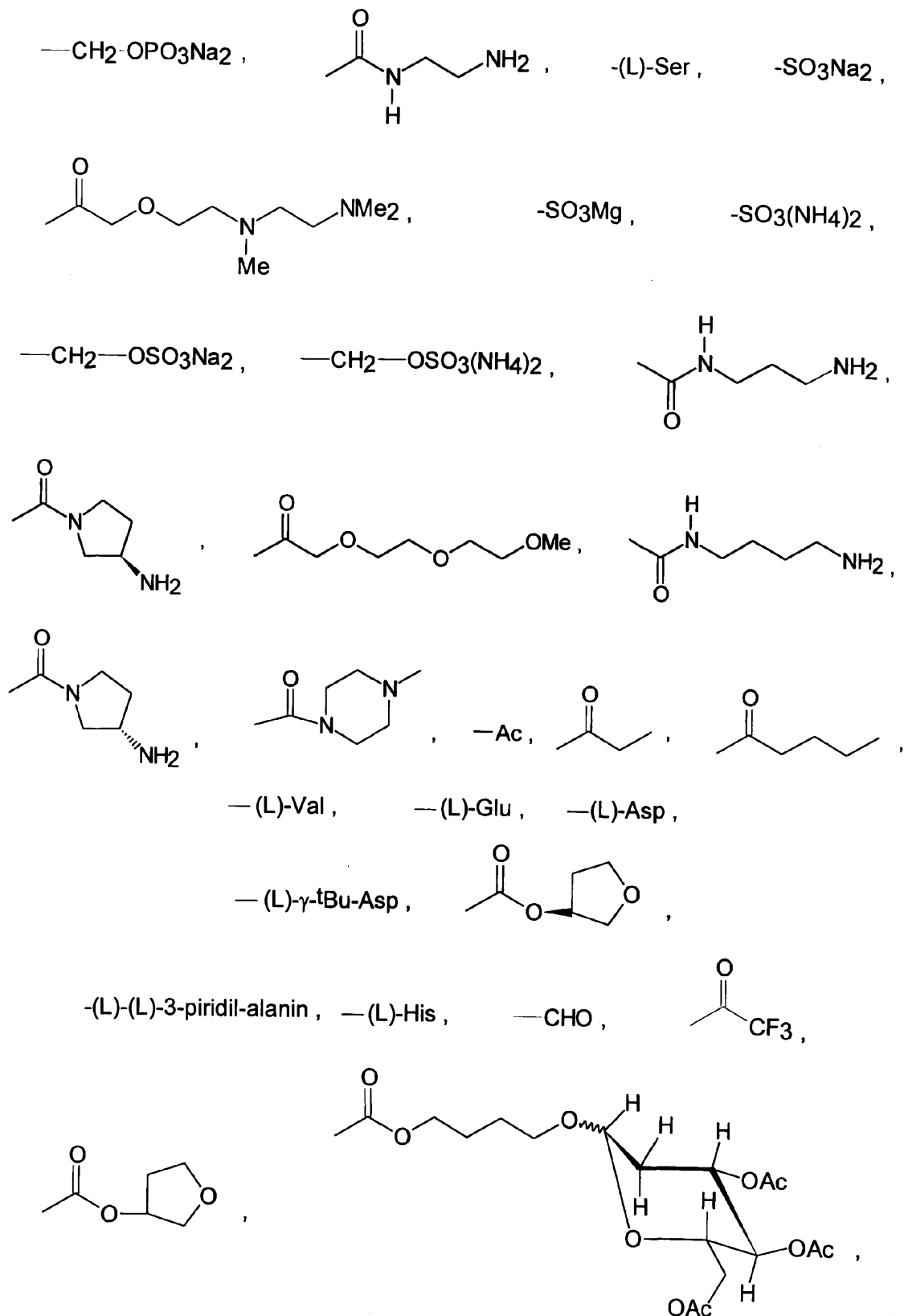
M jelentése mindentől függetlenül hidrogén-, lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium, kalcium- vagy báriumatom, -N(R<sup>2</sup>)<sub>4</sub> általános képletű csoport, 1-12 szénatomos alkil- vagy 2-12 szénatomos alkenilcsoport vagy -R<sup>6</sup> általános képletű csoport; ahol adott esetben az alkil- vagy alkenilcsoportokban a Z szimbólumhoz kapcsolódó kivételével 1-4 metilén-csoport helyét az oxigén- és kénatom, valamint szulfinil- és szulfonilcsoport vagy -N(R<sup>2</sup>)- általános képletű csoport közül választható heteroelem foglalhatja el; továbbá adott esetben az alkil- és alkenilcsoportokban vagy az -R<sup>6</sup> általános képletű csoportban bármely hidrogénatom helyén a következők valamelyike áll-

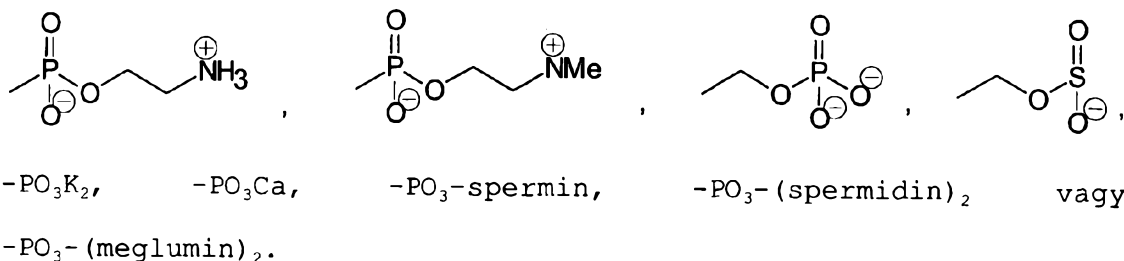
- hat: oxocsoport,  $-OR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)_3$  vagy  $-R^2OH$  általános képletű csoport; cianocsoport,  $-CO_2R^2$ ,  $-C(O)-N(R^2)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R_2$ ,  $-C(O)R^2$  vagy  $-S(O)_n-R^2$  általános képletű csoport, trifluor-metoxi-csoport,  $-S(O)_n-R^6$  vagy  $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$  általános képletű csoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy nitro-csoport;
- M' jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil- vagy 2-12 szénatomos alkenilcsoport vagy  $-R^6$  általános képletű csoport; ahol adott esetben az alkil- vagy alkenil-csoportokban 1-4 metiléncsoport helyét az oxigén- és kénatom, valamint szulfinil- és szulfonilcsoport vagy  $-N(R^2)-$  általános képletű csoport közül választható heteroelem foglalhatja el; továbbá adott esetben az alkil- és alkenil-csoportokban vagy az  $-R^6$  általános képletű csoportban bármely hidrogénatom helyén a következők valamelyike állhat: oxocsoport,  $-OR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)_3$  vagy  $-R^2OH$  általános képletű csoport; cianocsoport,  $-CO_2R^2$ ,  $-C(O)-N(R^2)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R_2$ ,  $-C(O)R^2$  vagy  $-S(O)_n-R^2$  általános képletű csoport, trifluor-metoxi-csoport,  $-S(O)_n-R^6$  vagy  $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$  általános képletű csoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy nitro-csoport;
- Z jelentése metiléncsoport, oxigén- vagy kénatom,  $-N(R^2)_2$  általános képletű csoport, vagy M távollétében, hidrogénatom;
- Y jelentése foszfor- vagy kénatom;
- X jelentése oxigénatom vagy kénatom; és
- R<sup>9</sup> jelentése  $-C(R^2)_2-$  általános képletű csoport, oxigénatom

vagy  $-N(R^2)-$  általános képletű csoport;  
 azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor Y jelentése kénatom, Z jelentése kénatomtól eltérő; és  
 $R^6$  jelentése 5- vagy 6-tagú, telített, részlegesen telített vagy telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos vegyületből származtatható csoport; vagy 8-10-tagú, telített, részlegesen telített vagy telítetlen biciklusos gyűrűrendszerből származtatható csoport; ahol a heterociklusos vegyület mindegyike az oxigén-, nitrogén- és kénatom, valamint  $-S(O)_n-$  vagy  $-N(R^2)-$  általános képletű csoportok közül választható egy vagy több heteroelemet tartalmaz; és a felsorolt gyűrűk vagy gyűrűrendszerek mindegyike adott esetben 1-4 szubsztituenst hordozhat, amely szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és [(1-4 szénatomos alkil)-karbonil]-oxi-csoportok közül kerülhetnek ki.

Előnyösen legalább egy  $R^7$  jelentése a következők valamelyike:







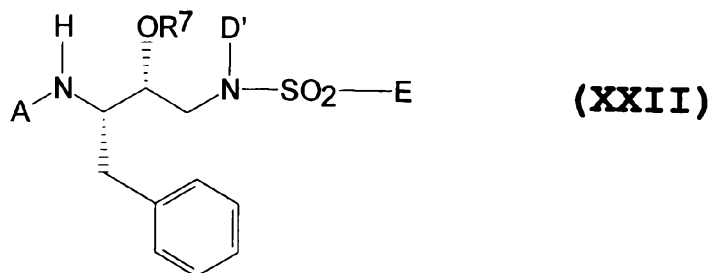
A szakterület ismerői bizonyára könnyen belátják, hogy az M, illetve M' szimbólumoknak megfelelő csoportok, M és M' jelentésétől függően a Z, illetve R<sup>9</sup> szimbólumokkal jelölt csoportokhoz kapcsolódhatnak kovalens kötéssel, kovalens/ikerionos kötéssel, vagy ionos kötéssel. Olyan esetben, amikor M vagy M' jelentése hidrogénatom, alkil- vagy alkenilcsoport vagy -R<sup>6</sup> általános képletű csoport, M, illetve M' kovalens kötéssel kapcsolódnak a R<sup>9</sup>, illetve Z szimbólumokkal jelölt csoporthoz. Ha M egy- vagy kétértékű fématomot vagy más töltéssel bíró csoportot, például ammóniumiont jelent, M és Z között a kölcsönhatás ionos, aminek eredményeképpen a vegyület egy só.

Z akkor is jelenthet olyan csoportot, amelynek töltése van, ha az -(M)<sub>x</sub> általános képletű csoportban x értéke 0, és ebben az esetben a másik M jelentése lehet ellentétes töltésű csoport, aminek következtében a molekula összességében kifelé 0 töltést mutat. Egy másik lehetőség, hogy az ellenion valahol a molekula más részében helyezkedik el.

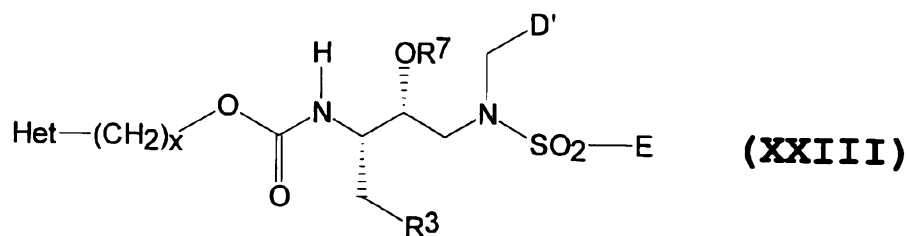
Hacsak valahol kifejezetten az ellenkezőjét nem állítjuk, az A, R<sup>1</sup>-R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>-R<sup>9</sup>, Ht, B, x, n, D, D', M, Q, X, Y, Z és E szimbólumok jelentése mindig az (I) általános képlettel kapcsolatban megadottaknak felel meg.

A találmány egyik előnyös megvalósításában a találmány sze-

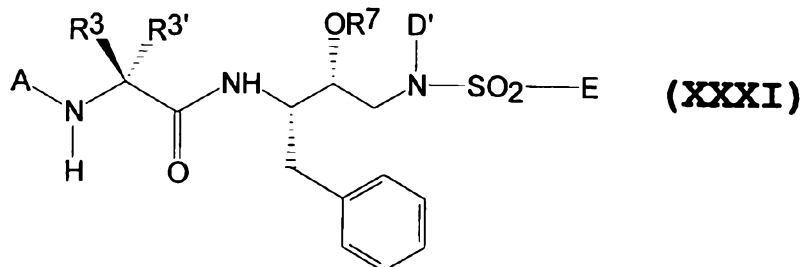
rinti vegyület egy



általános képletű vegyület; egy



általános képletű vegyület; vagy egy



általános képletű vegyület, amely képletekben A, R<sup>3</sup>, R<sup>7</sup>, Ht, D, D', x és E jelentése az előzőekben az (I) általános képlettel kapcsolatban megadottakkal azonos. A könnyebb kezelhetőség miatt a (XXXI) általános képletben a két R<sup>3</sup> szimbólum helyett az R<sup>3</sup> és R<sup>3'</sup> szimbólumokat használjuk.

A (XXII) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyek képletében

A jelentése [ (3-tetrahydrofuranil)-oxi ]-karbonil-, [ (1,5-dioxán-3-il)-oxi ]-karbonil- vagy [ (3-hidroxi-hexahidro-fura[ 2,3-b ]-furanil)-oxi ]-karbonil-csoport;

- D' jelentése 1-4 szénatomos, adott esetben 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport,  $-OR^2$ ,  $-R^3$ ,  $-O-Q$  vagy  $-Q$  általános képletű csoport közül választható egy vagy több szubsztituenst hordozó alkilcsoport;
- E jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozó, 6-10 szénatomos arilcsoport, ahol a szubsztituensek oxocsoport,  $-OR^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)_2$  vagy  $-R^2-OH$  általános képletű csoport, cianocsoport,  $-CO_2R^2$ ,  $-C(O)-N(R^2)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R^2$ ,  $-C(O)-R^2$  vagy  $-S(O)_n-R^2$  általános képletű csoport, trifluor-metoxi-csoport,  $-S(O)_n-Q$  általános képletű csoport, metilén-dioxi-csoport,  $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$  általános képletű csoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy nitrocsoport, valamint  $-Q$ ,  $-OQ$ ,  $-OR^7$ ,  $-SR^7$ ,  $-R^7$ ,  $-N(R^2)(R^7)$  vagy  $-N(R^7)_2$  általános képletű csoport közül kerülhetnek ki; vagy egy kénatomot és adott esetben további heteroatomként nitrogénatomot tartalmazó, 5-tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben egy vagy két, egymástól függetlenül metilcsoport, valamint  $-R^4$  és  $-Ht$  általános képletű csoport közül választható csoporttal szubsztituált;
- Ht jelentése, amennyiben az  $R^3$  szimbólummal jelölt csoport részét képezi, a fent megadottakkal azonos, eltekintve attól, hogy a heterociklusos csoportokat kizárjuk ebből a körből; és az összes többi szimbólum jelentése megegyezik az (I) általános képlettel kapcsolatban meghatározottal.

Még előnyösebbek azok a (XXII) általános képletű vegyületek, amelyek képletében

A jelentése [ (3-tetrahidrofuranil)-oxi ] -karbonil-csoport;

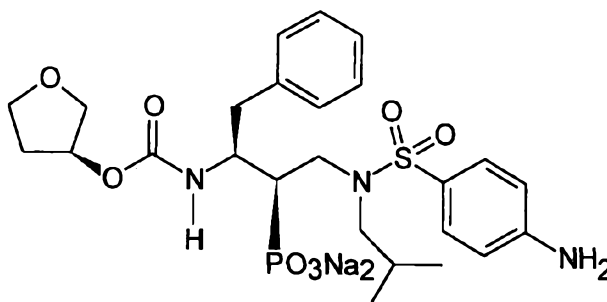
- D' jelentése izobutilcsoport;
- G jelentése hidrogénatom;
- E jelentése  $-N(R^7)_2$  általános képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
- M jelentése (több M esetén egymástól függetlenül) hidrogén-, lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium-, calcium- vagy báriumatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy  $-N(R^2)_4$  általános képletű csoport; és
- M' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

A találmány egy másik előnyös megvalósítását illetően azok a (XXII) általános képletű vegyületek érdemelnek különös figyelmet, amelyek képletében E jelentése egy kénatomot és adott esetben további heteroatomként nitrogénatomot tartalmazó, 5-tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben egy vagy két, egymástól függetlenül metilcsoport, valamint  $-R^4$  és  $-Ht$  általános képletű csoport közül választható csoporttal szubsztituált; és az összes többi szimbólum jelentése az (I) általános képlettel kapcsolatban meghatározottal azonos.

A fentiek közül is kiváltképpen előnyösek azok a (XXII) általános képletű vegyületek, amelyek képletében, az  $-OR^7$  általános képletű csoport egy olyan csoport, amelyben  $R^7$  jelentése  $-PO(OM)_2$  általános képletű csoport vagy [2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-acetyl-csoport, az  $-N(R^7)_2$  általános képletű csoportban mindkét  $R^7$  hidrogénatomot jelent, és M jelentése hidrogén-, lítium-, nátrium- vagy káliumatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; vagy az  $-OR^7$  általános képletű csoport egy olyan csoport, amelyben  $R^7$  jelentése (2-metoxi-etoxi)-acetyl-csoport, és az  $-N(R^7)_2$  általános képle-

tű csoportban az egyik  $R^7$  (2-metoxi-etoxi)-acetyl-csoportot, a másik pedig hidrogénatomot jelent.

A (XXII) általános képletű vegyületek közül legelőnyösebb a



képletű vegyület.

A (XXIII) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyek képletében

$R^3$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 5 vagy 6 szénatomos cikloalkil- vagy 5 vagy 6 szénatomos cikloalkenilcsoport, valamint 5- vagy 6-tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat az  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NH-R^2$ ,  $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoportok, cianocsoport, továbbá  $-SR^2$ ,  $-C(O)_2R^2$  vagy  $-N(R^2)-C(O)-R^2$  általános képletű csoport közül; és

$D'$  jelentése adott esetben egy vagy több, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, valamint  $-OR^2$ ,  $-O-Q$  vagy  $-Q$  általános képletű csoport közül választható csoporttal szubsztituált, 1-3 szénatomos alkil- vagy 3 szénatomos alkenilcsoport;

és az összes többi szimbólum jelentése azonos az (I) általános képlet meghatározásánál megadottakkal.

Egészen különösen előnyösek azok a (XXIII) általános képletű

vegyületek, amelyek képletében  $R^7$  jelentése  $-PO(OM)_2$  vagy  $-C(O)-M'$  általános képletű csoport.

A (XXXI) általános képletű vegyületek közül különösen előnyösek azok, amelyek képletében

A jelentése  $-R^1-Ht$  általános képletű csoport;

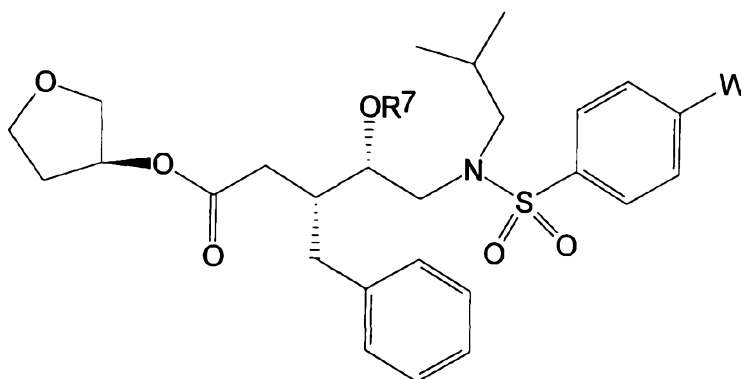
$R^3$  jelentése mindentől függetlenül 1-6 szénatomos alkil csoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat, és ezek  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NH-R^2$ ,  $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoport, cianocsoport, továbbá  $-SR^2$ ,  $-CO_2R^2$  vagy  $-N(R^2)-C(O)-R^2$  általános képletű csoport közül kerülhetnek ki;

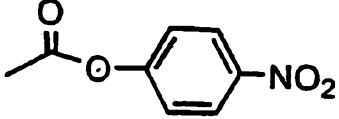
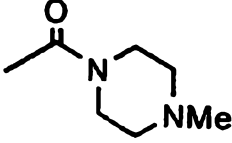
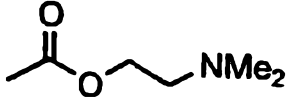
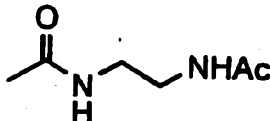
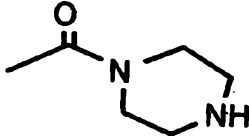
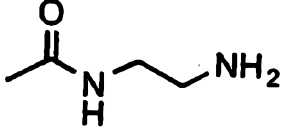
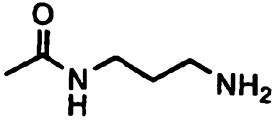
D' jelentése adott esetben egy vagy több, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, valamint  $-OR^2$  és  $-O-Q$  általános képletű csoport közül választható csoporttal szubsztituált, 1-4 szénatomos alkilcsoport; és

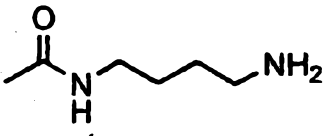
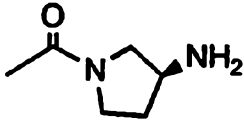

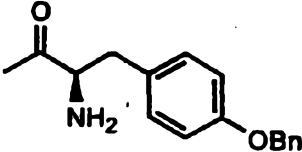
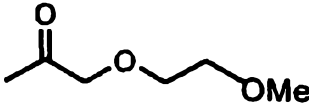
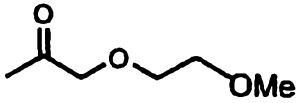
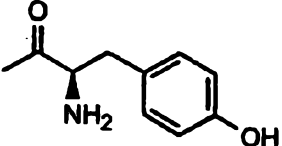
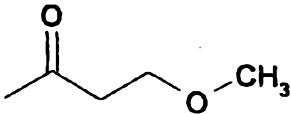
E jelentése  $-Ht$ ,  $-Ht-Ht$  vagy  $-NR^2R^3$  általános képletű csoport.

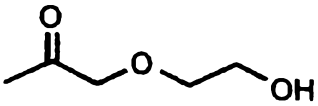
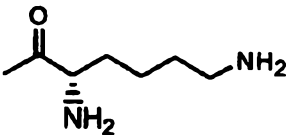
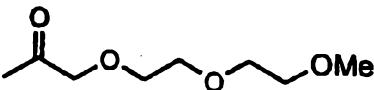
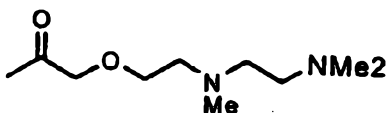
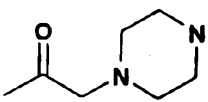
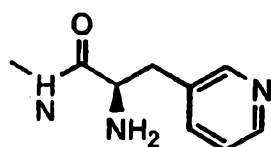
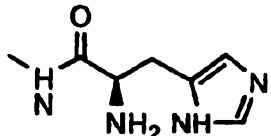
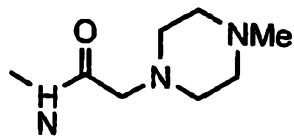
Egészen különösen előnyösek azok a (XXXI) általános képletű vegyületek, amelyek képletében  $R^7$  jelentése  $-PO(OM)_2$  vagy  $-C(O)-M'$  általános képletű csoport.

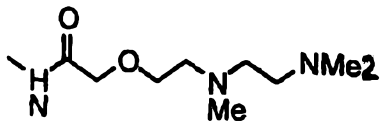
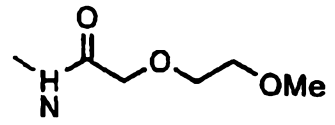
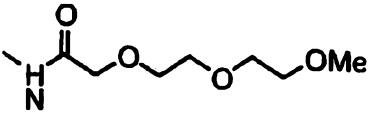
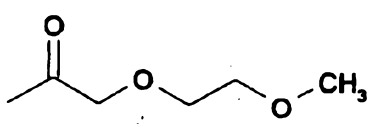
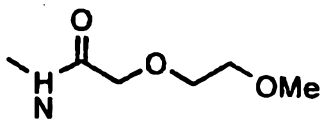
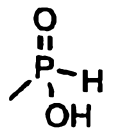
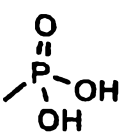
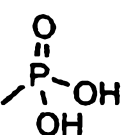
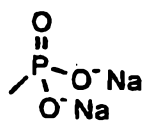
### 1. táblázat

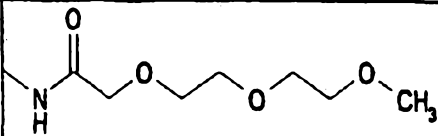
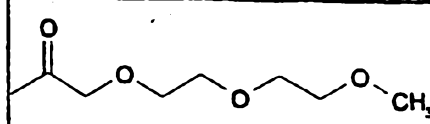
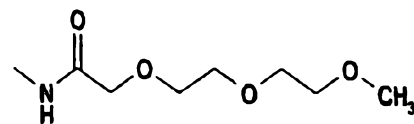
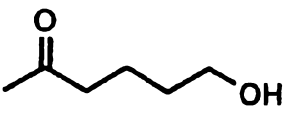
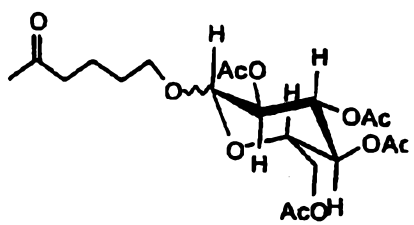
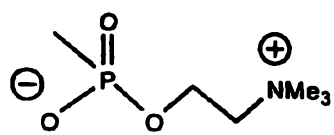
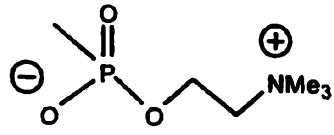
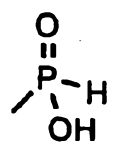


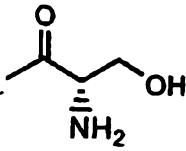
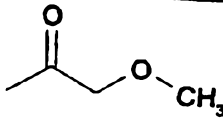
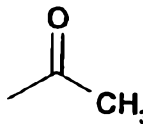
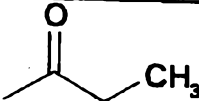

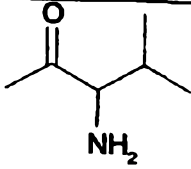
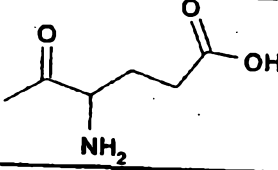
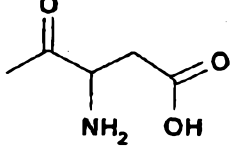
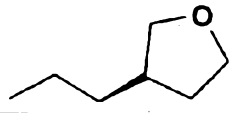
VEGY.	R7	W
198		-NO <sub>2</sub>
199		-NH <sub>2</sub>
200		-NH <sub>2</sub>
201		-NH <sub>2</sub>
202		-NH <sub>2</sub>
203		-NH <sub>2</sub>
204		-NH <sub>2</sub>

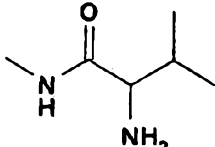
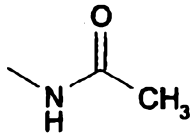
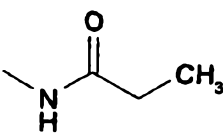
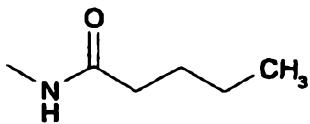
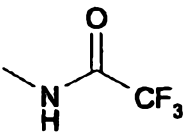
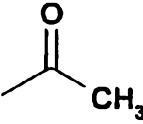
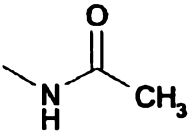
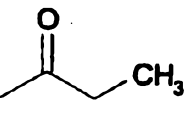
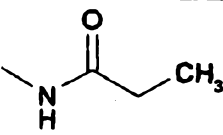
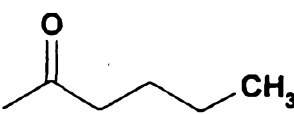
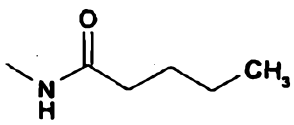
205		-NH <sub>2</sub>
206		-NH <sub>2</sub>
207		-NH <sub>2</sub>
208		-NO <sub>2</sub>
209		-NO <sub>2</sub>
210		-NH <sub>2</sub>
211		-NH <sub>2</sub>
212		-NH <sub>2</sub>

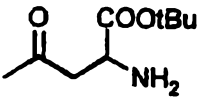
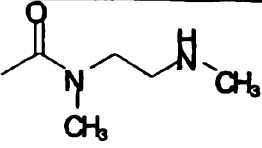
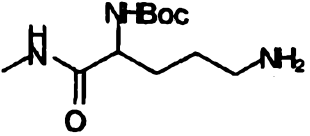
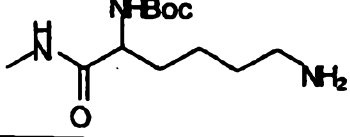
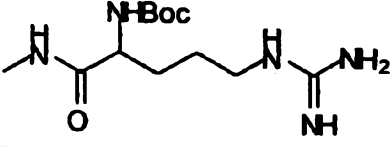
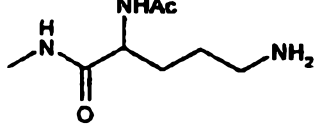
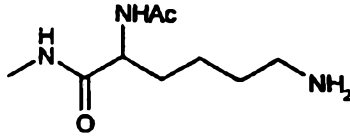
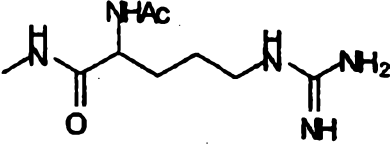
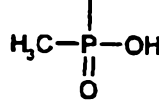
213		-NH <sub>2</sub>
214		-NH <sub>2</sub>
215		-NH <sub>2</sub>
216		-NH <sub>2</sub>
217		-NH <sub>2</sub>
219	H	
220	H	
221	H	

222	H	
223	H	
224	H	
225		
226		-NO <sub>2</sub>
227		-NO <sub>2</sub>
228		-NH <sub>2</sub>
229		-NH <sub>2</sub>

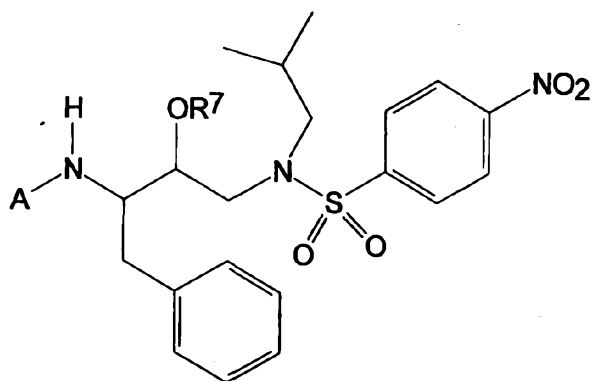
230	H	
231		
237		-NO <sub>2</sub>
238		-NO <sub>2</sub>
239	-SO <sub>3</sub> H	-NO <sub>2</sub>
240	-SO <sub>3</sub> H	-NH <sub>2</sub>
241		-NO <sub>2</sub>
242		-NH <sub>2</sub>
245		-NH <sub>2</sub>

246		-NH <sub>2</sub>
247		-NH <sub>2</sub>
248		-NH <sub>2</sub>
249		-NH <sub>2</sub>
250		-NH <sub>2</sub>
251		-NH <sub>2</sub>
252		-NH <sub>2</sub>
253		-NH <sub>2</sub>
254		-NH <sub>2</sub>
255	H	-NH-CHO

256	H	
257	H	
258	H	
259	H	
260	H	
261		
262		
263		
264	PO <sub>3</sub> K <sub>2</sub>	-NH <sub>2</sub>
265	PO <sub>3</sub> Ca	-NH <sub>2</sub>
266	PO <sub>3</sub> Mg	-NH <sub>2</sub>

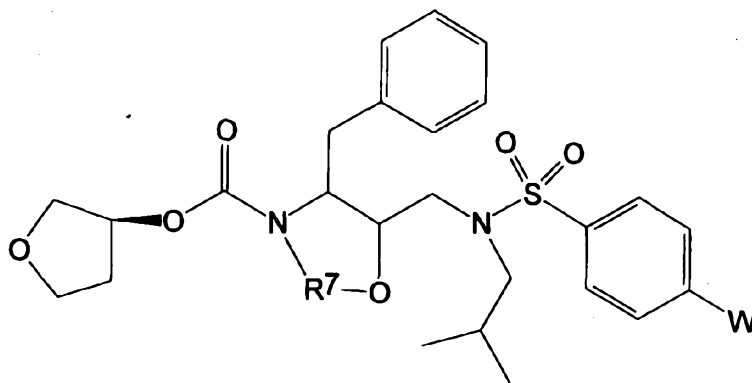
267		-NH <sub>2</sub>
308		-NH <sub>2</sub>
402	H	
403	H	
404	H	
405	H	
406	H	
407	H	
408		-NH <sub>2</sub>

2. táblázat



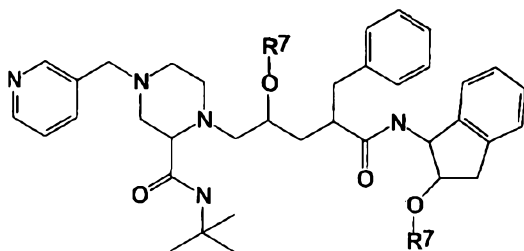
VEGYÜLET	A	R <sup>7</sup>
232		
233	H	
234		H
235		
236		

3. táblázat

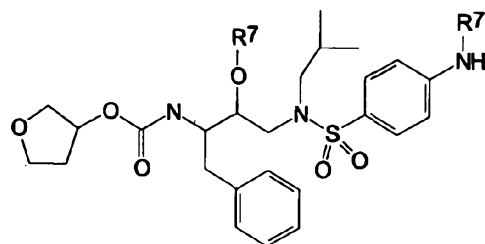


VEGYÜLET	R <sup>7</sup>	W
243	$\begin{array}{c}   \\ \text{H}-\text{P}- \\    \\ \text{O} \end{array}$	-NO <sub>2</sub>
244	$\begin{array}{c}   \\ \text{H}-\text{P}- \\    \\ \text{O} \end{array}$	-NH <sub>2</sub>
400	$\begin{array}{c}   \\ \text{OH}-\text{P}- \\    \\ \text{O} \end{array}$	-NO <sub>2</sub>
401	$\begin{array}{c}   \\ \text{OH}-\text{P}- \\    \\ \text{O} \end{array}$	-NH <sub>2</sub>

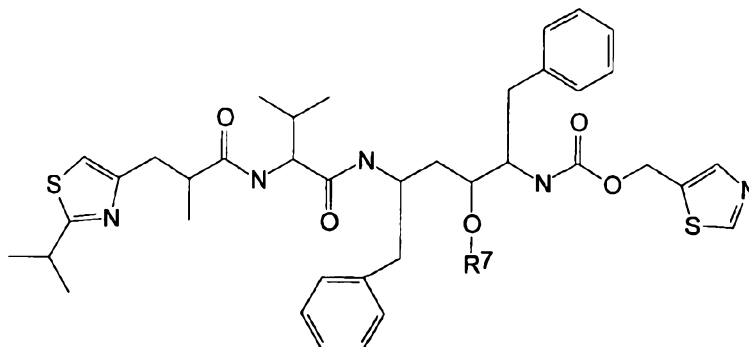
A találmány további megvalósításai szerint a találmány tárgyát képezik az



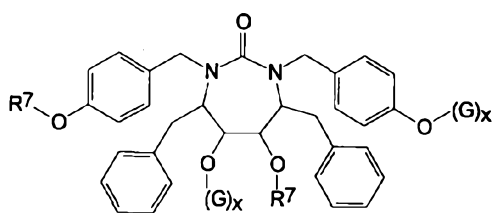
(1001)



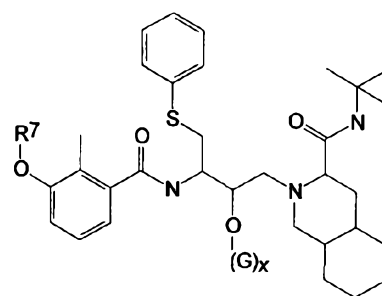
(1002)



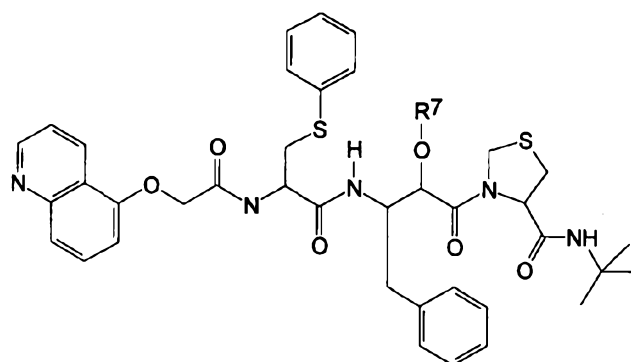
(1003)



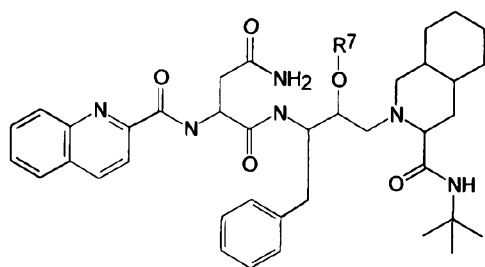
(1004)



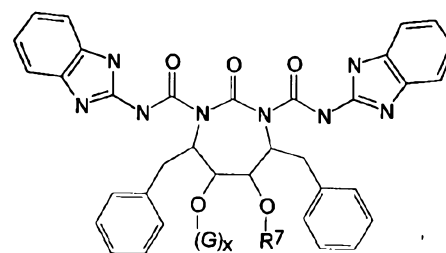
(1005)



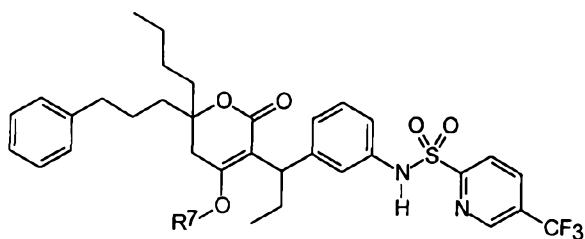
(1006)



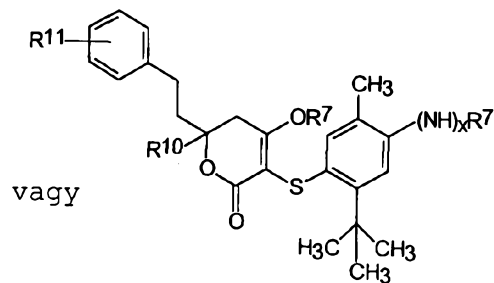
(1007)



(1008)



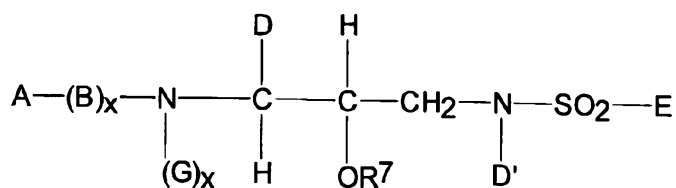
(1009)



(1010)

általános képletű vegyületek, ahol az (1005) általános képletben (G)<sub>x</sub> jelentése hidrogénatomtól eltérő, ha R<sup>7</sup> jelentése -PO<sub>3</sub>M általános képletű csoport; továbbá az általános képletekben R<sup>10</sup> jelentése izopropil- vagy ciklopentilcsoport; R<sup>11</sup> jelentése -NHR<sup>7</sup> vagy -OR<sup>7</sup> általános képletű csoport; és x értéke, valamint R<sup>7</sup> és G jelentése az előzőekben megadottakkal azonos.

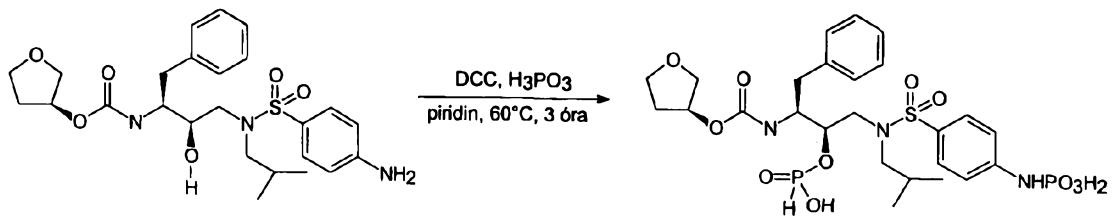
A találmány szerinti prodrug-származékokat hagyományos szintetikus eljárásokkal állíthatjuk elő. Az U.S. 5,585,397 számú szabadalmi iratban ismertetik az



általános képletű vegyületek — a képletben A, B, n, D, D' és E jelentése a korábban megadott — szintézisét. Az (I) általános képletű prodrug-származékokat hagyományos eljárásokkal könnyen előállíthatjuk az U.S. 5,585,397 számú szabadalmi iratban nyilvánosságra hozott vegyületekből. A szintetikus kémiában jártas szakemberek előtt jól ismertek azok az hagyományos reagensek, amelyekkel az U.S. 5,585,397 számú szabadalmi iratból ismert vegyületek hidroxicsoportját olyan -OR<sup>7</sup> általános képletű csoporttá

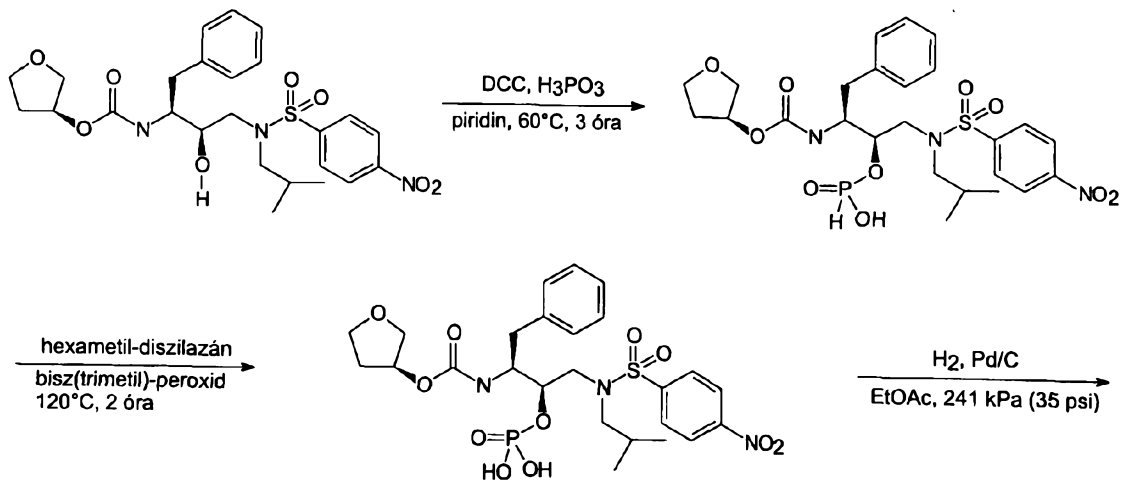
alakíthatjuk át, amelyben  $R^7$  az előzőekben itt meghatározott jelentésű. A találmány szerinti vegyületek viszonylag egyszerűen szintetizálhatók, és ez rendkívüli előnyt jelenthet a vegyületek ipari méretű előállításánál.

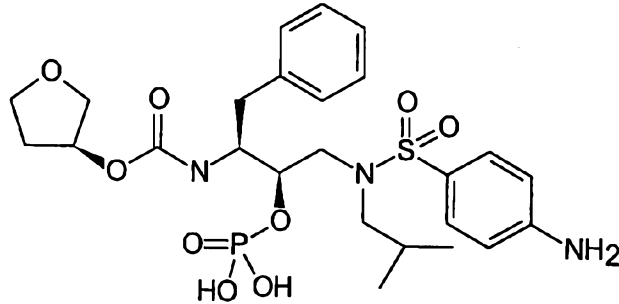
Az U.S. 5,585,397 számú szabadalmi iratból ismert VX-487 jelű vegyületet például a



reakcióvázlat szerint könnyen a megfelelő difoszfát-észter-származékká alakíthatjuk át.

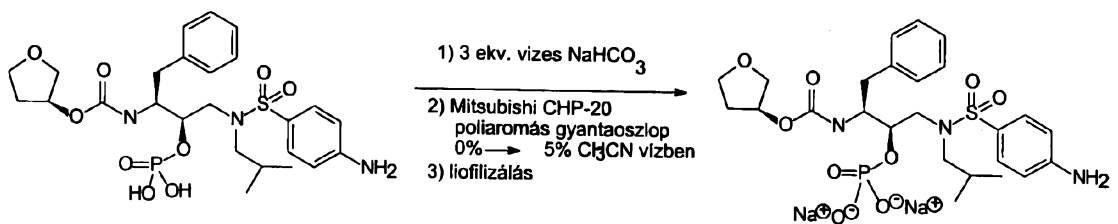
Olyan esetben, amikor a VX-478 jelű vegyület monofoszfát-észterét akarjuk előállítani, a fenti eljárást könnyen módosíthatjuk úgy, hogy a VX-478 jelű vegyület 4-nitro-fenil-származékából indulunk ki, és az alábbi reakcióvázlatnak megfelelően végezzük a reagáltatást:





A WO 94/05639 és WO 96/33184 számú nemzetközi közrebecsátási iratokban, amelyek találmányunkba hivatkozásként épülnek be, a VX-487 jelű vegyületen kívül további példákat találunk olyan vegyületekre — és a vegyületek szintézisére —, amelyek, mivel belőlük hasonló eljárásokkal a találmány szerinti prodrug-származékok könnyen előállíthatók, ezek köztitermékei.

A találmány szerinti vegyületek gyógyszerészetileg elfogadható sóit ismert eljárásokkal ugyancsak könnyen előállíthatjuk. A monofoszfát-észter dinátriumsójának előállítását például a következő reakcióvázlat szemlélteti:

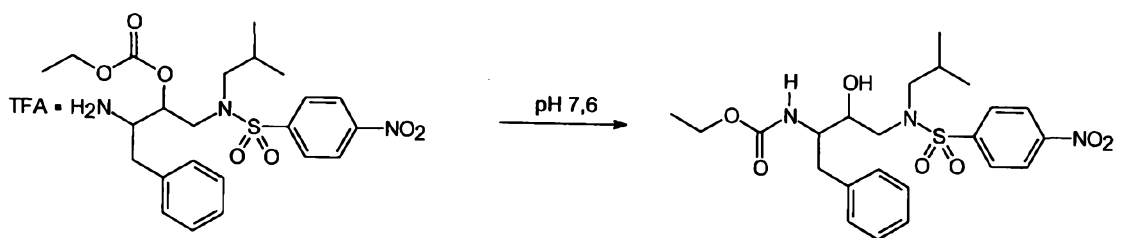


A találmány szerinti vegyületek szerkezetét némely esetben úgy változtathatjuk meg, hogy bizonyos biológiai tulajdonságok szelektív felerősítése végett megfelelő funkciós csoportokat építünk be a molekulába. A molekulaszervezet ilyen megváltoztatásával — ezek a szakterület művelői előtt jól ismertek — elérhetjük például, hogy javul a vegyület bejutása egyes biológiai rendszerekbe, így a vérrendszerbe, a nyirokrendszerbe vagy a központi idegrendszerbe, megnövekszik orális alkalmazás esetén a

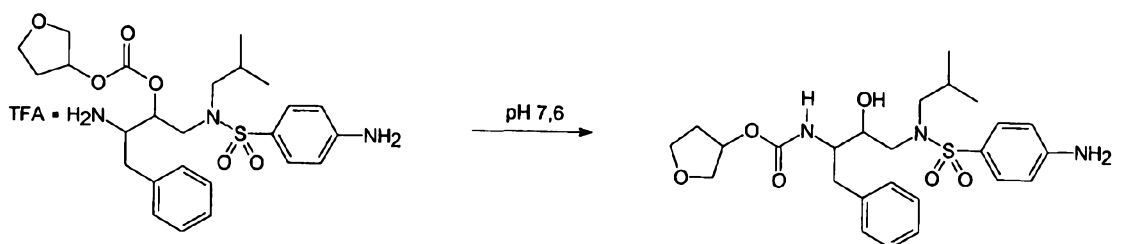
biológiai hozzáférhetőség, javul az oldhatóság, aminek eredményeképpen injekció formájában is beadhatóvá válik a hatóanyag, vagy megváltozik a metabolizmus és a kiválasztás sebessége.

Anélkül, hogy elméletekhez ragaszkodnánk, a találmány szerinti prodrug-származékok aktív hatóanyaggá történő átalakításával kapcsolatban, a prodrug szerkezetétől függően két különböző mechanizmust tételezünk fel. Az első mechanizmus szerinti folyamat a prodrugmolekula enzimatis vagy kémiai transzformációja aktív hatóanyaggá, míg a második mechanizmus szerint a prodrug valamely funkciós csoportjának a lehasítása megy végbe, és ennek eredményeképpen keletkezik a hatóanyag.

Az enzimatis vagy kémia transzformáció magában foglalhatja egy funkciós csoport — azaz az  $R^7$  szimbólummal jelölt csoport — áthelyeződését egyik heteroatomról a molekula valamely másik heteroatomjára. Ezt a csoportvándorlást szemléltetik a

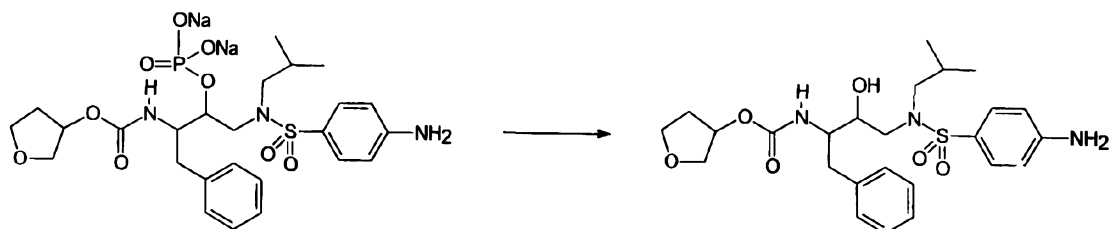


és a



reakcióvázlatok.

A hasítási mechanizmus szemléltetésére szolgál a



reakcióvázlat, ahol is egy foszforsav-észter típusú molekula a foszfátcsoport lehasadása folytán alakul át a hatóanyag aktív formájává.

Ezeket a proteáz inhibitorokat és aszpartil-proteáz inhibitorokként való hasznosításukat leírták az U.S. 5,585,397 számú szabadalmi iratban, amelynek a kitanításaira találmányunkban csupán hivatkozunk.

A találmány szerinti prodrug-származékok jellemzésekképpen elmondhatjuk, hogy ezeknek a vegyületeknek minden várakozást felülmúlóan jó a vízoldhatóságuk. Ez a tulajdonságuk lehetővé teszi, hogy a prodrug-származékból nagyobb dózisokat adjunk be a betegnek, mivel az egységnyi dózist tartalmazó gyógyszerforma nagyobb mennyiségű hatóanyagot tartalmazhat. A találmány szerinti prodrug-származékok másik fontos tulajdonsága, hogy in vivo körülmények között könnyen végbemegy a hidrolízisük, és így a molekula elhasadásának eredményeképpen szabaddá válik az aktív aszpartil-proteáz inhibitor. A jó vízoldhatóság és a gyors in vivo metabolizmus következtében javult a hatóanyag biológiai hozzáférhetősége, azonfelül eredményként könyvelhetjük el, hogy a páciens által beveendő pirulák számát lényegesen csökkenthetjük.

A találmány szerinti prodrug-származékok a szokásos módon alkalmazhatók olyan vírusfertőzések kezelésére, amelyeket bizonyos vírusok, például a HIV vagy a HTLV (humán T-sejt limfotro-

fikus vírus) — e vírusok jellemezője, hogy életciklusukban meghatározó szerepet játszanak az aszpartil-proteázok — okoznak. Az eljárást, ahogyan az ilyen kezeléseket végezzük, valamint a dóziszinteket és egyéb feltételeket az e területen jártas szakember könnyen kiválaszthatja a hasonló, már korábban alkalmazott kezelések tapasztalataira támaszkodva. A találmány szerinti prodrug-származékokat például kombinálhatjuk gyógyszerészetileg elfogadható hatásjavító szerekkel a vírusfertőzött páciensnek való beadás céljából, ami természetesen a gyógyászatban általánosan elfogadott módon történhet, és olyan mennyiségű hatóanyagot feltételezve, hogy az hatékonyan csökkentse a vírusfertőzés súlyosságát.

A találmány szerinti prodrug-származékok azonfelül alkalmazhatók vakcinákban, valamint olyan eljárásokban, amelyek arra szolgálnak, hogy az egyéneket akár hosszabb időtartamon át megvédjük a vírusfertőzéstől. Vakcinákban ezek a prodrug-származékok önmagukban vagy a találmány szerinti más vegyületekkel együttesen alkalmazhatók, és az alkalmazás módja meg kell, hogy feleljen a proteáz inhibitorok ilyen felhasználása során kialakult általános feltételeknek. A találmány szerinti prodrug-származékokat például a vakcinák esetében használatos gyógyszerészetileg elfogadható hatásjavító adalékokkal kombinálhatjuk, és ilyen formában, profilaktikusan hatásos mennyiségben adhatjuk be azoknak a személyeknek, akiket hosszabb időszakra akarunk megóvni a HIV-fertőzéstől. A találmány szerinti új proteáz inhibitorokat tehát így olyan hatóanyagként is hasznosíthatjuk amelyekkel, emlősöknek beadva, azok HIV-fertőzését kezelhetjük vagy megelőzhetjük.



A találmány szerinti prodrug-származékokat egészséges vagy HIV-fertőzött pácienseknek egyaránt beadhatjuk, akár monoterápiás szerként, akár más, a HIV replikációs ciklusába beavatkozni képes vírusellenes szerekkel kombinálva. Ha a találmány szerinti vegyületeket olyan vírusellenes szerekkel együtt alkalmazzuk, amelyek a vírus életciklusának különböző mozzanatait veszik célba, akkor ez felerősíti (potenciózza) a terápiás hatást. Az ilyen együttesen alkalmazott vírusellenes szer lehet például egy olyan hatóanyag, amely a vírus életciklusának korai fázisaiba — ilyenek: a sejtbe való bejutás, a reverz transzkripció és a vírus DNS beépülése a celluláris DNS-be — képes beavatkozni. Az életciklus korai mozzanatait célba vevő HIV-ellenes szerek például a következők: didanozin (ddI), zalcitabin (ddC), d4T, zidovudin (AZT), poliszulfatált poliszacharidok, sT4, (oldható CD4), ganiklovir, didezoxicitidin, trinátrium-(foszfono-formiát), eflornithin, ribavirin, aciklovir, alfa-interferon és trime-notrexát. Ezenfelül a reverz transzkriptáz nem nukleozid-típusú inhibitorai, így a TIBO vagy a nevirapin szintén alkalmasak a találmány szerinti vegyületek hatásának potenciózására, csakúgy, mint a vírusburok levetését (felhasadását) gátló szerek, a transzaktiváló fehérjék, így a *tat* vagy *rev* inhibitorai, valamint a vírus-integráz inhibitorok.

A találmány szerinti kombinációs terápia eredményeképpen a HIV replikációját gátló additív vagy szinergikus hatás jön létre, mivel a hatóanyag-kombináció komponensei más-más helyen avatkoznak be a HIV szaporodási ciklusába. Az ilyen kombinációs terápia alkalmazása azonfelül azzal az előnnyel is jár, hogy va-

lamely hagyományos antiretrovirális szernek a kívánt terápiás vagy profilaktikus hatást eredményező dózisait a monoterápia során szükségeshez viszonyítva csökkenthetjük. Kombinált kezelést alkalmazva tehát csökkenthetjük vagy teljesen kiküszöbölhetjük azokat a mellékhatásokat, amelyek a hagyományos retrovírus elleni hatóanyag monoterápiás alkalmazásával óhatatlanul együtt járnak, miközben az adott szer antiretrovirális aktivitását ez nem befolyásolja hátrányosan. A monoterápiás szerrel szembeni gyógyszer-rezisztencia kialakulásának szintén csökken a valószínűsége, illetéknéppen bármiféle erre visszavezethető toxikus hatás a lehető legkisebbre csökkenthető. A kombinált alkalmazás során továbbá úgy növekedhet a hagyományos szer hatékonysága, hogy ezt nem kíséri a toxicitás növekedése. Mindazonáltal a legjelentősebb felismerésünknek azt tartjuk, hogy a találmány szerinti prodrug-származékokat más HIV-ellenes szerekkel kombinációban alkalmazva, e hatóanyagok által kifejtett additív vagy szinergikus hatás folytán, humán T-sejtekben meggátolhatjuk a HIV replikációját. A kombinációs terápia előnyös formáját valósítjuk meg, ha a találmány szerinti prodrug-származékokkal együtt alkalmazzuk az AZT, ddI, ddC vagy d4T néven ismert hatóanyagok valamelyikét.

Eltérő megoldásként a találmány szerinti prodrug-származékokat a különböző vírusmutánsokkal vagy úgynevezett HIV "kvázifajok"-kal szemben megnyilvánuló terápiás vagy profilaktikus hatás fokozása végett együttesen alkalmazhatjuk más HIV-proteáz inhibitorokkal is, például a következőkkel: Ro 31-8959 (Roche), L-735,524 (Merck), XM 323 (DuPont Merck) és A-80,987 (Abbott).

Bár a találmány szerinti prodrug-származékok önmagukban is

hatásosak, előnyösnek tartjuk ezeket retrovirális reverz transzkriptáz inhibitorokkal, például AZT-vel, vagy más HIV-aszpartilproteáz inhibitorokkal kombinációban alkalmazni. Úgy véljük, hogy a találmány szerinti vegyületeket retrovirális reverz transzkriptáz inhibitorokkal vagy más HIV-aszpartilproteáz inhibitorokkal együttesen alkalmazva, előnyös additív vagy szinergikus hatást érhetünk el, ami által megelőzhetjük, tetemesen csökkenthetjük vagy teljesen kiküszöbölhetjük a vírusfertőzést és a vele kapcsolatos tüneteket.

A találmány szerinti vegyületeket immunmodulátorokkal (például: bropirimin, anti-humán alfa-interferon antitest, IL-2, GM-CSF, metionin enkefalin, alfa-interferon, dietil-ditiokarbamát, tumor nekrozis faktor, naltrexon és rEPO) és antibiotikumokkal (például pentamidin-izetiorát) ugyancsak kombinálhatjuk olyan fertőzések és betegségek megelőzésére vagy leküzdésére, mint az AIDS és az ARC.

Olyan esetben, amikor a találmány szerinti prodrug-származékokat más hatóanyagokkal kombinált formában alkalmazzuk, a terápiás szereket kaphatja a beteg egymást követően vagy egyidejűleg. Azonfelül az is lehetséges, hogy a találmány szerinti terápiás vagy profilaktikus alkalmazásra szánt gyógyszerkészítmény a találmány szerinti prodrug-származékok valamelyikét más terápiás vagy profilaktikus hatóanyagokkal együttesen tartalmazza.

A találmány szerinti prodrug-származékok alkalmazását illetően a találmány elsősorban a HIV-fertőzések megelőzésére és kezelésére helyezi a hangsúlyt, mindazonáltal nem téveszthetjük szem elől, hogy e vegyületek más vírusok szaporodását gátló ha-

tóanyagként is hasznosak lehetnek, he ezeknek a vírusoknak az életciklusában meghatározó szerepet játszik valamely hasonló aszpartil-proteáz. Ezek a vírusok általában retrovírusok, amelyek az AIDS-hez hasonló betegségeket okozhatnak, és anélkül, hogy ezekre korlátoznánk az alkalmazást, példaként említhetjük a majomfélék immunhiányos állapotát előidéző vírust, továbbá ilyen a HTLV-I és a HTLV-II. Mindezekén túlmenően a találmány szerinti vegyületek más aszpartil-proteázok, elsősorban humán aszpartil-proteázok, például a renin, valamint az endotelin prekursorok átalakításában részt vevő aszpartil-proteázok inhibitoraiként is hasznosíthatók.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmények hatóanyagként a találmány szerinti vegyületek — beleértve a gyógyszerészetileg elfogadható sókat is — valamelyikét tartalmazzák gyógyszerészetileg elfogadható vivő-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagokkal, valamint hatásjavító adalékokkal együtt. A gyógyszerészetileg elfogadható vivő-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagok vagy hatásjavító adalékok, amelyek a találmány szerinti gyógyszerkészítményekben alkalmazást nyerhetnek, anélkül, hogy ilyen módon szándékunkban lenne korlátozni ezek körét, például a következők: ioncserélők, alumínium-oxid, alumínium-sztearát, lecitin, szérumfehérjék, így humán szérumalbumin, pufferanyagok, így foszfátok, glicin, szorbinsav, kálium-szorbát, növényi eredetű telített zsírsavak parciális glicerín-észtereinek keverékei, víz, sók vagy elektrolitek, így protamin-szulfát, dinátrium-hidrogén-foszfát, kálium-dihidrogén-foszfát, nátrium-klorid, cinksók, kolloid szilícium-dioxid, magnézium-triszilikát, poli(vinil-

-pirrolidon), cellulóz alapú anyagok, polietilénglikol, (karboxi-  
-metil)-cellulóz nátriumsója, poliakrilátok, viaszok, polietilén-  
-poli(oxi-propilén) blokk-kopolimerek, polietilénglikol és lanolin.

A találmány szerinti gyógyszerkészítményeket megfelelő  
gyógyszerformában alkalmazhatjuk orálisan, parenterálisan, inha-  
lációs permetként, helyileg, rektálisan, nazálisan, bukkálisan,  
vaginálisan valamint implantátumként. Előnyösnek tartjuk az orá-  
lis vagy az injekció formájában történő alkalmazást. A találmány  
szerinti gyógyszerkészítmények bármilyen hagyományos, nem toxi-  
kus, gyógyszerészetileg elfogadható vivőanyagot, hatásjavító  
szert vagy egyéb gyógyszerészeti segédanyagot tartalmazhatnak.  
Parenterális alkalmazás alatt itt a leírásban szubkután, intra-  
kután, intravénás, intramuszkuláris, intraartikuláris, intra-  
szinoviális, intraszternális, intratekális, intralézionális vagy  
intrakranális injekciót, illetve infúziót értünk.

A találmány szerinti gyógyszerkészítmény lehet steril, in-  
jekcióként beadható készítmény, például steril, injekcióként be-  
adható vizes vagy olajos szuszpenzió. Ilyen szuszpenzió előállí-  
tása a gyógyszergyártás jól ismert technológiai folyamatai közé  
tartozik, és ugyancsak jól ismertek az e célra felhasználható  
diszpergáló vagy nedvesítőszeresek — hogy csak egyet említsünk,  
például a Tween 80 — és szuszpendálószeresek. Steril, injekcióként  
beadható készítményt — szuszpenziót vagy oldatot — előállítha-  
tunk nem toxikus, a parenterális alkalmazásnak megfelelő hígító-  
vagy oldószeresekkel, ilyen készítmény például az 1,3-butándiol-  
lal készült oldat. A megfelelő hígító- vagy oldószeresek, illetve  
gyógyszerészeti segédanyagok közül említhetjük még a mannitot, a





vagy a beöntés. A helyileg alkalmazandó, úgynevezett transzdermális tapaszok szintén megfelelő gyógyszerformának tekinthetők a találmány szerinti vegyületek alkalmazásához.

A találmány szerinti vegyületekkel kezelhetjük a betegeket nazális vagy inhalációs aeroszol formájában. Ezeknek a gyógyszerkészítményeknek az előállítása ugyancsak jól ismert technológiai folyamat a gyógyszergyártásban és gyógyszerkiszerezésben. A hatóanyag lehet például nátrium-kloridot is tartalmazó vizes oldatban, amelyhez rendszerint benzil-alkoholt vagy más alkalmas tartósítószer is adunk, azonfelül ilyen készítmények előállításához általában a felszívódást elősegítő adalékokat, a biológiai hozzáférhetőséget javító adalékokat, fluorozott szénhidrogéneket és/vagy egyéb, a gyógyszerészetben jól ismert szolubilizáló- vagy diszpergálószeret is használunk.

A hatóanyagnak a testtömegre számított napi 0,01 és 100 mg/kg közötti, előnyösen 0,5-50 mg/kg közötti dózisait alkalmazhatjuk a vírusok, köztük a HIV okozta fertőzések megelőzésére vagy kezelésére. Tipikus esetben a találmány szerinti gyógyszerkészítményekkel a kezelés napi 1-5 alkalommal történik, de lehetséges olyan megoldás is, hogy folyamatos infúzió formájában kapja a gyógyszert a beteg. Az alkalmazásnak ez a módja krónikus és akut terápiának egyaránt megfelel. A hatóanyag-tartalom — a hatóanyagot ugyanis rendszerint vivőanyagokkal kombinálva, egysegnyi dózisokat tartalmazó gyógyszerformában használjuk fel a kezelésekhez — széles határok között változhat, elsősorban a kezelendő egyedtől és az alkalmazás módjától függően. A gyógyszerkészítmények tipikus hatóanyag-tartalma 5 és 95 tömegszázalék

között van, előnyösnek azt tartjuk azonban, ha a készítmény 20% és 80% közötti mennyiségben tartalmazza a hatóanyagot.

A páciens állapotában beállt javulást követően, ha szükséges, a találmány szerint hatóanyagot, gyógyszerkészítményt vagy kombinációt úgynevezett fenntartó dózisoknak megfelelő mennyiségben adjuk, majd ezt követően vagy a dózisokat, vagy a kezelés gyakoriságát, esetleg mindkettőt csökkentjük a tünetek elmaradásának függvényében, végül, amikor a javulás állandósult, illetve a tünetek egy kívánt szintre redukálódtak, a gyógyszerkezést megszüntetjük. Előfordulhat azonban, hogy a páciensnek hosszú időn át folytatandó, időszakos kezelésre van szüksége a betegség tüneteinek kiújulása miatt.

A szakember számára könnyen belátható, hogy esetenként az imént tárgyalt szélsőértékeknél is alacsonyabb vagy magasabb dózisok alkalmazására lehet szükség. A speciális dózisszintek és a kezelés formái egy sor tényezőtől függően változhatnak egy adott beteget illetően. Ilyen tényezők például: az alkalmazott hatóanyag hatáserőssége, a páciens kora, testtömege, általános egészségi állapota, neme és étrendje, a gyógyszer beadásának ideje és a kiválasztás sebessége, a gyógyszer-kombináció, a fertőzés súlyossága és lefolyása, a beteg fertőzésre való hajlama és a kezelőorvos megítélése.

Azért, hogy minél teljesebb képet nyújtsunk az elmondottakról, a következőkben találmányunkat példákon keresztül is bemutatjuk, azonban ezek a példák kizárólag a szemléltetést szolgálják, és semmiképpen nem lehetnek korlátozó érvényűek a találmány oltalmi körét illetően.

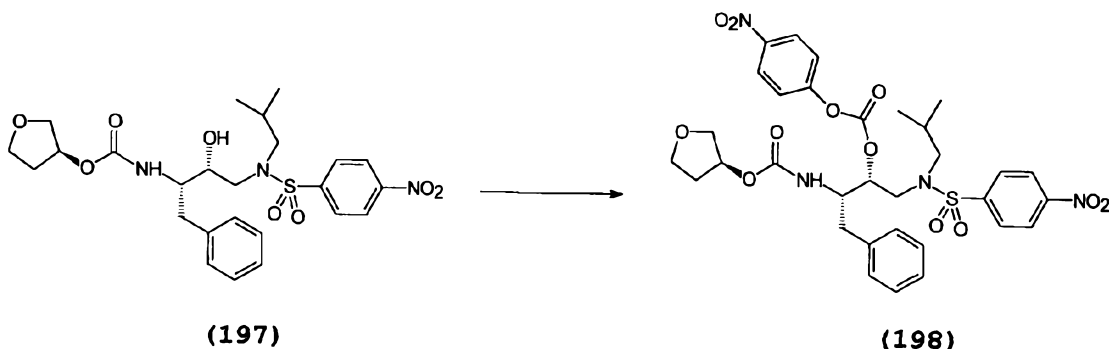
**1. példa:****Általános kísérleti körülmények:**

A) Nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízis: Vydac C18 fordított fázisú oszlopot ( $t_0 = 2,4$  perc) használunk. A **B** oldószerkelet arányát 30 perc alatt 0%-ról 100%-ra növeljük, az áramlási sebesség 1,5 ml/perc. **A** oldószerkelet = 0,1% trifluor-ecetsav vízben; **B** oldószerkelet = 0,1% trifluor-ecetsav acetonitrilben. A detektálás 254 és 220 nm-nél történik.

B) Etil-acetát:hexán = 1:3 (térfogatarány).

C) Etil-acetát:hexán = 1:2 (térfogatarány).

D) Nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízis: Vydac C18 fordított fázisú oszlopot ( $t_0 = 2,4$  perc) használunk. A **B** oldószerkelet arányát 30 perc alatt 0%-ról 100%-ra növeljük, az áramlási sebesség 1,5 ml/perc. **A** oldószerkelet = 0,1% trifluor-ecetsav vízben; **B** oldószerkelet = 0,1% trifluor-ecetsav acetonitrilben. A detektálás 254 és 220 nm-nél történik.



2,0 g (3,7 mmol) (197) számú vegyület, 3,0 g (16 mmol) bisz(4-nitro-fenil)-karbonát és 10 ml N,N-dimetil-formamid elegyéhez 25 °C-on 4 ml (4 mmol) P4-foszfazén bázist (Fluka, 1 M hexános oldat) adunk. A reakcióelegyet 6 óra hosszáig 25 °C-on keverjük, ez alatt az összes kiindulási alkohol elreagál, majd

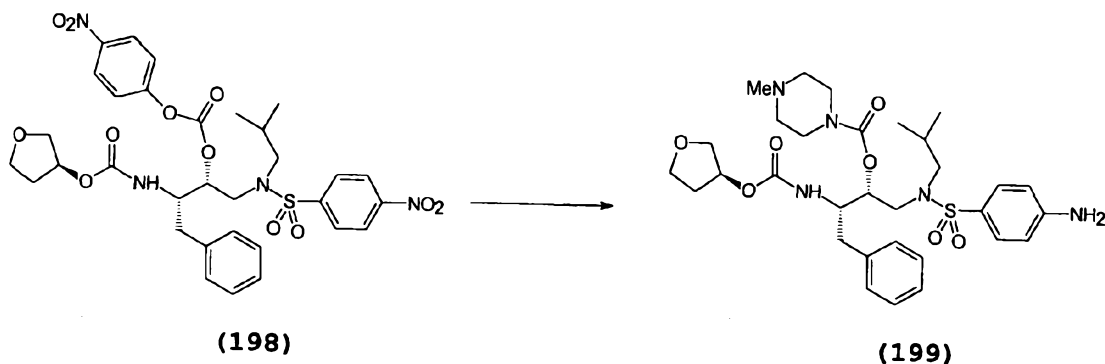
etil-acetát és 1 M sósav között megosztatjuk. A szerves fázist 1 M nátrium-hidroxid-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot metilén-dikloriddal eldörzsöljük, így finom por formájában megkapjuk a kívánt vegyes karbonátot. Az első generációs termék tömege 1,2 g, a második generációs terméké 0,6 g, az összesített kitermelés 69%. A termék vékonyréteg-kromatográfiás  $R_f$ -értéke: 0,13 (etil-acetát:hexán = 1:3; B); 0,40 (etil-acetát: hexán = 1:2; C). A nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő: 23,83 perc (A).

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 701 (M+1).

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,82 (6H, dd); 1,9 (2H, m); 2,15 (1H, m); 2,8 (1H, m); 3,0 (4H, m); 3,5 (2H, m); 3,6 (1H, m); 3,8 (4H, m); 4,3 (1H, széles s); 4,8 (1H, m); 5,17 (2H, m); 7,7 (7H, m); 7,95 (2H, d); 8,35 (4H, m).

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 155,2; 152,2; 149,9; 145,6; 135,9; +129,0; +128,8; +128,5; +127,2; +125,4; +124,4; +121,8; +78,1; +75,8; -73,1; -66,9; -56,5; +52,7; -48,2; -35,9; -35,9; 32,6; +26,4; +19,9; +19,8.

## 2. példa:



0,20 g (0,286 mmol) (198) számú vegyületet feloldunk 3 ml tetrahidrofuránban, 0,11 g (1,14 mmol) 1-metil-piperidint adunk az oldathoz, azután az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten keverjük. Másnap a reakcióelegyet szárazra pároljuk, a visszamaradó szilárd anyagot etil-acetát és víz között megoszlatjuk, majd az illékony komponenseket elpárologtatjuk, és ahol az helyénvaló, a maradékot a védőcsoport (Boc) lehasítása végett 30 percig szobahőmérsékleten 1:1 arányú trifluor-ecetsav-metiléndiklorid eleggyel kezeljük. A terméket 0,25 ml trifluor-ecetsav és 1,5 ml tetrahidrofurán elegyében oldjuk fel. 30 mg 10%-os csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében 10 órán át folytatott hidrogenolízis eredményeképpen megkapjuk a kívánt vegyületet, amelynek végső tisztítását az 1. példában megadott körülmények között fordított fázisú C18 oszlopon végezzük, annyi változtatással, hogy itt az áramlási sebesség 18 ml/perc.

Az elemanalízis értékei a  $C_{31}H_{45}N_5O_7S \cdot 1,9CF_3COOH$  összegképletre:

Számított (%): C 49,27; H 5,57; N 8,25.

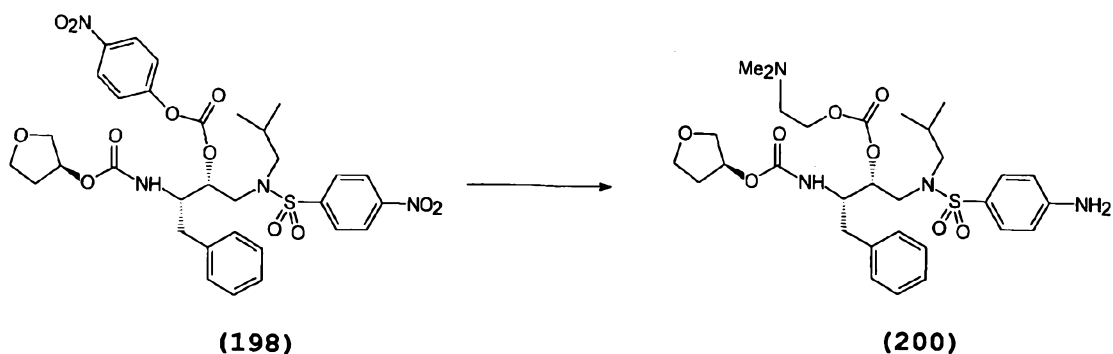
Talált (%): C 49,15; H 5,76; N 8,29.

Tömegspektrum (LC/MS; ES+): 632 (M+1); 1 csúcs 4,71 percnél.

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízis (A): t = N/A perc.

$^1H$ -NMR-spektrum: 0,71 (3H, d); 0,74 (3H, d); 1,80 (2H, m); 2,03 (1H, m); 2,63 (2H, m); 2,74 (1H, m); 2,82 (3H, s); 2,92 (2H, m); 3,20 (4H, m); 3,42 (3H, m); 3,62 (2H, m); 3,75 (1H, m); 4,05 (3H, m); 4,97 (2H, m); 6,2 (1H, széles s); 6,60 (2H, m); 7,22 (5H, m); 7,40 (3H, m).

$^{13}C$ -NMR-spektrum (DMSO): 156,4; 154,0; 153,8; 138,8; 129,6; 129,5; 128,3; 126,5; 123,7; 112,7; 74,8; 72,9; 66,7; 58,2; 54,0; 53,1; 49,3; 42,3; 40,8; 36,0; 33,3; 25,8; 20,4; 20,3.

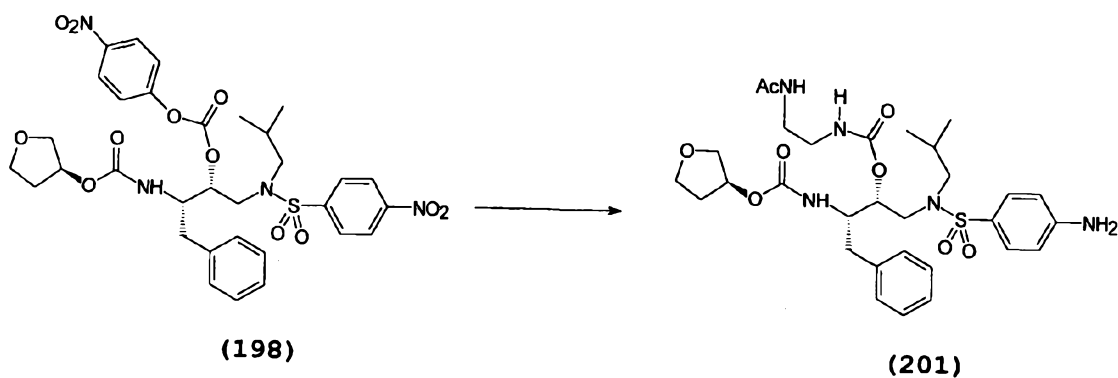
**3. példa:**

A (200) számú vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a (198) számú vegyületből, azzal az eltéréssel, hogy itt bisz(4-nitro-fenil)-karbonát helyett 2-(dimetil-amino)-etanol reagáltatunk.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (aceton- $d_6$ ): 0,82 (6H, dd); 1,83 (2H, m); 2,07 (1H, m); 2,64 (2H, m); 2,82 (6H, s); 2,90 (2H, m); 3,19 (1H, m); 3,38 (4H, m); 3,63 (2H, m); 3,76 (1H, m); 4,17 (2H, m); 4,40 (1H, m); 4,56 (1H, m); 4,56 (1H, m); 4,96 (1H, m); 5,06 (1H, m); 6,06 (1H, d); 6,68 (2H, d); 7,23 (5H, m); 7,47 (2H, d).

$^{13}\text{C-NMR}$ -spektrum (aceton- $d_6$ ): 20,2; 20,3; 27,5; 33,4; 35,6; 43,8; 50,1; 54,2; 56,4; 58,5; 63,1; 67,4; 73,6; 76,2; 79,9; 114,2; 118,3; 127,4; 129,2; 130,1; 130,3; 139,3; 153,4; 157,0.

Tömegspektrum (LC/MS): 1 csúcs, 621 (MH+).

**4. példa:**

A (201) számú vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a (198) számú vegyületből, azzal az eltéréssel, hogy itt bisz(4-nitro-fenil)-karbonát helyett N-acetil-etilén-diamint reagáltatunk.

Az elemanalízis értékei a  $C_{30}H_{43}N_5O_8S \cdot 1,4CF_3COOH$  összegképletre:

Számított (%): C 49,66; H 5,64; N 8,83.

Talált (%): C 49,76; H 5,98; N 8,93.

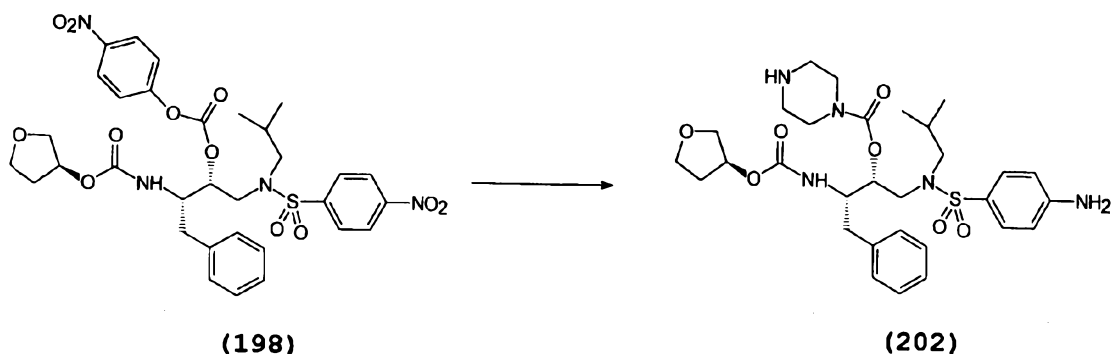
Tömegspektrum (LC/MS; ES<sup>+</sup>): 634 (M+1); 1 csúcs 5,08 percnél.

Nagynyomású-folyadékromatográfiás analízis (A): t = 15,92 perc.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (acetonitril-d<sub>3</sub>): 0,88 (6H, dd); 1,92 (3H, s); 1,94 (2H, m); 2,17 (1H, m); 2,72 (2H, m); 2,96 (2H, m); 3,07 (3H, m); 3,29 (1H, m); 3,42 (3H, m); 3,69 (1H, m); 3,77 (1H, m); 3,82 (1H, m); 4,133 (1H, m); 4,40 (1H, széles s); 5,05 (2H, m); 5,80 (1H, m); 6,10 (1H, d); 6,78 (2H, d); 6,83 (1H, széles s); 7,28 (5H, m); 7,58 (2H, d).

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (acetonitril-d<sub>3</sub>): 157,1; 157,0; 153,2; 139,6; +130,3; +130,2; +129,2 +127,2; 126,2; +114,2; +76,0; +75,4; -73,6; -67,4; -58,2; +54,9; -50,2; -41,6; -39,8; -35,9; -33,4; +27,3; +23,1; +20,4; +20,2.

**5. példa:**



A (202) számú vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a (198) számú vegyületből, azzal az eltéréssel, hogy itt bisz(4-nitro-fenil)-karbonát helyett mono(N-Boc)-piperazint reagáltatunk.

Az elemanalízis értékei a  $C_{30}H_{43}N_5O_7S \cdot 2CF_3COOH$  összegképletre:

Számított (%): C 48,28; H 5,68; N 8,41.

Talált (%): C 48,28; H 5,36; N 8,28.

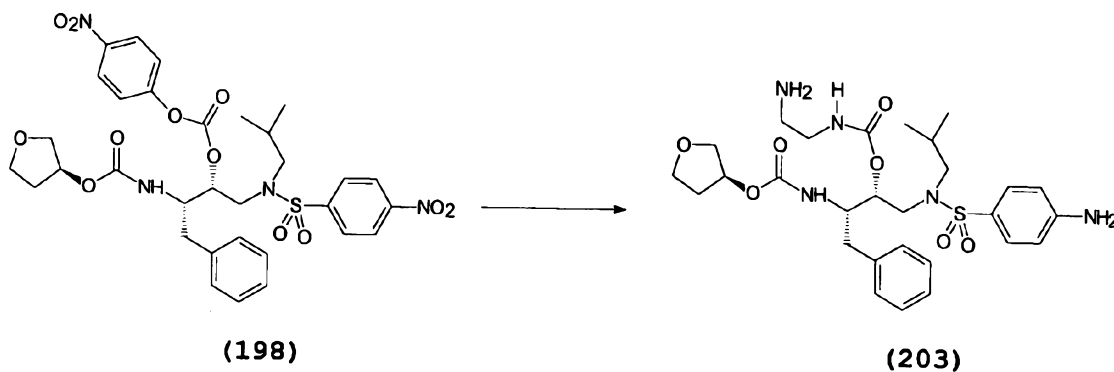
Tömegspektrum (LC/MS; ES+): 618 (M+1); 1 csúcs 4,36 percnél.

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízis (A): t = 14,84 perc.

$^1H$ -NMR-spektrum (DMSO- $d_6$ ): 0,72 (3H, d); 0,77 (3H, d); 1,78 (2H, m); 2,09 (1H, m); 2,64 (2H, m); 2,73 (1H, m); 2,80 (1H, m); 3,08 (4H, m); 3,32 (2H, m); 3,41 (1H, m); 3,50 (4H, m); 3,54 (1H, m); 3,63 (1H, m); 3,70 (1H, m); 3,98 (1H, m); 4,89 (1H, m); 4,97 (1H, m); 6,61 (2H, d); 7,23 (5H, m); 7,42 (3H, m); 8,88 (2H, széles s).

$^{13}C$ -NMR-spektrum (DMSO): 155,7; 153,6; 153,0; 138,4; +129,1; +129,0; +128,1; +126,1; 123,2; +112,7; +75,2; +74,4; -72,5; -66,2; -56,9; +53,1; -48,8; -42,5; -40,8; -35,0; -32,2; +26,2; +20,0; +19,8.

### 6. példa:



A (203) számú vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a (198) számú vegyületből, azzal az eltéréssel, hogy itt bisz(4-nitro-fenil)-karbonát mono(N-Boc)-etilén-diamint reagáltatunk.

Az elemanalízis értékei a  $C_{28}H_{41}N_5O_7S \cdot 2CF_3COOH$  összegképletre:

Számított (%): C 46,89; H 5,29; N 8,54.

Talált (%): C 46,50; H 5,51; N 8,54.

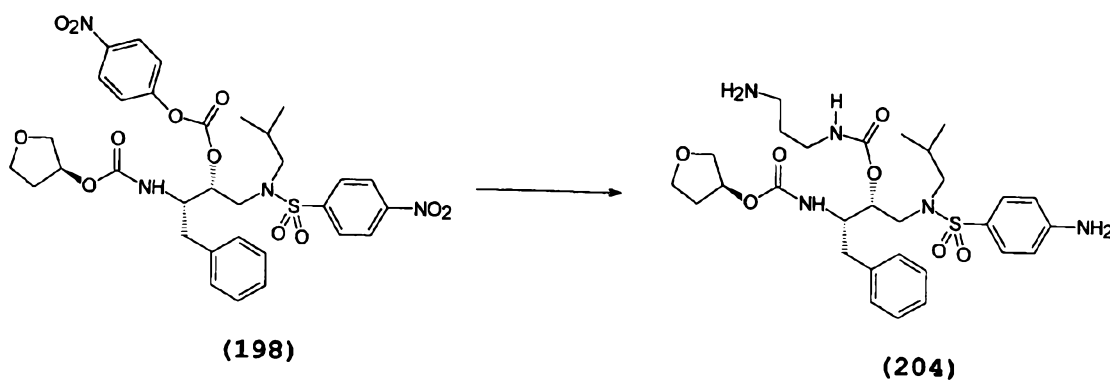
Tömegspektrum (LC/MS; ES+): 592 (M+1); 1 csúcs 4,32 percnél.

Nagynyomású-folyadékromatográfiás analízis (A): t = 14,69 perc.

$^1H$ -NMR-spektrum (DMSO- $d_6$ ): 0,77 (6H, d); 1,82 (2H, m); 2,06 (1H, m); 2,57 (2H, m); 2,82 (4H, m); 2,97 (1H, m); 3,30 (5H, m); 3,55 (1H, m); 3,65 (1H, m); 3,70 (1H, m); 3,95 (1H, m); 4,88 (1H, m); 4,95 (1H, m); 6,62 (2H, d); 7,20 (6H, m); 7,39 (3H, m); 7,78 (3H, széles s).

$^{13}C$ -NMR-spektrum (DMSO): 155,9; 152,9; 138,5; 129,2; 128,9; 128,1; 126,1; 122,9; 112,7; 74,7; 74,5; 72,6; 66,2; 57,2; 53,2; 49,4; 38,8; 37,94; 35,1; 32,1; 26,3; 20,0; 19,8.

### 7. példa:



A (204) számú vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a (198) számú vegyületből, azzal az eltéréssel, hogy itt bisz(4-nitro-fenil)-karbonát helyett 3-(Boc-amino)-propil-amint reagáltatunk.

Az elemanalízis értékei a  $C_{29}H_{43}N_5O_7S \cdot 1,6CF_3COOH$  összegképletre:

Számított (%): C 49,07; H 5,64; N 8,89.

Talált (%): C 48,95; H 6,00; N 8,92.

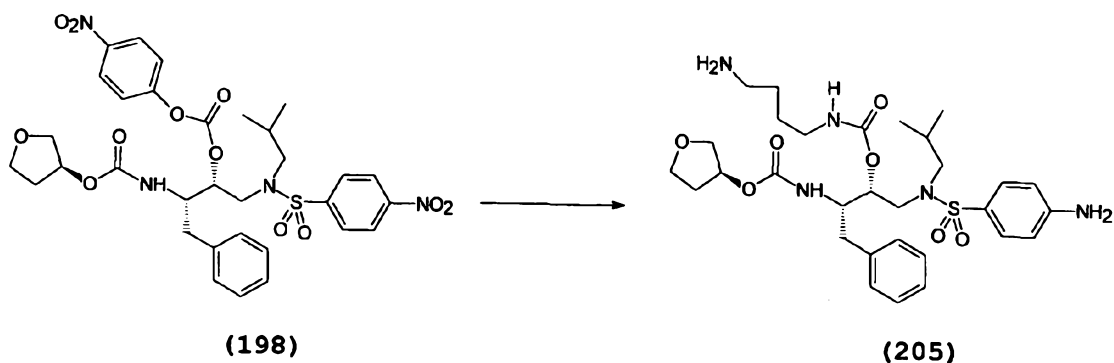
Tömegspektrum (LC/MS; ES+): 605 (M+1); 1 csúcs 4,27 percnél.

Nagynyomású-folyadékromatográfiás analízis (A): t = 14,72 perc.

$^1H$ -NMR-spektrum (DMSO- $d_6$ ): 0,78 (6H, dd); 1,64 (2H, m); 1,83 (2H, m); 2,03 (1H, m); 2,57 (1H, m); 2,78 (4H, m); 2,94 (1H, m); 3,03 (2H, m); 3,32 (2H, m); 3,58 (1H, m); 3,63 (1H, m); 3,73 (1H, m); 3,87 (1H, m); 4,84 (1H, m); 4,92 (1H, m); 6,61 (2H, d); 7,22 (6H, m); 7,36 (1H, d); 7,28 (2H, d); 7,76 (3H, ns).

$^{13}C$ -NMR-spektrum (DMSO): 155,8; 155,7; 138,5; +129,1; +129,0; +128,0; +126,1; 122,9; +112,7; +74,6; +74,3; -72,7; -66,2; -57,2; +53,2; -49,5; -37,4; -36,7; -35,5; -32,1; -27,6; +26,2; +20,0; +19,8.

### 8. példa:



A (205) számú vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a (198) számú vegyületből, azzal az eltéréssel, hogy itt bisz(4-nitro-fenil)-karbonát helyett 4-(Boc-amino)-butil-amint reagáltatunk.

Az elemanalízis értékei a  $C_{30}H_{45}N_5O_7S \cdot 2CF_3COOH$  összegképletre:

Számított (%): C 48,17; H 5,59; N 8,26.

Talált (%): C 48,02; H 5,96; N 8,24.

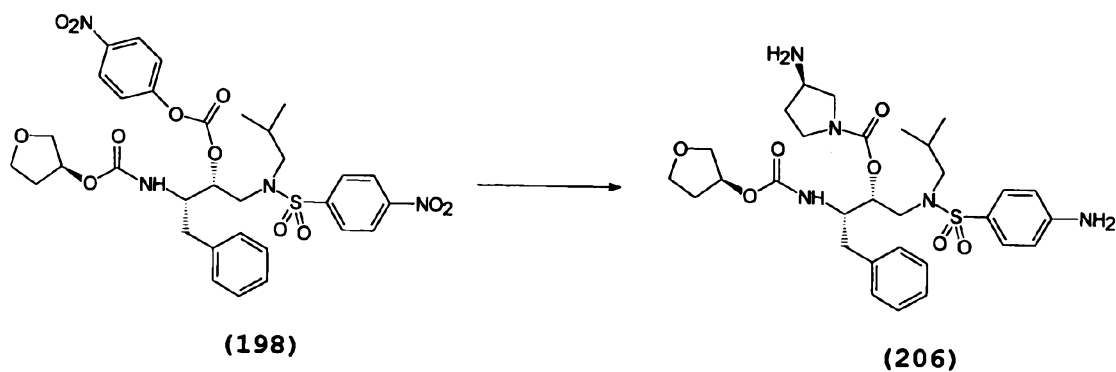
Tömegspektrum (LC/MS; ES<sup>+</sup>): 620 (M+1); 1 csúcs 4,36 percnél.

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízis (A): t = 14,93 perc.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,77 (6H, dd); 1,43 (4H, m); 1,82 (2H, m); 2,03 (1H, m); 2,77 (4H, m); 2,95 (3H, m); 3,31 (2H, m); 3,56 (1H, m); 3,63 (1H, m); 3,70 (1H, széles q); 3,82 (1H, m); 4,85 (1H, m); 4,92 (1H, m); 6,62 (2H, d); 7,2 (7H, m); 7,38 (2H, d); 7,72 (3H, széles s).

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum: 155,7; 152,9; +138,6; +129,1; +129,0; +128,0; +126,1; +123,0; +112,7; +74,4; +74,3; -72,7; -66,2; -57,2; +53,7; -49,7; -38,6; -38,5; -35,4; -32,1; -26,3; +26,2; -24,4; +20,1; +19,9.

**9. példa:**



A (206) számú vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a (198) számú vegyületből, azzal az eltéréssel, hogy itt bisz(4-nitro-fenil)-karbonát helyett (3R)-(+)-3-(Boc-amino)-pirrolidint reagáltatunk.

Az elemanalízis értékei a C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>7</sub>S·2CF<sub>3</sub>COOH összegképletre:

Számított (%): C 48,28; H 5,36; N 8,28.

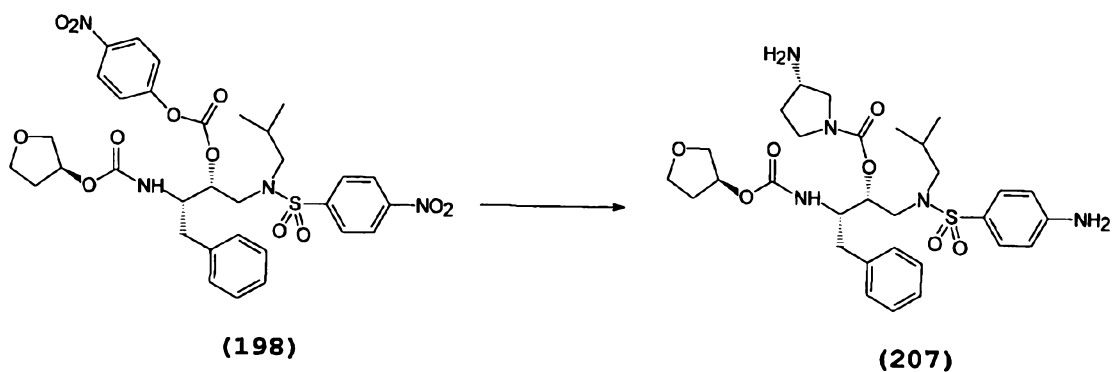
Talált (%): C 47,89; H 5,53; N 8,57.

Tömegspektrum (LC/MS; ES<sup>+</sup>): 618 (M+1); 1 csúcs 4,32 percnél.

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízis (A): t = 14,31 perc.

$^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektrum: bonyolult, rotamerek keverékéből adódóan egymást átfedő jelek.

**10. példa:**



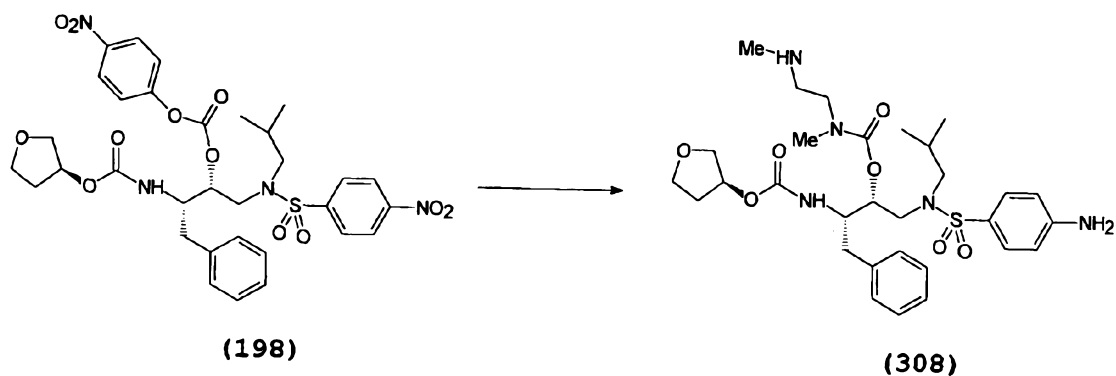
A (207) számú vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a (198) számú vegyületből, azzal az eltéréssel, hogy itt bisz(4-nitro-fenil)-karbonát helyett (3S)-(-)-3-(Boc-amino)-pirrolidint reagáltatunk.

Tömegspektrum (LC/MS; ES<sup>+</sup>): 618 (M+1); 1 csúcs 4,19 percnél.

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízis (A): t = 14,75 perc.

$^1\text{H}$ - és  $^{13}\text{C}$ -NMR-spektrum: bonyolult, rotamerek keverékéből adódóan egymást átfedő jelek.

**11. példa:**



A (308) számú vegyületet az 1. példában leírtak szerint állítjuk elő a (198) számú vegyületből, azzal az eltéréssel, hogy itt bisz(4-nitro-fenil)-karbonát helyett (3S)-(-)-3-(Boc-metilamino)-pirrolidint reagáltatunk.

lítjuk elő a (198) számú vegyületből, azzal az eltéréssel, hogy itt bisz(4-nitro-fenil)-karbonát helyett N,N'-dimetil-N-(trifenil-metil)-etilén-diamint reagáltatunk.

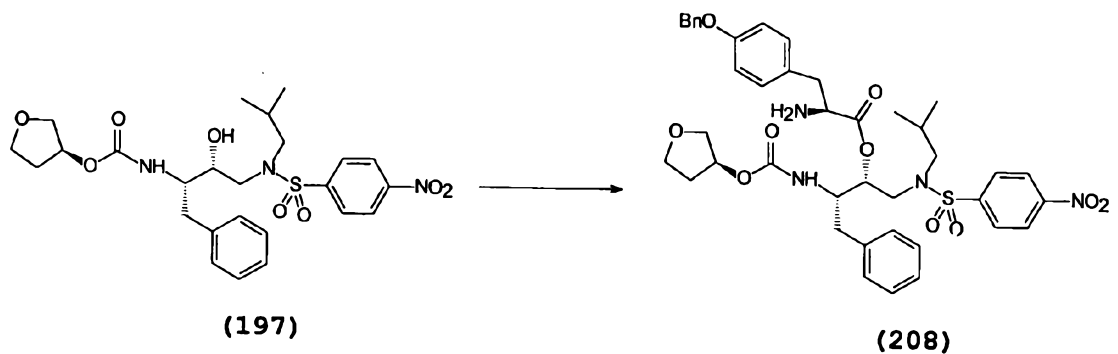
$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: 0,76 (6H, dd); 1,65 (2H, m); 1,95 (1H, m); 2,07 (1H, m); 2,7 (2H, m); 2,75 (3H, s); 2,95 (3H, m); 3,45 (2H, m); 3,7 (4H, m); 4,2 (2H, széles m); 5,05 (2H, széles d); 6,62 (2H, d); 7,2 (5H, m); 7,5 (2H, d).

Tömegspektrum (LC/MS): 1 csúcs, 620 (MH+).

## 12. példa:

### **Általános eljárások**

#### **a) Acilezés**



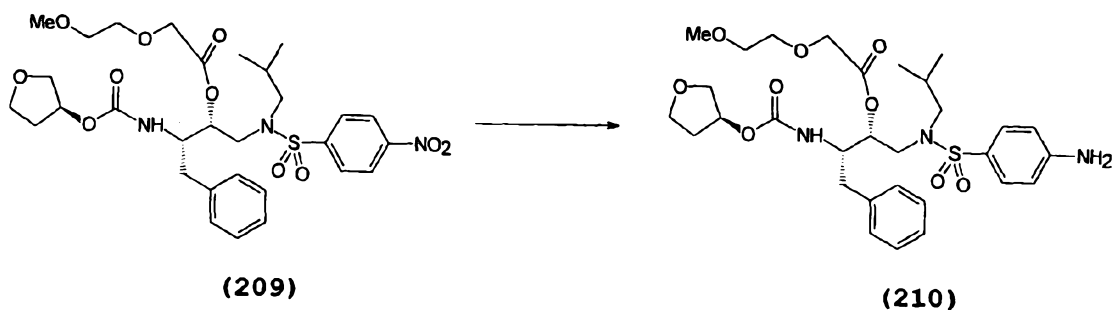
200 mg (0,37 mmol) (197) számú vegyületet feloldunk 5 ml metilén-dikloridban, majd sorjában beadagolunk 183 mg (0,41 mol) N-Cbz-O-benzil-L-tirozint, 231 mg (1,12 mmol) diciklohexil-karbodiimidet (DCC) és 29 mg (0,23 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridint (DMAP). A reakcióelegyet 24 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, azután a csapadékot kiszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a végterméket fordított fázisú  $\text{C}_{18}$  oszlopon preparatív nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással tisztítjuk. (Waters Delta Prep 3000 oszlop: YMC-Pack ODS AA

12S05-2520WT 250x20 mm I.D. S-5mm, 120Å) Az eluálást úgy végezzük, hogy a **B** oldószerkelet arányát 30 perc alatt 0%-ról 100%-ra növeljük (**B** oldószerkelet = 0,1% trifluor-ecetsav acetonitrilben; **A** oldószerkelet = 0,1% trifluor-ecetsav vízben), az áramlási sebesség 18 ml/perc, a detektálás 220 nm-nél történik. Analitikai oszlop: YMC-Pack ODS AA1 2S05-2520WT 250x4,6 mm I.D. S-5mm, 120Å. Az eluálást úgy végezzük, hogy a **B** oldószerkelet arányát 30 perc alatt 0%-ról 100%-ra növeljük (**B** oldószerkelet = 0,1% trifluor-ecetsav acetonitrilben; **A** oldószerkelet = 0,1% trifluor-ecetsav vízben), az áramlási sebesség 1,5 ml/perc, a detektálás 220 nm-nél történik.

A vizes fázist liofilizáljuk, így 59 mg GW431896X (U11484-72-10) terméket kapunk, a kitermelés 16,3%. Nagynyomású-folyadék-kromatográfiás retenciós idő: 11,71 perc; molekulatömeg: 966,04.

Tömegspektrum (LC/MS): 967 (MH+).

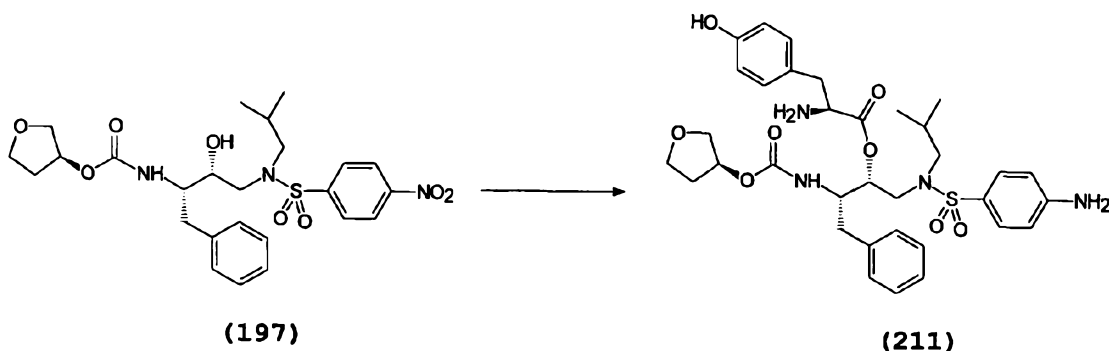
**b) A nitrocsoport redukciója**



170 mg (209) számú vegyület, 10 mg 10%-os csontszén-paládiumkatalizátor és 95%-os etanol elegyét egy szeptummal lezárt és keverőpálcával felszerelt szcintilációs küvettában hidrogéngázzal átöblítjük. A küvettát hidrogéngázzal töltött ballonhoz

csatlakoztatjuk, majd a szuszpenziót éjszakán át keverjük, így a kiindulási vegyület teljes mennyisége elreagál. Másnap a katalizátort kiszűrjük, és a nyersterméket RP C18 oszlopon (Prep Nova-Pack C186 um, 60 A) nagynyomású-folyadékkromatográfiás eljárással, gradienselúciót alkalmazva (a **B** oldószerkelet arányát 30 perc alatt 0%-ról 100%-ra növeljük) tisztítjuk. A megfelelő frakciót liofilizáljuk, így 50 mg fehér, vattaszerű anyagként kapjuk a kívánt terméket. A kitermelés 30,8%.

**13. példa:**



A (211) számú vegyületet a 12. példában megadott eljárásokat követve (acilezés és redukció) állítjuk elő.

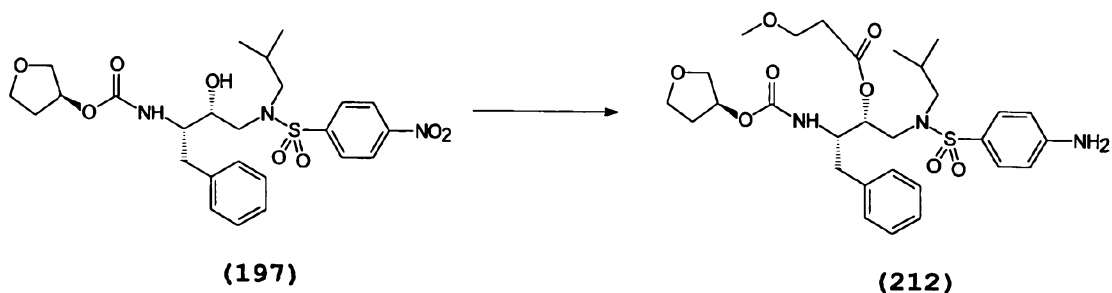
Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 669,2 (M+1).

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő (D): 8,06 perc.

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (DMSO): 168,9; 156,9; 155,7; 153,1; 138,1; 130,5; 129,2; 129,1; 128,1; 126,2; 124,7; 122,5; 112,8; 76,2; 74,5; 72,5; 66,1; 58,0; 53,6; 52,6; 49,2; 33,6; 32,1; 26,6; 25,3; 20,0.

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő (D): 11,71 perc.

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 967 (M+1).

**14. példa:**

A (212) számú vegyületet a 12. példában megadott eljárásokat követve állítjuk elő.

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő (D): 9,45 perc.

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 592,2 (M+1).

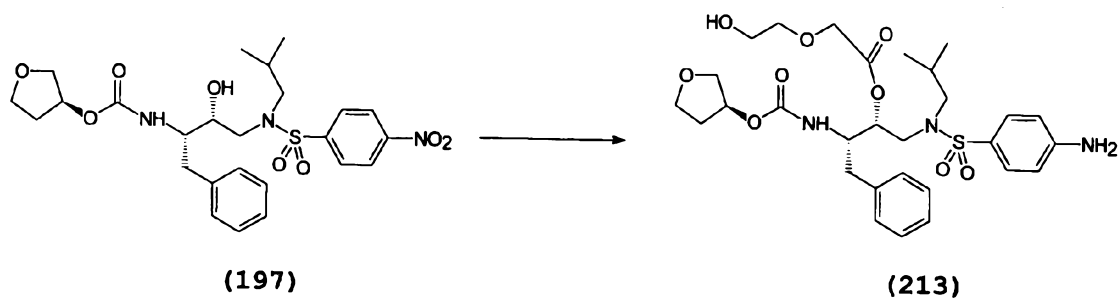
<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (DMSO): 171,5; 155,8; 148,9; 137,8; 129,5; 129,3; 128,5; 126,7; 115,2; 75,2; 73,8; 73,1; 68,3; 67,0; 58,7; 57,1; 53,3; 49,2; 35,4; 49,2; 35,4; 32,4; 26,7; 20,1; 19,8.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>, 399,42 KHz): 8,33 (2H, d, J = 8,8 Hz); 7,95 (2H, d, J = 8,8 Hz); 7,23 (5H, m); 5,22 (m, 2H); 5,08 (m, 1H); 4,08 (m, 1H); 3,80-3,45 (7H, m); 3,41 (3H, s); 2,98 (m, 3H); 2,66 (m, 1H); 2,57 (m, 2H); 2,10 (s, 1H); 1,93 (2H, m); 0,82 (3H, d); 0,78 (3H, d).

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 622 (M+1); 644 (M+Na).

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő (D): 10,29 perc.

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 171,3; 155,5; 149,9; 145,6; 136,9; 129,2; 128,6; 128,5; 126,8; 124,4; 76,7; 75,3; 73,2; 72,9; 68,2; 66,9; 58,7; 55,9; 53,1; 48,3; 35,3; 32,7; 26,3; 19,9; 19,8.

**15. példa:**

A (213) számú vegyületet a 12. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő (D): 9,21 perc.

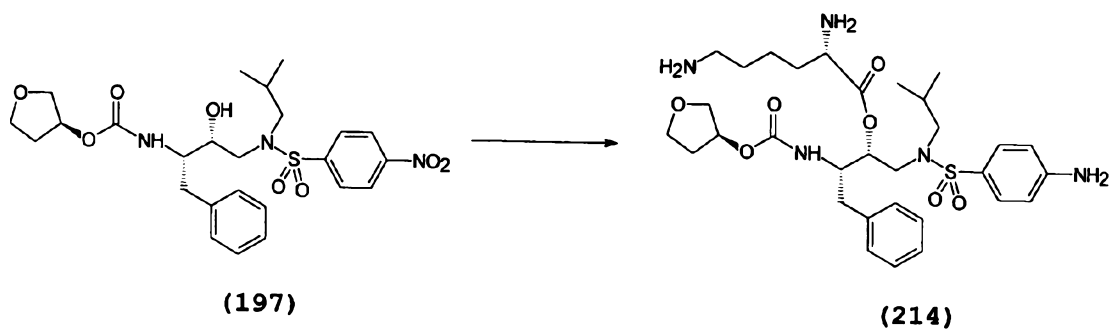
Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 622 (M+1).

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 170,54; 156,2; 148,6; 136,8; 129,4; 129,2; 128,6; 126,6; 115,7; 76,7; 74,6; 73,2; 71,8; 70,6; 68,2; 66,9; 58,9; 57,3; 53,8; 49,4; 36,2; 33,1; 26,8; 19,8; 19,5.

*Köztitermék:*

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő (D): 10,05 perc.

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 652 (M+1); 674 (M+Na).

**16. példa:**

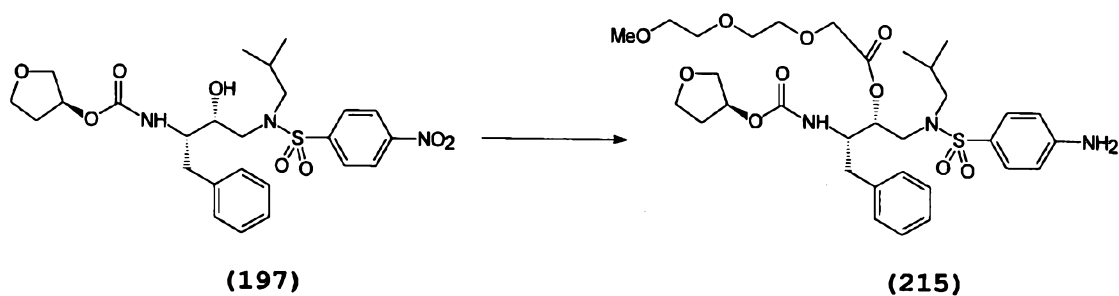
A (214) számú vegyületet a 12. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 634,4 (M+1).

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő (D): 7,17 perc.

$^{13}\text{C}$ -NMR-spektrum (DMSO): 169,3; 155,8; 153,1; 138,0; 129,1; 129,0; 128,1; 126,3; 122,6; 112,8; 94,3; 75,6; 74,6; 72,4; 66,1; 57,8; 52,7; 52,0; 49,3; 38,4; 34,7; 32,2; 29,1; 26,6; 21,4; 20,1; 20,0.

**17. példa:**



A (215) számú vegyületet a 12. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő (D): 9,12 perc.

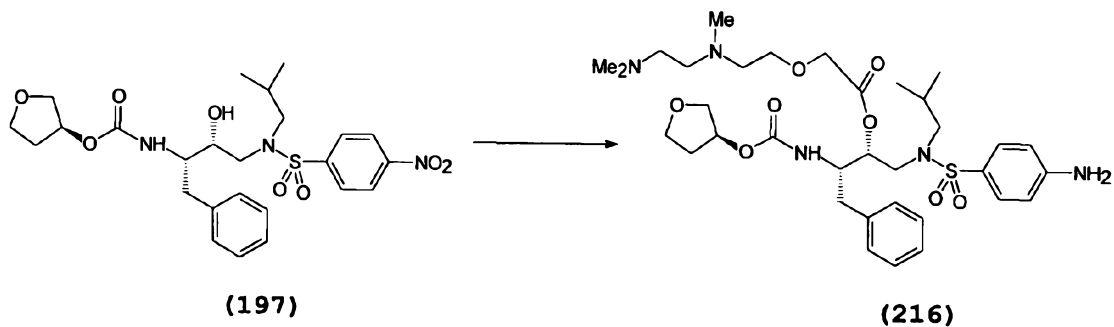
$^1\text{H}$ -NMR-spektrum (DMSO, minden jel széles): 7,38 (3H, széles m); 7,20 (5H, széles m); 6,62 (2H, széles m); 5,15 (1H, széles m); 4,92 (1H, széles m); 4,00 (3H, m); 3,7-3,0 (16H, m); 2,78 (2H, m); 2,57 (3H, m); 2,04 (m, 1H); 1,78 (m, 2H); 0,77 (6H, m).

$^{13}\text{C}$ -NMR-spektrum (DMSO): 170,6; 156,3; 153,7; 139,1; 129,8; 128,4; 126,7; 123,7; 113,3; 79,8; 79,2; 77,3; 76,1; 75,4; 75,2; 73,0; 71,9; 52,3; 51,8; 48,2; 46,7; 39,9; 38,7; 25,8; 22,6.

*Köztitermék:*

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő (D): 10,18 perc.

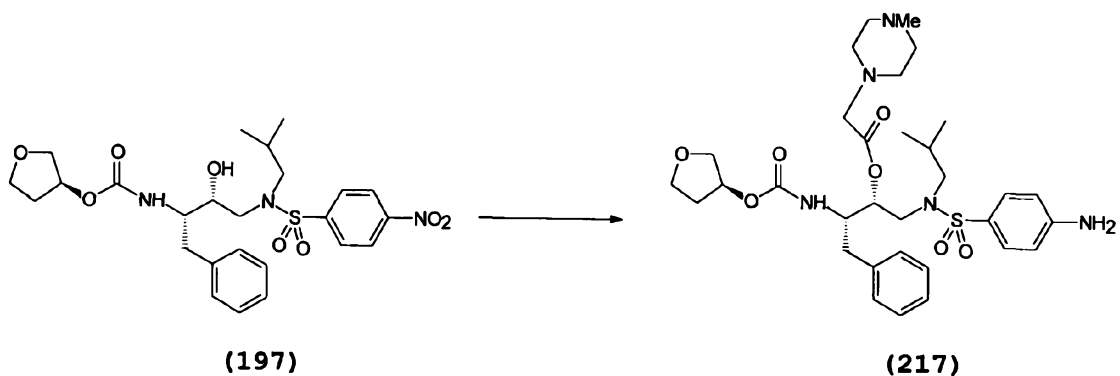
Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 696,3 (M+1).

**18. példa:**

A (216) számú vegyületet a 12. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum: 0,97 (6H, t); 1,95 (2H, m); 2,20 (1H, m); 2,9 (2H, m); 2,96 (6H, s); 3,00 (3H, s); 3,38 (1H, m); 3,42 (3H, m); 3,36 (1H, m); 3,6 (2H, m); 3,7 (6H, m); 3,98 (2H, m); 4,2 (2H, dd); 5,1 (1H, széles s); 5,4 (1H, m); 6,8 (2H, d); 7,4 (5H, m); 7,6 (2H, d).

Tömegspektrum (LC-MS): 1 csúcs, 692 (MH+).

**19. példa:**

A (217) számú vegyületet a 12. példában megadott eljárást követve állítjuk elő.

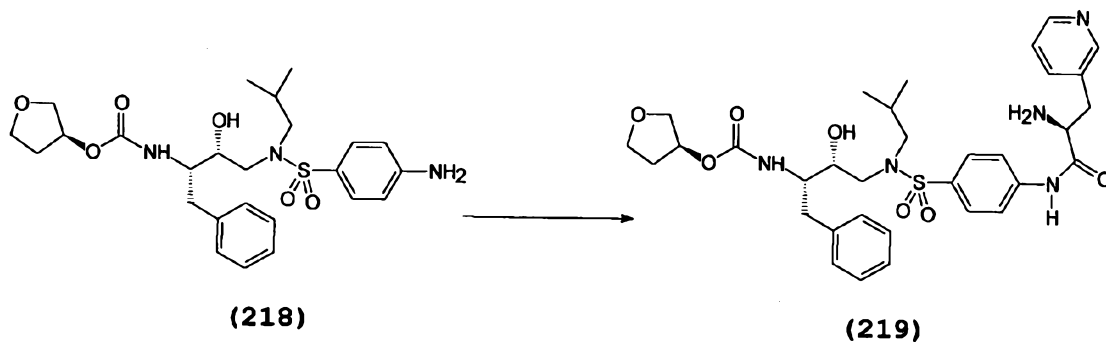
$^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,78 (6H, dd); 1,9 (2H, m); 2,1 (1H, m); 2,3 (3H, s); 2,9 (8H, m); 2,9 (2H, m); 3,15 (1H, m); 3,35 (1H,

m); 3,5 (1H, m); 3,75 (4H, m); 4,06 (2H, s); 4,15 (2H, m); 4,9 (1H, dd); 5,05 (1H, széles s); 5,2 (1H, széles s); 6,63 (2H, d); 7,2 (5H, m); 7,55 (2H, d); 8,0 (2H, m).

Tömegspektrum (ES): 676 (MH+).

### 20. példa:

#### **Általános eljárás N-acilezett vegyületek előállítására**



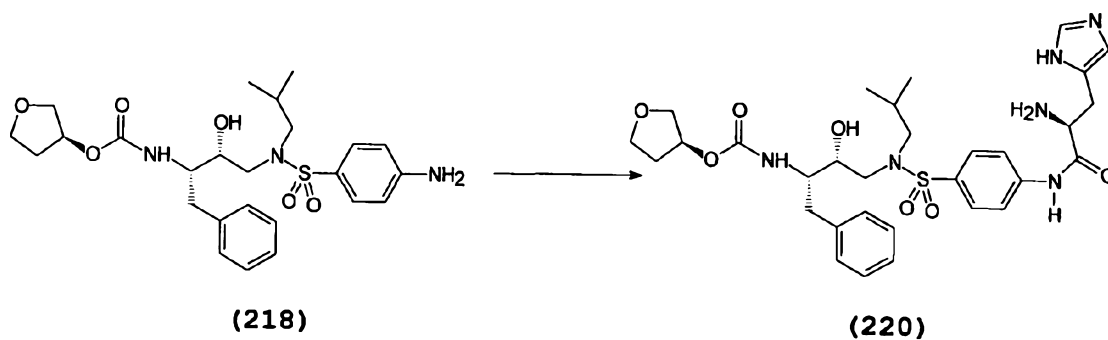
0,5 g (1 mmol) (3S)-(3-tetrahidrofuranil)-{ N-[ (1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-{ N-[ (4-amino-fenil)-szulfonil] -N-izobutil-amino) -propil]-karbamát}, 0,4 g (1,5 mmol) (S)-N-Boc-3-piridil-alanin, 0,29 g (1,5 mmol) 1-[ 3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid, 0,1 g 4-(dimetil-amino)-piridin és 10 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 25 °C-on 12 óra hosszáig keverjük, majd az illékony komponenseket vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot etil-acetát és 1 M sósav között megoszlatjuk, azután a szerves fázist 1 M nátrium-hidroxid-oldattal és telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, végül vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket 5 cm-es, szilikagéllal töltött oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, etil-acetát és hexán 1:1 arányú elegyével végezve az eluálást, így megkapjuk a kívánt N-acilezett vegyületet. A védő-

csoport lehasításához a terméket 50 ml trifluor-ecetsavval reagáltatjuk. A sav maradékát úgy távolítjuk el, hogy metanol hozzáadása után az elegyet szárazra pároljuk. Az így kapott prodrug-származék fehér hab, a tömege 0,2 g, a kitermelés 26%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (acetonitril- $\text{d}_3$ ): 0,95 (6H, dd); 2,0 (2H, m); 2,25 (1H, m); 2,8-3,1 (5H, m); 3,6-4,0 (7H, m); 4,25 (1H, m); 4,75 (1H, m); 5,18 (1H, m); 5,45 (1H, m); 7,0 (2H, d); 7,4 (5H, m); 7,75 (2H, d); 8,2 (1H, m); 8,8 (1H, d); 8,85 (1H, d); 9,15 (1H, s).

Tömegspektrum (LC/MS): 1 csúcs, 654 (MH+).

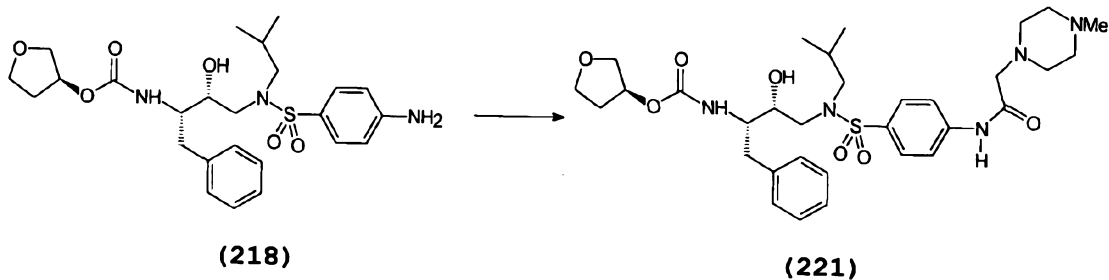
**21. példa:**



A (220) számú vegyületet a 20. példában megadott általános eljárást követve állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (acetonitril- $\text{d}_3$ /metanol- $\text{d}_4$ ): 0,95 (6H, t); 2,0 (2H, m); 2,2 (1H, m); 2,90 (1H, dd); 2,95 (2H, d); 3,12 (1H, dd); 3,4 (2H, m); 6 (1H, d); 3,8 (5H, m); 4,4 (2H, széles m); 6,82 (2H, d); 7,20 (1H, s); 7,4 (5H, m); 7,65 (2H, d); 8,0 (1H, s).

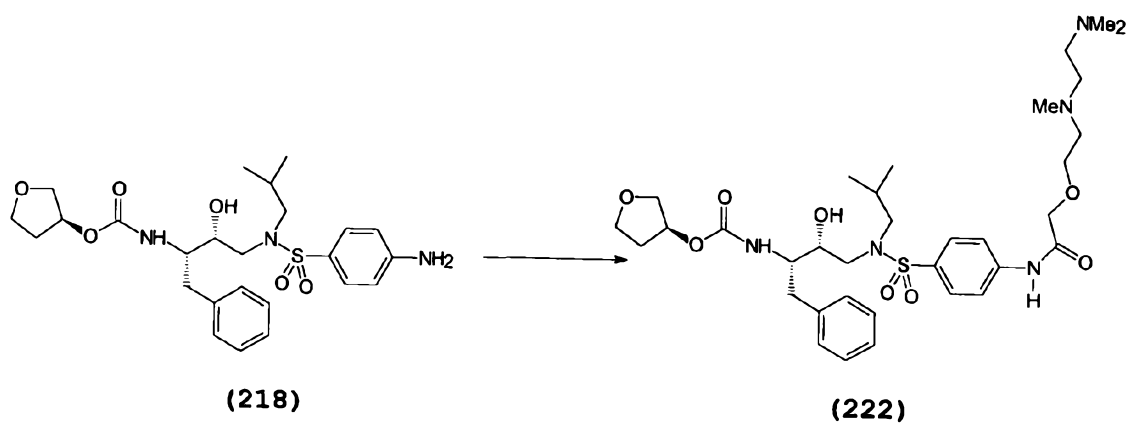
Tömegspektrum (LC/MS): 1 csúcs, 643 (MH+).

**22. példa:**

A (221) számú vegyületet a 20. példában megadott általános eljárást követve állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- $d_6$ ): 0,76 (6H, t); 1,80 (2H, m); 2,10 (1H, m); 3,7 (4H, m); 3,75 (3H, s); 3,2 (5H, m); 3,58 (2H, s); 3,7 (4H, m); 4,97 (1H, széles m); 5,18 (1H, széles s); 6,7 (2H, d); 7,22 (5H, m); 7,45 (2H, d).

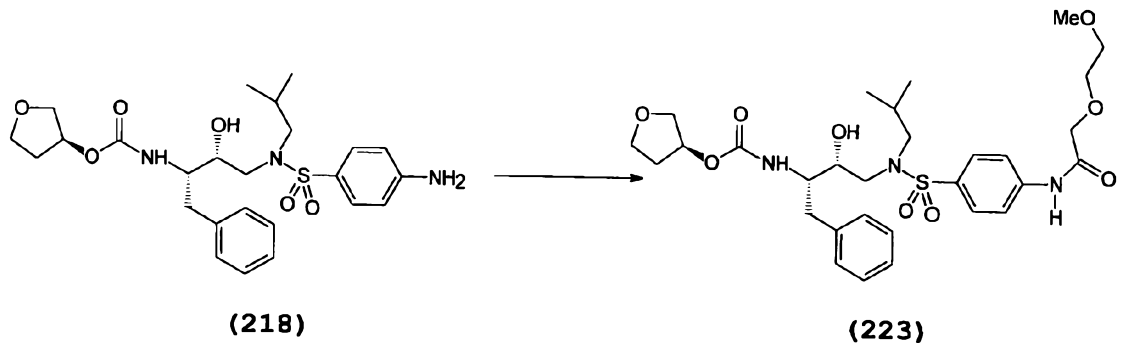
Tömegspektrum (LC/MS): 1 csúcs, 646 (MH+).

**23. példa:**

A (222) számú vegyületet a 20. példában megadott általános eljárást követve állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (acetonitril- $d_3$ ): 1,0 (6H, t); 2,0 (2H, m); 2,2 (1H, m); 3,00 (6H, s); 3,02 (3H, s); 3,1 (4H, m); 3,5 (3H, m); 3,8 (8H, m); 4,4 (2H, s); 5,15 (1H, széles s); 7,4 (5H, m); 7,97 (2H, d); 8,04 (2H, d).

Tömegspektrum (LC/MS): 1 csúcs, 692 (MH+).

**24. példa:**

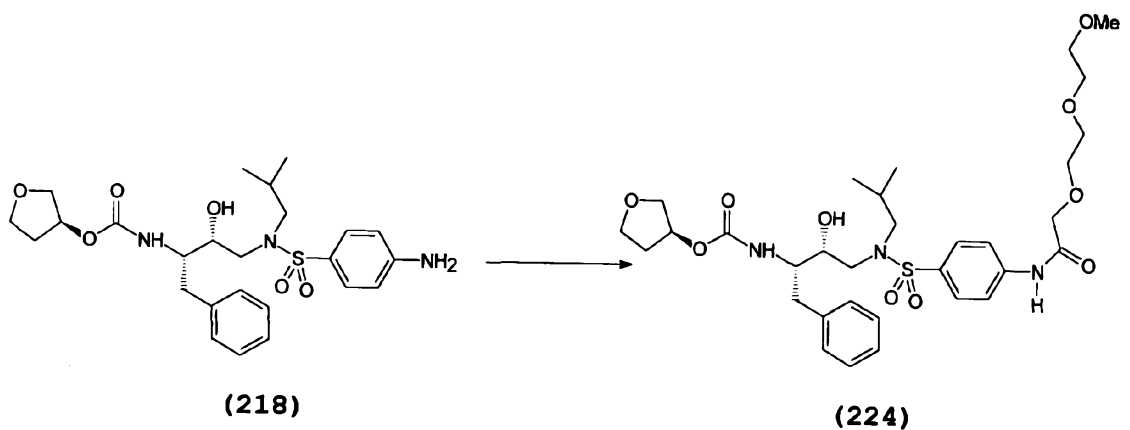
A (223) számú vegyületet a 20. példában megadott általános eljárást követve állítjuk elő.

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő (D): 9,22 perc.

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 622 (M+1).

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,76 (6H, dd); 1,0-1,8 (15H, m); 2,03 (1H, m); 2,58 (2H, m); 2,79 (2H, m); 3,11 (1H, m); 3,28 (3H, s); 3,3-3,5 (12H, m); 3,94 (1H, m); 4,08 (1H, m); 4,94 (1H, m); 5,14 (1H, m); 6,61 (2H, d); 7,22 (5H, m); 7,40 (3H, m).

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (DMSO): 169,7; 165,9; 152,9; 138,4; 129,2; 129,1; 128,1; 126,2; 123,1; 112,8; 74,4; 74,1; 72,5; 71,2; 69,8; 66,1; 58,1; 57,1; 52,9; 47,5; 33,4; 33,2; 26,3; 24,5; 18,9; 18,8.

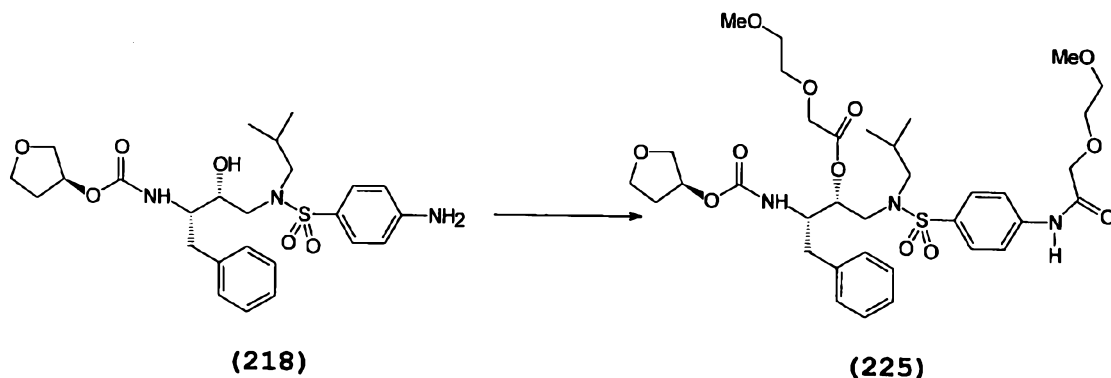
**25. példa:**

A (223) számú vegyületet a 20. példában megadott általános eljárást követve állítjuk elő.

**26. példa:**

***N,O-Diacilezett prodrug-származékok***

Az *N,O*-diacilezett vegyületeket a 20. példában megadott általános eljárást követve állítjuk elő, azonban itt a reagenseket a kiindulási vegyületre számítva ötszörös feleslegben vesszük.

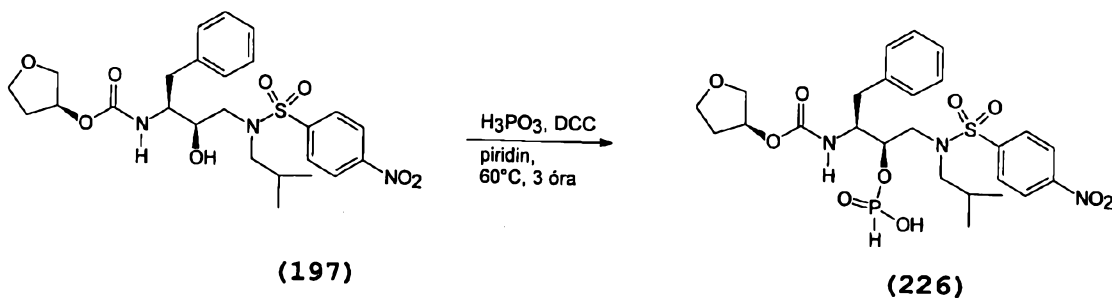


Nagynyomású-folyadék-kromatográfiás retenciós idő (D): 9,26 perc.

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 738 (M+1); 760 (M+Na).

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (DMSO): 170,2; 169,8; 156,4; 143,4; 138,8; 129,5; 128,8; 128,5; 126,8; 119,7; 74,9; 74,2; 73,7; 71,6; 70,7; 70,3; 68,0; 67,2; 59,3; 57,6; 53,8; 49,6; 35,7; 33,8; 27,1; 20,4.

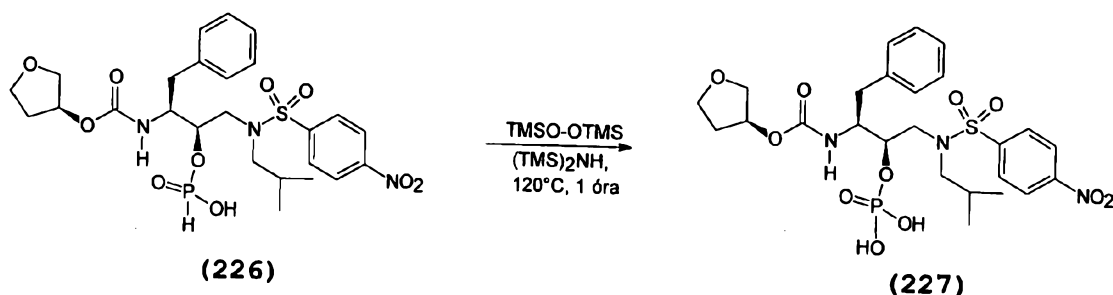
<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (DMSO): 10,1 (1H, s); 7,84 (d, 2H, J = 8,5 Hz); 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 2H); 7,40 (1H, d, J = 9,2 Hz); 7,22 (m, 5H); 5,14 (1H, m); 4,95 (1H, m); 4,1 (m, 8H); 3,7-3,3 (m, 13H); 3,28 (s, 3H); 3,26 (s, 3H); 2,86 (m, 2H); 2,73 (m, 1H); 2,59 (m, 1H); 2,04 (m, 1H); 1,83 (m, 2H); 0,78 (m, 6H).

**27. példa:**

2,93 g (5,47 mmol) (197) számú vegyület, 987 mg (12,03 mmol; 2,2 ekvivalens) foszforsav (Aldrich) és 20 ml piridin elegyéhez 2,37 g (11,49 mmol; 2,1 ekvivalens) 1,3-diciklohexil-karbodiimidet (Aldrich) adunk, azután a reakcióelegyet 60 °C-ra melegítjük, és ezen a hőmérsékleten tartjuk 3 óra hosszágig. A reakcióidő leteltével az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a párlási maradékhoz 200 ml 0,1 M vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot adunk, 1 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük az elegyet, majd megsűrjük. A szűrletet tömény sósavval 1,5-ös pH-ra savanyítjuk, és háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó 3,15 g nyers termék a (226) számú vegyület, a kitermelés 96%. Ezt a nyers terméket minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

Nagynyomású-folyadék-kromatográfiás retenciós idő: 8,91 perc (96%).

Tömegspektrum (AP+): 600,5 (M+1)

**28. példa:**

Hozzávetőleg 5,47 mmol (226) számú vegyületet felszuszpendálunk 18 ml hexametil-diszilazánban, majd a szuszpenziót 120 °C-on addig keverjük, amíg homogén elegyet kapunk. Ezután beadagolunk 2,24 g (2,71 ml; 12,58 mmol; 2,3 ekvivalens) bisz(trimetil-szilil)-peroxidot (Galest Inc.), további 1 óra hosszáig folytatjuk a kevertetést, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot 100 ml metanollal elkeverjük, az elegyet vákuumban bepároljuk, azután 100 ml 0,1 M vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal keverjük össze a maradékot, és a vizes keveréket tömény sósavval 1,5-ös pH-ra savanyítjuk, nátrium-kloriddal telítjük, végül háromszor 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyerstehermet, amely a kívánt (227) számú vegyület, és a tömege 2,98 g (88%), minden további tisztítás nélkül felhasználjuk a következő reakciólépéshez.

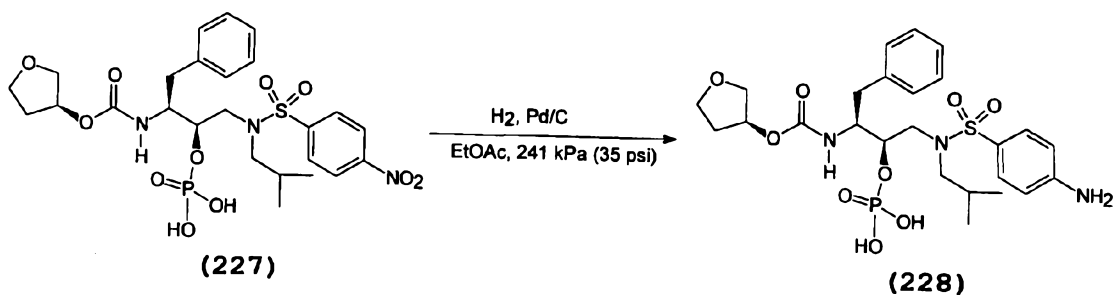
Nagynyomású-folyadékromatográfiás retenciós idő: 9,28 perc (90%).

Tömegspektrum (AP+): 616,5 (M+1).

Egy másik eljárást követve, a (227) számú vegyületet közvetlenül is előállíthatjuk a (197) számú vegyületből. Ebben az esetben a (197) számú vegyületet feloldjuk 300 ml piridinben, majd az oldatot vákuumban, 50-55 °C-on mintegy 150 ml térfogatra betöményítjük. Az oldatot ezután nitrogéngáz alatt 5 °C-ra hűtjük, 2 perc alatt beadagolunk 6,5 ml (1,24 ekvivalens) foszfortriklorid-oxidot, majd eltávolítjuk a hűtőfürdőt, és a reakcióelegyet 2,5 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük. Az oldatot ezután ismét 5 °C-ra hűtjük, és 30 perc alatt hozzáadunk 300 ml

vizet. A vizes keveréket kétszer 150 ml 4-metil-2-pentanonnal (MIBK) extraháljuk, utána az egyesített szerves oldószeres extraktumot kétszer 250 ml 2 M sósavval mossuk, majd a savas mosófolyadékot egyesítjük és 60 ml 4-metil-2-pentanonnal visszaextraháljuk. A 4-metil-2-pentanonos oldathoz 150 ml 2 M sósavat adunk, és a kétfázisú elegyet 2 órán át, 50 °C-on erőteljesen keverjük. A reakcióidő leteltével az elegyet 20 °C-ra hűtjük, a két fázist elválasztjuk, és a szerves fázist 150 ml telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, végül 40 °C-on vákuumban bepároljuk. Az így kapott 31 g halványsárga hab a (227) számú vegyület, a kitermelés 90%.

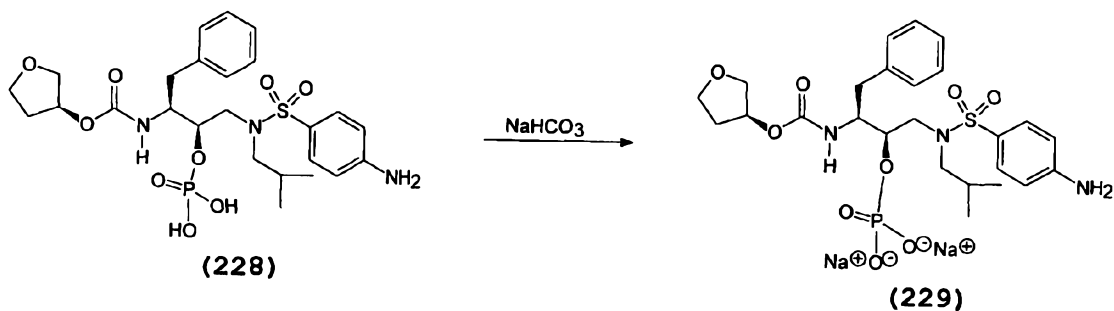
**29. példa:**



2,98 g (4,84 mmol) (227) számú vegyület 50 ml etil-acetáttal készített oldatához 300 mg 10%-os csontszenes palládiumkatalizátort (Aldrich) adunk, majd az elegyet 2,4 bar nyomású hidrogéngáz atmoszférában, egy Parr-féle készülékben 15 órán át rázatjuk. A reagáltatás végeztével a katalizátort kiszűrjük, és az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. Az így kapott termék a kívánt (228) számú vegyület, a tömege 2,66 g, a kitermelés 94%.

Nagynyomású-folyadékromatográfiás retenciós idő: 7,23 perc (92%).

Tömegspektrum (ES+): 586,3 (M+1).

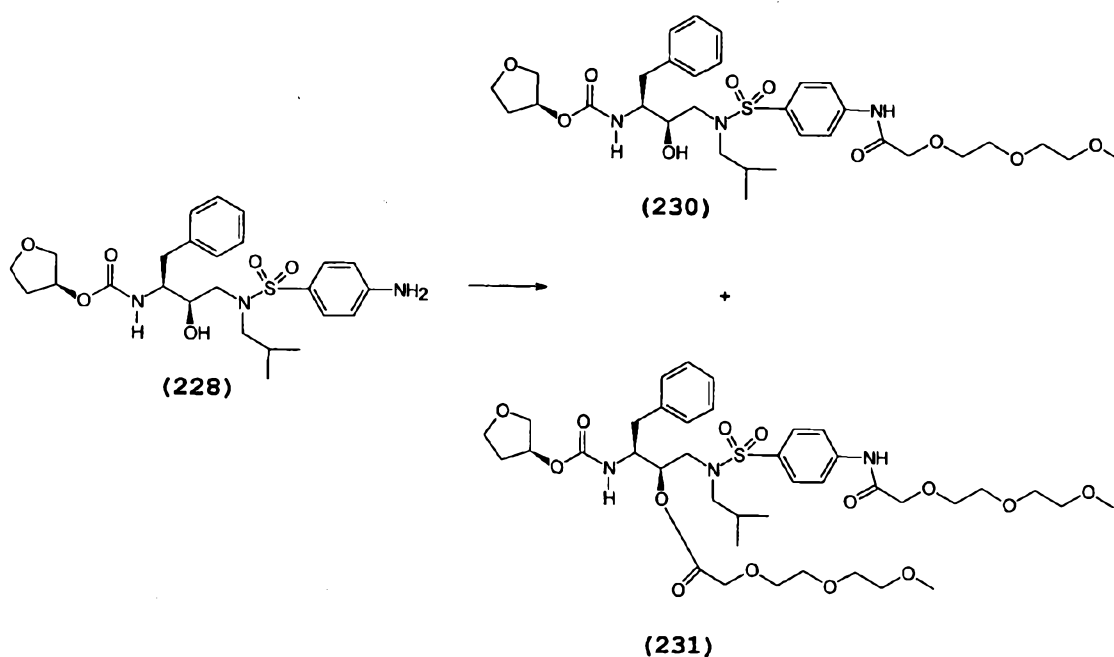
**30. példa:**

2,66 g (4,54 mmol) szilárd (228) számú vegyülethez 10 ml (1,14 g; 13,63 mmol; 3,0 ekvivalens) vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldatot (Baker) adunk, majd az elegyet felvisszük egy gyantával (MCI-gél, CHP-20; Mitsubishi Kasei Corp.) töltött oszlopra. Az oszlopon desztillált vizet engedünk át, amíg az eluátumot semlegesnek nem találjuk, azután a terméket 1% acetónitrilt tartalmazó vízzel eluáljuk. A megfelelő frakciókat összeöntjük és liofilizáljuk, aminek eredményeképpen 918 mg tiszta dinátriumsót [(229) számú vegyület] kapunk.

Egy másik eljárás szerint 7 g (228) számú vegyületet melegítéssel feloldunk 100 ml etil-acetátban, és az oldatot kétszer egymás után 100-100 ml 250 mM vizes trietil-ammónium-hidrogén-karbonát-oldattal (TEABC) extraháljuk. A vizes extraktumokat összeöntjük, 1500 ml vízzel meghígítjuk, majd felvisszük egy 300 ml térfogatú, DEAE-52 gyantával (Whatman) töltött és előzőleg 50 mM trietil-ammónium-hidrogén-karbonát-oldattal egyensúlyba hozott oszlopra. Az oszlopot 8000 ml 50 mM trietil-ammónium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk, azután a trietil-ammónium-sót 2000 ml 250 mM trietil-ammónium-hidrogén-karbonát-oldattal eluáljuk. Az eluátumot vákuumban 100 ml-re betöményítjük, majd liofilizáljuk, aminek eredményeképpen megkapjuk az 1,5 ekvivalens trietil-amint

tartalmazó trietil-ammónium-sót. A só, amelynek a tömege 5,8 g, feloldjuk 200 ml vízben, 300 ml 1 M sósavat adunk hozzá, azután a vizes elegyet háromszor 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk és vákuumban bepároljuk, amikor is 4 g szabad sav marad vissza. 2 g szabad savat feloldunk 50 ml acetonitrilben, hozzáadjuk 573 mg nátrium-hidrogén-karbonát 200 ml vízzel készített oldatát, majd az elegyet liofilizáljuk, így 2,1 g dinátriumsót [(229) számú vegyület] kapunk.

**31. példa:**



1,2 g (3,15 mmol) O-(7-aza-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-[hexafluoro-foszfát]-ot (HATU), 0,2 g (1,47 mmol) 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) és 0,4 g (4,0 mmol) N-metil-morfolint (NMM) feloldunk 10 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban, majd az oldathoz 0,53 g (3,0 mmol) 2-[2-(2-metoxi-

-etoxi)-etoxil]-ecetsavat adunk. Az elegyet 30 percig szobahőmérsékleten keverjük, utána egyetlen adagban hozzáadunk 0,5 g (1 mmol) (3S)-(3-tetrahidrofuranil)-(N-[(1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(N-[(4-amino-fenil)-szulfonil]-N-izobutil-amino)-propil]-karbamát)-ot. Ezt követően a reakcióelegyet 1 óra hosszat 20 °C-on és további 12 órán át 50 °C-on keverjük, majd visszahűtjük 20 °C-ra, 50 ml dietil-étert adunk hozzá, azután az oldatot vízzel háromszor összerázzuk. A vizes fázist dietil-éterrel visszaextraháljuk, és az egyesített szerves oldószeres extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, aminek eredményeképpen 102 mg (15%) N-monoacilezett és 262 mg (32%) N,O-diacilezett terméket kapunk.

**N-Monoacilezett vegyület (230):**

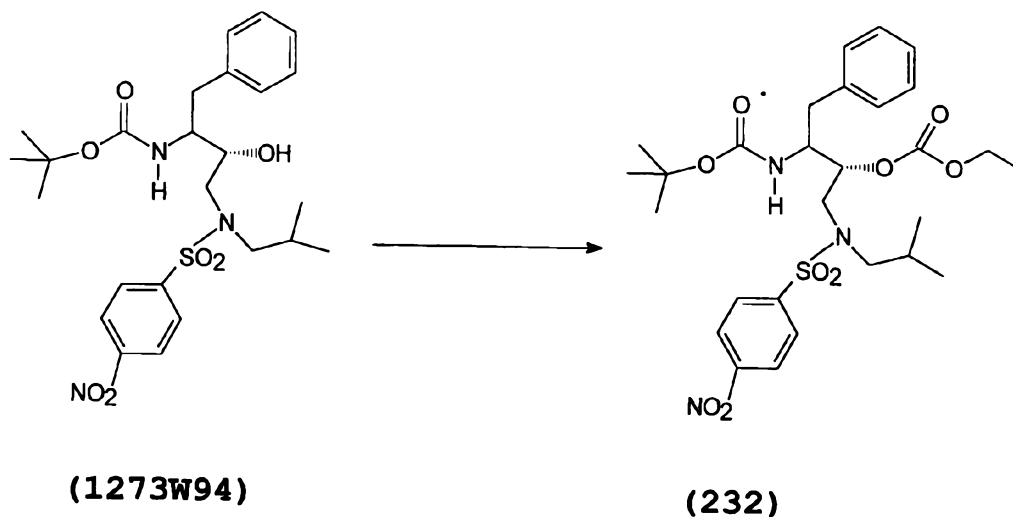
<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,85 (dd, 6H); 1,85 (m, 2H); 2,08 (m, 1H); 2,8-3,1 (m, 7H); 3,33 (s, 3H); 3,55 (m, 3H); 3,70-3,90 (m, 8H); 4,1 (s, 2H); 5,0 (d, 1H); 5,08 (széles s, 1H); 7,2 (m, 5H); 7,70 (d, 2H); 7,80 (d, 2H); 9,09 (s, 1H).

Tömegspektrum (FAB+): 666 (M+1).

**N,O-Diacilezett vegyület (231):**

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,77 (m, 6H); 1,81 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 2,05 (m, 1H); 2,6-3,0 (m, 6H); 3,2 (m, 1H); 3,332 (s, 3H); 3,338 (s, 3H); 3,5-3,8 (m, 18H); 4,1 (s, 2H); 4,14 (s, 2H); 4,17 (m, 1H); 5,05 (m, 2H); 5,25 (széles s, 1H); 7,2 (m, 5H); 7,69 (d, 2H); 7,78 (d, 2H); 9,06 (s, 1H).

Tömegspektrum (FAB+): 826 (M+1); 848 (M+Na).

**32. példa:**

0,521 g (1 mmol) (1273W94) jelű vegyületet feloldunk 5 ml tet-rahidrofuranban, az oldatot nitrogéngáz alatt lehűtjük  $-78^{\circ}\text{C}$ -ra, és beadagolunk 1,56 ml (2,5 mmol) 1,6 M hexános butillítium-oldatot. 20 perc elteltével kétszer 105  $\mu\text{l}$  (1,1 mmol) etil-(klór-karbamát)-ot adunk az elegyhez, az első adagot  $-78^{\circ}\text{C}$ -on, a másodikat szobahőmérsékleten. Ezt követően további 4 óra hosszáig keverjük a reakcióelegyet, majd vízzel megbontjuk, és a szerves fázist bepároljuk. A nyerstermék egy részét kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, aminek eredményeképpen 0,131 g terméket ( $R_f = 0,69$ ; etil-acetát:hexán = 1:2) kapunk.

Az elemanalízis értékei a  $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S} \cdot 2,2\text{CF}_3\text{COOH}$  összegképletre:

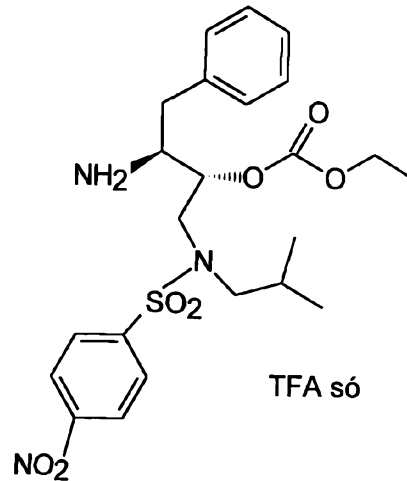
Számított (%): C 46,06; H 4,97; N 5,88.

Talált (%): C 45,90; H 4,97; N 5,88.

Tömegspektrum (LC/MS; ES<sup>+</sup>): 594 (M+1); 1 csúcs 6,96 percnél.

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás analízis (A):  $t = 24,57$  perc.

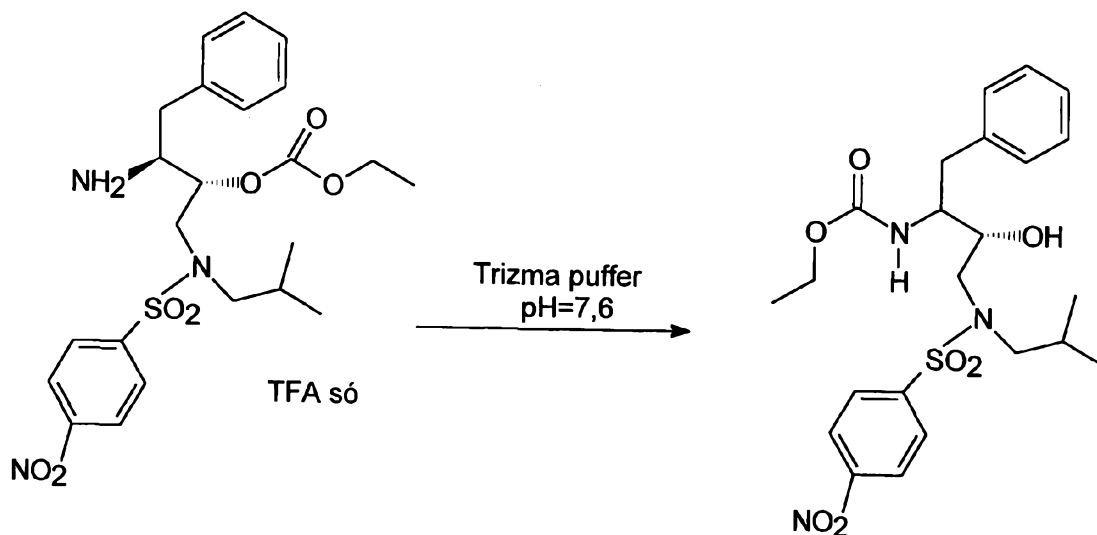
$^{13}\text{C}$ -NMR-spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 155,8; 154,4; 149,9; 145,7; 136,8; +129,2; +128,7; +126,8; +124,2; 80,1; +76,9; -64,3; -56,2; -52,5; -48,7; -36,2; +28,1; +26,4; +20,0; +19,8; +14,3.

**33. példa:****(233)**

0,131 g fenti etil-karbonátot feloldunk 4 ml metilén-dikloridban, az oldathoz 4 ml trifluor-ecetsavat adunk, majd 45 percnyi szobahőmérsékleten folytatott reagáltatás után az elegyet bepároljuk, így megkapjuk a (233) számú vegyületet.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (DMSO): 8,37 (2H, d, J = 7,2 Hz); 8,15 (2H, m); 8,00 (2H, d, J = 7,0 Hz); 7,37 (5H, m); 5,04 (1H, d, J = 6,9 Hz); 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz); 3,82 (1H, m); 3,35 (2H, m); 2,95 (4H, m); 1,82 (1H, m); 1,20 (3H, t, J = 7,0 Hz); 0,72 (egymást átfedő dublettek, 6H, J = 6,2 Hz).

Tömegspektrum (LC/MS; ES<sup>+</sup>): 497,3 (M+1); 1 csúcs 4,76 percnél.

**34. példa:****O,N-Acilverés****(233)****(234)**

Az elemanalízis értékei a  $C_{23}H_{33}N_5O_5S \cdot 0,8CF_3COOH$  összegképletre:

Számított (%): C 53,26; H 6,14; N 7,57.

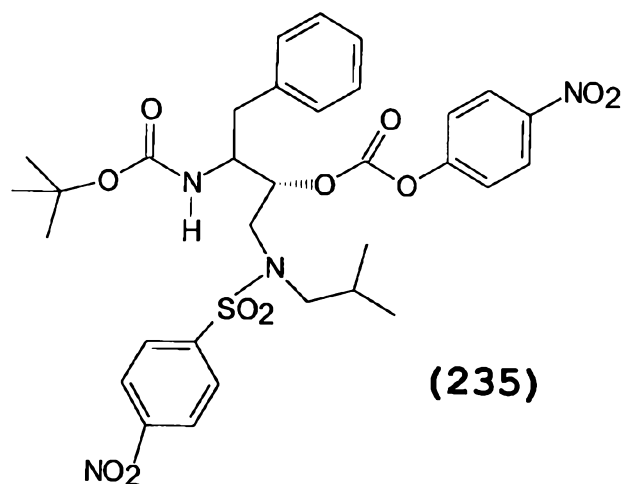
Talált (%): C 53,22; H 6,14; N 7,57.

Tömegspektrum (LC/MS; ES<sup>+</sup>): 594 (M+1); 1 csúcs 6,96 percnél.

Nagynyomású-folyadékromatográfiás analízis (A): t = 24,57 perc.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (DMSO): 8,34 (2H, d, J = 8,7 Hz); 8,02 (2H, d, J = 8,0 Hz); 7,19 (5H, m); 6,98 (1H, d, J = 7,2 Hz); 5,00 (1H, m); 3,83 (2H, q); 3,50 (2H, m); 3,06 (m, 2H); 2,96 (2H, m); 2,43 (1H, m); 1,97 (1H, m); 1,02 (3H, t); 0,84 (3H, d); 0,82 (3H, d).

<sup>13</sup>C-NMR-spektrum (DMSO): 156,2; 150,1; 145,7; 140,0; +129,7; +129,2; +128,5; +126,3; +125,0; 71,8; -60,0; +56,2; -56,0; -51,8; -36,0; +26,3; +20,3; +20,1; +14,6.

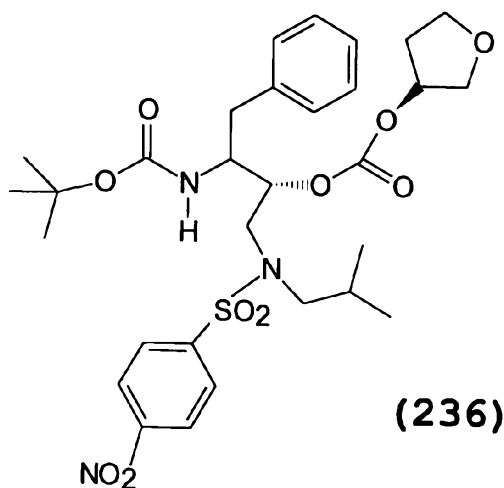
**35. példa:**

A (235) számú vegyületet az első példában megadott eljárást követve állítjuk elő, a kitermelés 15,2%. A termék vékonyréteg-kromatográfiás  $R_f$ -értéke: 0,54 (B).

Nagynyomású-folyadékkromatográfiás retenciós idő (A): 25,2 perc.

Tömegspektrum (ES+): 687,3 (M+1).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,34 (egymást átfedő d+d, 4H); 7,97 (d, 2H,  $J = 8,9$  Hz); 7,35 (7H, m); 5,09 (1H, m); 4,56 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz); 4,20 (1H, m); 3,54 (1H, m); 3,00 (3H, m); 2,82 (1H, m); 1,84 (1H, m); 1,37 (9H, s); 0,84 (3H, d); 0,82 (3H, d).

**36. példa:**

150 mg (235) számú vegyületet feloldunk 3 ml vízmentes dioxánban, majd az oldathoz 0,35 ml (S)-(+)-3-hidroxi-tetrahidrofuránt és 0,14 ml trietil-amint adunk. A reakcióelegyet nitrogéngáz atmoszférában, visszafolyató hűtő alatt gyengén forraljuk 2 napon át, így az átalakulás a (236) számú vegyületté kvantitatív. Az oldószer elpárologtatása után a nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk (B).

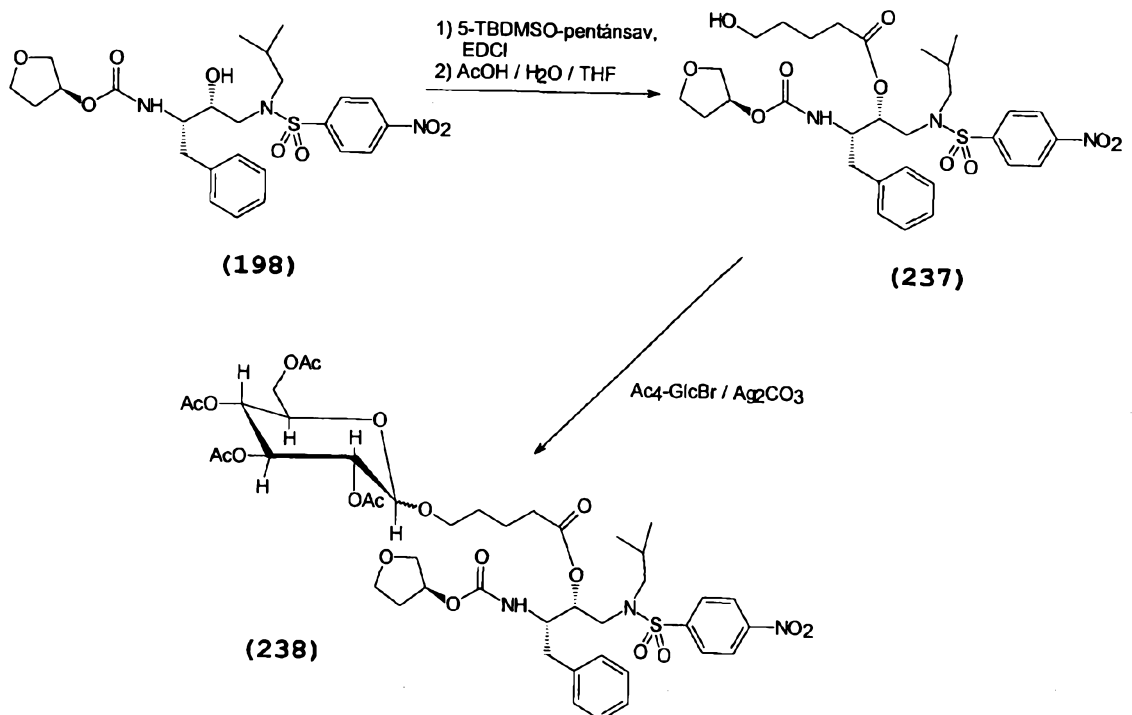
Nagynyomású-folyadék-kromatográfiás retenciós idő (A): 22,98 perc.

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 636,2 (M+1).

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 8,29 (2H, d); 7,91 (2H, d); 7,22 (5H, m); 5,13 (1H, m); 4,96 (1H, m); 4,52 (1H, d); 4,02 (1H, m); 3,84 (2H, m); 3,44 (1H, m); 3,36 (1H, m); 3,10 (3H, m, átfedés); 2,88 (2H, m); 2,64 (1H, m); 2,14 (1H, m); 2,05 (1H, m); 1,84 (1H, m); 1,27 (9H, s); 0,78 (6H, két egymást átfedő d).

### 37. példa:

#### **Szénhidrát típusú prodrug-származékok**



0,54 g (1 mmol) (3S)-(3-tetrahidrofuranil)-{N-[ (1S,2R)-1-benzil-2-hidroxi-3-(N-[ (4-amino-fenil)-szulfonil]-N-izobutil-amino)-propil]-karbamát}, 0,46 g (2 mmol) 5-[(terc-butyl)-dimetil-szilil]-oxi)-valeriánsav, 0,346 g (1,8 mmol) 1-[3-(dimetil-amino)-propil]-3-etil-karbodiimid-hidroklorid (EDCI), 0,556 ml (4 mmol) trietil-amin és 10 ml N,N-dimetil-formamid elegyét előbb 24 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd 3-3 mmol sav, EDCI és trietil-amin hozzáadása után további 96 órán át folytatjuk a kevertetést. Ezt követően egy harmadik adagot adunk a fenti reagensekből (3-3 mmol sav, EDCI és trietil-amin) a reakcióelegyhez, így újabb 72 órányi kevertetés után a reakció teljessé válik. Ezután a reakcióelegyet etil-acetáttal meghígítjuk, 1 M sósavval, telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal és vízzel összerázzuk, majd a szerves fázist vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, 30% etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószer-eleggyel eluálva az oszlopot, így viaszos, szilárd anyagként kapjuk a kívánt terméket, a tömege 500 mg.

Tömegspektrum (LCMS): 1 csúcs, 772,5 (M+Na).

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,01 (6H, s); 0,78 (6H, dd); 0,95 (9H, s); 1,4-1,8 (6H, m); 1,9 (2H, m); 2,05 (1H, m); 2,3 (2H, m); 2,65 (1H, m); 2,95 (2H, m); 3,22 (1H, m); 3,4 (1H, m); 3,6 (2H, m); 3,75 (3H, m); 4,8 (1H, d); 5,1 (1H, széles s); 5,2 (1H, széles s); 7,2 (5H, m); 7,95 (2H, d); 8,36 (2H, d).

450 mg (238) számú vegyületet feloldunk 30 ml tetrahidrofuranban, majd az oldathoz 20 ml vizet és 50 ml ecetsavat adunk. Az elegyet 2 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, utána be-

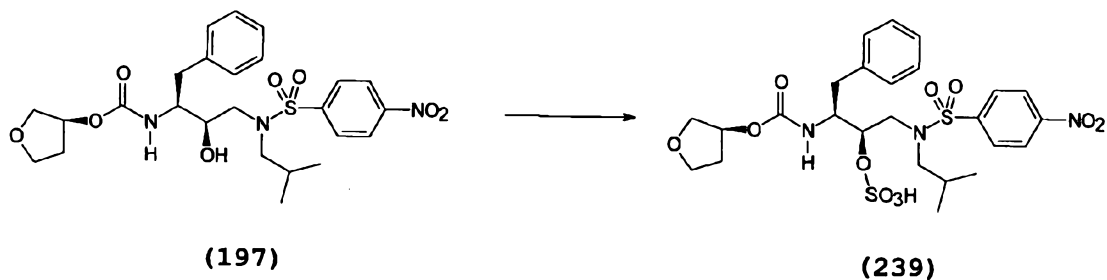
pároljuk, és a párlási maradékot hexánnal eldörzsöljük. Az így kapott 290 mg fehér, szilárd anyag a kívánt alkohol.

0,15 g (0,24 mmol), a fent leírtak szerint előállított alkohol, 0,205 g (0,5 mmol) tetraacetyl-glükózil-bromid, 0,191 g (0,7 mmol) ezüst-karbonát és 3 ml metilén-diklorid elegyét 6 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük. Ezt követően további 150 mg glükózil-bromidot és 150 ml ezüst-karbonátot adunk az elegyhez, és éjszakán át folytatjuk a kevertetést. Másnap a reakcióelegyet szilikagélből készített szűrőágyra visszük, és a szilikagélt 30% etil-acetátot és hexánt tartalmazó oldószerkeleggyel eluáljuk. Az így kapott 200 mg fehér hab a kívánt szénhidrát típusú prodrug védett formája.

Tömegspektrum (LCMS): 1 csúcs, 966 (M+H).

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,78 (6H, dd); 1,9 (2H, m); 2,00 (3H, s); 2,02 (3H, s); 2,05 (3H, s); 2,06 (3H, s); 2,1 (2H, m); 2,3 (2H, m); 2,7 (1H, m); 2,94 (3H, széles d); 3,35 (2H, m); 3,45 (2H, m); 3,8 (5H, m); 4,1 (3H, m); 4,5 (1H, d); 4,9 (1H, széles s); 4,95 (1H, t); 5,08 (4H, m); 2H, d); 8,35 (2H, d).

**38. példa:**

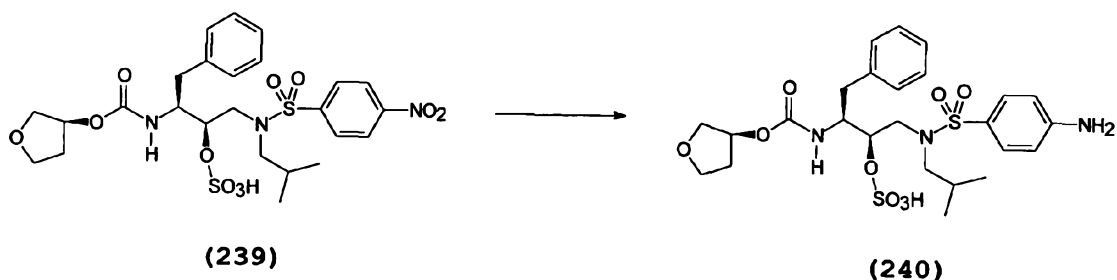


1 g (1,87 mmol) (197) számú vegyületet feloldunk 25 ml vízmentes tetrahidrofuránban, majd keverés közben 1,5 g (9,4 mmol) kén-trioxid-piridin komplexet adunk az oldathoz. A reakcióele-

gyet 12 órán át 20 °C-on keverjük, utána megsűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot felvisszük egy szilikagéllal töltött oszlopra, és az oszlopot előbb tiszta etil-acetáttal, azután etil-acetát és etanol 4:1 arányú elegyével eluáljuk. Az így kapott 471 mg színtelen hab a (239) számú vegyület, a kitermelés 47%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,80 (m, 6H); 1,8-2,1 (m, 3H); 4,15 (széles s, 1H); 4,8 (t, 1H); 5,04 (széles s, 1H).

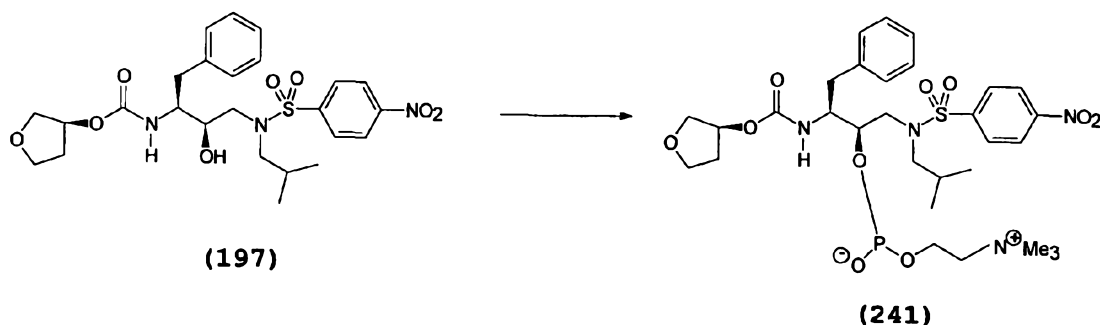
Tömegspektrum (ES<sup>-</sup>): 614 (M-1).



100 mg (0,162 mmol) (239) számú vegyületet feloldunk 15 ml vízmentes tet-rahidrofuránban, és 200 mg 5%-os, bárium-szulfátra lecsapott palládiumkatalizátort adunk az oldathoz. Az elegyet 8 óra hosszáig légköri nyomáson, hidrogéngáz alatt keverjük, majd a katalizátort kiszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, azután a párlási maradékot vákuumban, hozzávetőleg 133 Pa (1 mmHg) nyomáson 48 órán át szárítjuk. Az így kapott 80 mg színtelen hab a (240) számú vegyület, a kitermelés 81%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,85 (dd, 6H); 0,90 (m, 1H); 2,05 (m, 2H); 2,58 (m, 3H); 2,84 (dd, 1H); 3,05 (m, 2H); 3,55-3,80 (m, 6H); 4,20 (t, 1H); 4,42 (m, 1H); 4,93 (széles s, 1H); 6,09 (s, 2H); 6,70 (d, 2H); 6,80 (d, 1H); 7,15-7,40 (m, 4H); 7,51 (d, 2H).

Tömegspektrum (ES<sup>-</sup>): 584 (M-1).

**39. példa:**

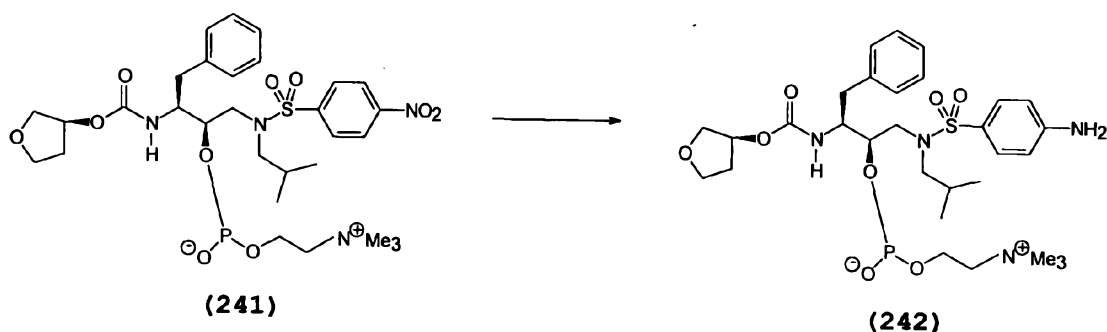
1,07 g (2 mmol) (197) számú vegyületet 0,7 ml (4 mmol) N,N-diizopropil-etil-aminnal együtt feloldunk 25 ml metilén-dikloridban, majd 0 °C-on, keverés közben 780 mg (3 mmol) 2-klór-1,3,2-dioxafoszfolánt adunk az oldathoz. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 2 óra hosszat keverjük, azután 0 °C-ra hűtjük, és beadagoljuk 1,5 g (9,3 mmol) bróm 5 ml metilén-dikloriddal készített oldatát. 1 óra hosszáig 20 °C-on folytatjuk a kevertetést, majd az elegyet vákuumban bepároljuk. A párlási maradékhoz 15 ml 50%-os, vizes trimetil-amin-oldatot adunk, és további 12 órán át keverjük az elegyet. Ezt követően az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, és 50 ml 9:1 arányú etil-acetát-etanol elegyet adunk a maradékhoz. A szilárd anyagot kiszűrjük, etil-acetát és etanol 9:1 arányú elegyével mossuk, majd a szűrletet vákuumban bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket egy 7,6 cm méretű, szilikagélből készített oszlopon kromatográfiás eljárással tisztítjuk, először tiszta etil-acetáttal, azután tiszta metanollal eluálva az oszlopot. Az így kapott 1,15 g piszkosfehér színű, szilárd termék a (241) számú vegyület, a ki-termelés 82%.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ): 0,60 (dd, 6H); 1,70 (m, 1H); 1,95 (m,

1H); 2,10 (m, 1H); 2,8-3,2 (m, 6H); 3,4 (széles s, 9H); 5,09 (széles s, 1H); 7,25 (m, 5H); 7,83 (d, 2H); 8,28 (d, 2H).

Tömegspektrum (ES+): 701 (M+1); 184 (foszfatidil-kolin+).

**40. példa:**

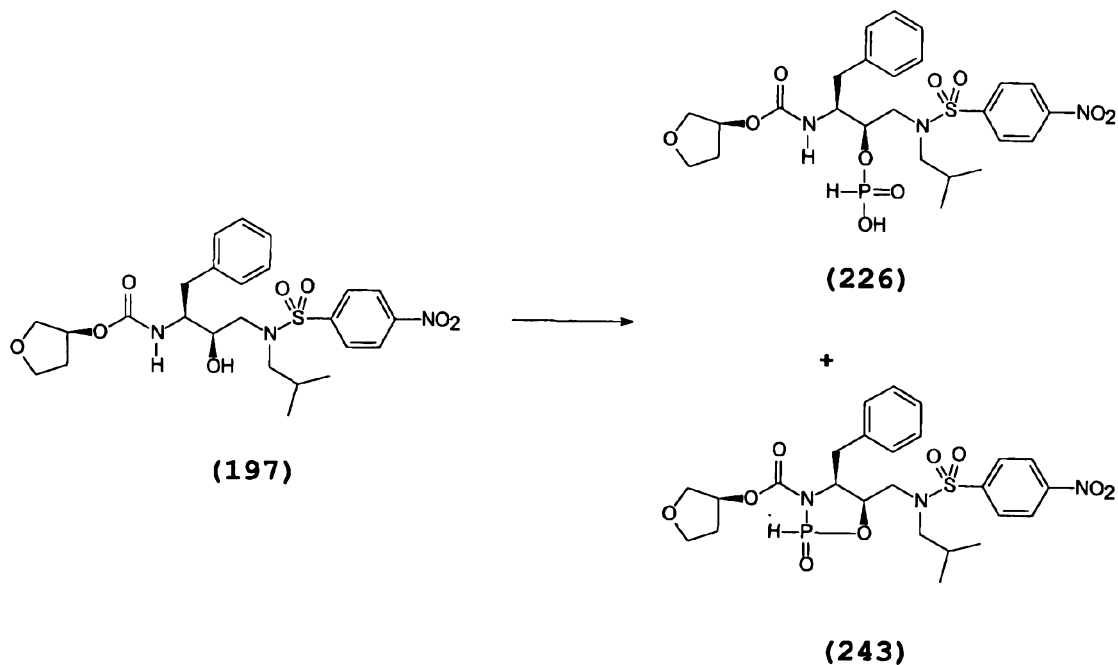


250 mg (0,35 mmol) (241) számú vegyületet feloldunk 10 ml metanolban, az oldathoz 250 mg 10%-os csontszenes palládiumkatalizátort adunk, majd az elegyet 20 °C-on, légköri nyomású hidrogéngáz alatt 4 óra hosszáig keverjük. Ezt követően a katalizátort kiszűrjük, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot feloldjuk 10 ml vízben, majd az oldatot liofilizáljuk, így fehér, szilárd anyagként 174 mg (242) számú vegyületet kapunk, a kitermelés 74%.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,82 (dd, 6H); 1,80-2,00 (m, 2H); 2,10 (m, 1H); 2,80 (m, 3H); 3,00 (m, 2H); 3,2 (széles s, 9H); 4,0-4,3 (m, 4H); 4,91 (széles s, 1H); 6,08 (széles s, 2H); 6,67 (d, 2H); 7,30 (m, 5H); 7,48 (d, 2H); 8,12 (d, 1H).

Tömegspektrum (ES+): 671 (M+1); 184 (foszfatidil-kolin+).

**41. példa:**



1,07 g (2 mmol) (197) számú vegyületet 0,35 ml (2 mmol) N,N-diizopropil-etil-aminnal együtt feloldunk 25 ml metilén-dikloridban, azután 20 °C-on, keverés közben 0,175 ml (2 mmol) foszfor-trikloridot adunk az oldathoz. A reakcióelegyet 4 óra hosszáig 20 °C-on keverjük, majd 1 ml víz hozzáadása után további 12 órán át 20 °C-on folytatjuk a kevertetést. Ezt követően beadagolunk 3 g vízmentes magnézium-szulfátot, és újabb 30 percnyi kevertetés után az elegyet megszűrjük. A szűrletet vákuumban bepároljuk, és a párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, először etil-acetát és hexán 4:1 arányú elegyével, majd etil-acetát és etanol 1:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot. Ilyen módon 402 mg (226) számú vegyületet, valamint 427 mg (243) számú vegyületet kapunk, a kitermelés 48%, illetve 36%.

**(226) számú vegyület:**

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,82 (dd, 6H); 1,84 (m, 1H); 1,98 (m, 1H); 2,10 (m, 1H); 2,68 (dd, 1H); 2,9–3,2 (m, 4H); 3,6–3,8 (m, 3H); 3,94 (t, 1H); 4,30 (széles s, 1H); 4,97 (széles s, 1H);

7,30 (m, 5H); 8,14 (d, 2H); 8,43 (d, 2H).

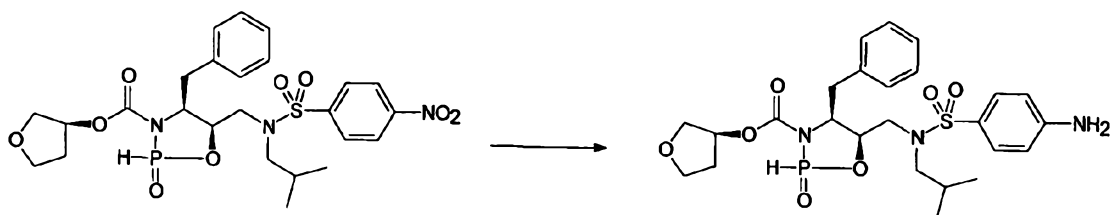
Tömegspektrum (ES<sup>-</sup>): 598 (M-1).

**(243) számú vegyület (diasztereomerek 1:1 arányú keveréke):**

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,80 (m, 6H); 1,8-2,1 (m, 4H); 2,8-3,2 (m, 6H); 3,7-3,9 (m, 4H); 4,15 (m, 1H); 4,8-5,15 (m, 2H); 5,57 és 5,72 (d és d, 1H); 7,25 (m, 5H); 7,95 (dd, 2H); 8,35 (m, 2H).

Tömegspektrum (ES<sup>-</sup>): 580 (M-1); 598 [(M+H<sub>2</sub>O)-1].

**42. példa:**



**(243)**

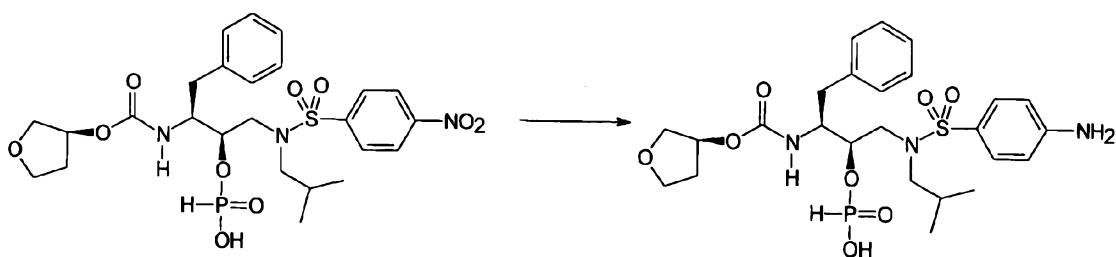
**(244)**

A redukción a 40. példában leírtak szerint végezzük, a ki-termelés 79%.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,81 (dd, 6H); 1,82 (m, 1H); 1,95 (m, 1H); 2,08 (m, 1H); 2,6-3,15 (m, 6H); 3,6-3,75 (m, 3H); 4,03 (t, 1H); 4,28 (m, 1H); 4,96 (széles s, 1H); 6,07 (s, 2H); 6,65 (d, 2H); 7,25 (m, 5H); 7,42 (d, 2H).

Tömegspektrum (ES<sup>-</sup>): 568 (M-1).

**43. példa:**



**(226)**

**(245)**

A redukciót a 40. példában leírtak szerint végezzük, a ki-termelés 98%. A termék diasztereomerek 1:1 arányú keveréke.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum (DMSO- $d_6$ ): 0,82 (m, 6H); 1,75-2,0 (m, 2H); 2,05 (m, 1H); 2,6-3,2 (m, 6H); 3,55-3,8 (m, 4H); 4,02 és 4,22 (m és t, 1H); 4,75 (m, 1H); 4,90 és 5,01 (d és d, 1H); 6,12 (s, 1H); 6,68 (d, 2H); 7,30 (m, 5H); 7,49 (d, 2H).

Tömegspektrum (ES-): 550 (M-1); [ (M+H<sub>20</sub>)-1 ] .

#### **44. példa:**

##### ***Farmakokinetika Sprague-Dawley patkányokon egyszeri orális dózis beadása után***

A találmány szerinti prodrug-származékok farmakokinetikai vizsgálatához hím és nőstény Sprague-Dawley patkányoknak orálishan adtuk be a találmány szerinti prodrug-származékok, valamint a VX-478 jelű vegyület egyszeri adagjait. Az állatok a találmány szerinti prodrug-származékok molárisan ekvivalens dózisait különböző vivőanyaggal kapták, így ezek hatása is a vizsgálat tárgyát képezte.

A vizsgálat során hím és nőstény Sprague-Dawley patkányok nemenként 3 állatból álló csoportjait orálishan kezeljük a (229) számú vegyület molárisan a VX-478 vegyület 40 mg/kg-os dózisának megfelelő mennyiségével. Az állatok a hatóanyagot különböző vivőanyaggal kombinálva, gyomorszondán keresztül kapják. A (229) számú vegyület esetében a vivőanyagok a következők voltak: 1) víz; 2) 5:4:1; 3) PEG 400; 4) TPGS/PEG 400; és 5) PEG. A VX-478 jelű vegyület esetében a vivőanyag: 1) 33% TPGS/PEG 400/PEG; 2) 12,5% TPGS/PEG 400/PEG.

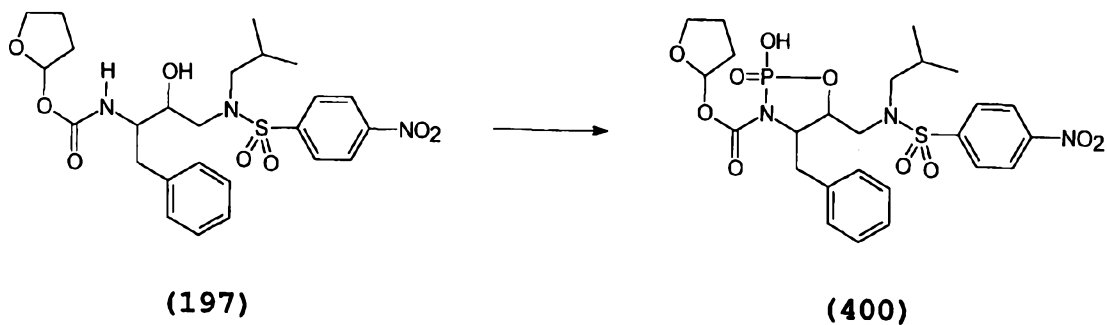


mint etanol/metil-cellulózzal készült oldatként történt beadásakor, és a VX-478 jelű vegyület TPGS-t tartalmazó oldatban történt beadásakor kapott adatokat. A vizsgálat eredményeit az 5. táblázatban foglaltuk össze.

5. táblázat

Vegyület	(229)	(229)	VX-478
Vivőanyag	szilárd kapszula	metil-cellulóz 5%-os etanolos- vizes oldatban	12,5% TPGS/PEG 400/PG
Állatok száma	2	2	>2
VX-478 jelű vegyülettel ekvimoláris dózis (mg/kg)	17 p.o.	17 p.o.	17 p.o.
AUC ( $\mu\text{g}^*/\text{óra}/\text{ml}$ )	16,7 $\pm$ 2,7	14,2 $\pm$ 3,2	23,5 $\pm$ 7,4
C <sub>max</sub> ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	6,1 $\pm$ 1,7	6,3 $\pm$ 0,3	6,8 $\pm$ 1,1
T <sub>max</sub> (óra)	2,3 $\pm$ 0,6	0,5 $\pm$ 0,5	1,0 $\pm$ 0,8
A VX-478 relatív hozzáférhetősége (%)	71,1	60,4	referencia

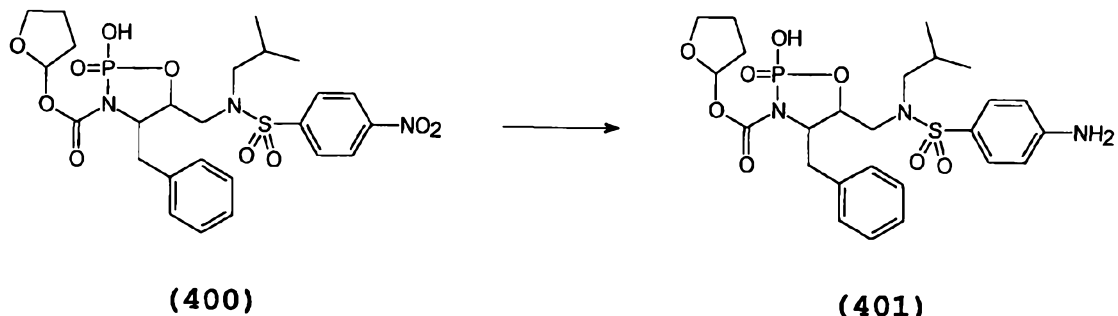
Az eredmények azt mutatják, hogy a (229) számú vegyületet vizes oldatban, orális beadva, a hatóanyag biológiai hozzáférhetősége jobb, mint a vizsgált többi vivőanyag esetében. Megállapítottuk továbbá, hogy a (229) számú vegyület beadását követően sem az első mérési időpontban vett, sem a többi vérmintában nem mutatható ki a prodrug, ami arra utal, hogy a vegyület I. fázisú (first pass) metabolizmus révén alakul át VX-478 jelű vegyületté. Összehasonlítva a (229) számú vegyület vizes készítmény formájában történt beadásánál, valamint a VX-478 jelű vegyület esetében használt két nemvizes készítmény formájában történt beadásánál kapott eredményeket, a biológiai hozzáférhetőségre vonatkozó adatokból a hatóanyag azonos eloszlására következtethetünk.

**45. példa:**

1,07 g (2,0 mmol) (197) számú vegyület 10 ml vízmentes piri-dinnel készített oldatához keverés közben, 5 °C-on 0,28 g (3,0 mmol) foszfor-triklorid-oxidot adunk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, 3 óra hosszáig 20 °C-on ke-verjük, majd 0 °C-ra hűtjük és 10 ml vízzel megbontjuk. Az oldó-szert vákuumban elpárologtatjuk, a párlási maradékot feloldjuk 100 ml etil-acetátban és 20 ml 1 M nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárít-juk, szűrjük és bepároljuk, végül a visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk. Ilyen módon 280 mg (400) számú vegyületet kapunk, a kitermelés 23%.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,86 (dd, 6H); 2,05 (m, 2H); 2,84 (d, 2H); 2,95 (dd, 1H); 3,06 (m, 1H); 3,25 (dd, 1H); 3,50–3,70 (m, 4H); 4,20 (m, 1H); 4,35 (m, 1H); 7,2–7,4 (m, 5H); 7,9–8,1 (m, 2H); 8,40 (m, 2H).

Tömegspektrum (ES<sup>-</sup>): 596 (M-1).

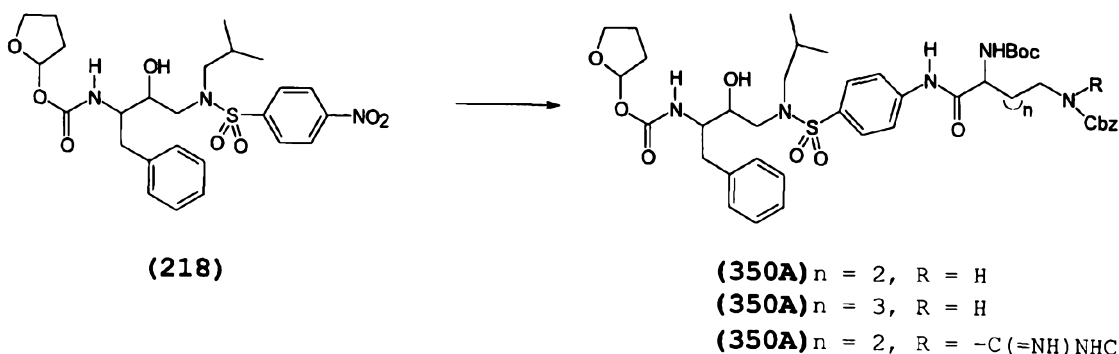


A (440) számú vegyületet a már korábban bemutatott hidrogénezési eljárással alakítjuk át a (401) számú vegyületté, vagyis 10%-os csontszénés palládiumkatalizátor jelenlétében, légköri nyomáson, szobahőmérsékleten, metanol és víz 5:1 arányú elegyében végezzük a hidrogénezést, a reakcióidő 4 óra. Ilyen módon 68%-os kitermeléssel kapjuk a (401) számú vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,85 (dd, 6H); 2,0 (m, 2H); 2,6-3,1 (m, 4H); 4,15 (m, 1H); 4,40 (m, 1H); 6,1 (széles s, 1H); 6,61 (m, 2H); 7,2-7,5 (m, 7H).

Tömegspektrum (ES<sup>-</sup>): 566 (M-1).

**46. példa:**



1,2 g (3,15 mmol) O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-urónium-[hexafluoro-foszfát] (HATU), 0,2 g (1,47 mmol) 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAt) és 0,4 g (4,0 mmol) N-metil-morfolin (NMM) 10 ml vízmentes N,N-dimetil-formamiddal

készített oldatához keverés közben 1,0 g (2,8 mmol) N<sup>α</sup>-Boc-N<sup>δ</sup>-Cbz-L-ornitint adunk. A reakcióelegyet 2 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, azután beadagolunk 0,5 g (1,0 mmol) (218) számú vegyületet, és 50 °C-on folytatjuk a kevertetést további 12 órán át. Ezt követően az elegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 100 ml dietil-éterrel meghígítjuk, majd ötször 50 ml vízzel mossuk. A szerves fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, vákuumban bepároljuk, és a visszamaradó nyersterméket kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, kezdetben hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével, azután tiszta etil-acetáttal eluálva az oszlopot. Az így kapott (350) képletű vegyület tömege 410 mg, a kitermelés 48%.

**(350A) jelű vegyület:**

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,85 (dd, 6H); 1,41 (s, 3H); 1,45 (s, 6H); 1,60 (m, 4H); 1,90 (m, 2H); 2,1 (m, 1H); 2,75-3,25 (m, 6H); 3,60-3,90 (m, 6H); 5,15 (dd, 2H); 7,2-7,4 (m, 10H); 7,68 (dd, 4H).

Tömegspektrum (ES<sup>-</sup>): 852 (M-1).

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 854 (M+1).

**(350B) jelű vegyület:**

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,81 (dd, 6H); 1,39 (s, 9H); 1,40-2,10 (m, 9H); 2,70-3,20 (m, 8H); 3,60-3,90 (m, 6H); 4,10 (m, 1H); 4,80 (d, 1H); 5,04 (széles s, 2H); 7,1-7,3 (m, 10H); 7,61 (s, 4H).

Tömegspektrum (ES<sup>-</sup>): 866 (M-1).

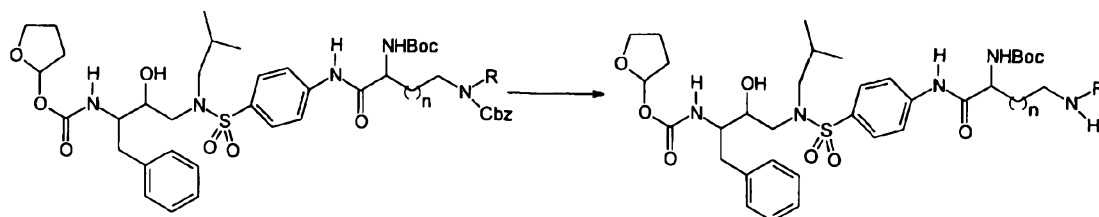
Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 868 (M+1).

**(350C) jelű vegyület:**

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,86 (dd, 6H); 1,40 (s, 3H); 1,46 (s, 6H); 1,60-2,10 (m, 7H); 2,70-3,15 (m, 6H); 3,60 (d, 1H); 3,70-

-4,10 (m, 6H); 4,81 (d, 1H); 5,05-5,30 (m, 7H); 7,18-7,4 (m, 17H); 7,55 (d, 2H).

Tömegspektrum (FAB+): 1030 (M+1); 1052 (M+Na).



**(350A)**  $n = 2$ , R = H

**(350A)**  $n = 3$ , R = H

**(350A)**  $n = 2$ , R = -C(=NH)NHCbz

**(402)**  $n = 2$ , R = H

**(403)**  $n = 3$ , R = H

**(404)**  $n = 2$ , R = -C(=NH)NH<sub>2</sub>

A (350A), (350B) és (350C) jelű vegyületeket a már korábban ismertetett módon eljárva, vagyis 10%-os csontszenes palládium katalizátor jelenlétében, légköri nyomáson, szobahőmérsékleten, etanolban 4 óra alatt a megfelelő (402), (403) és (404) számú vegyületekké hidrogénezzük. A kitermelés 81%.

**(402) számú vegyület:**

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,80 (dd, 6H); 1,38 (s, 9H); 1,8 (m, 6H); 2,10 (m, 2H); 2,75-3,30 (m, 8H); 3,50-4,00 (m, 7H); 4,55 (széles s, 1H); 7,2 (m, 5H); 7,60 (d, 2H); 7,81 (d, 2H).

Tömegspektrum (ES+): 720 (M+1).

**(403) számú vegyület:**

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,87 (dd, 6H); 1,45 (s, 9H); 1,50-2,00 (m, 8H); 2,08 (m, 1H); 2,75-3,15 (m, 8H); 3,60 (d, 1H); 3,75-3,90 (m, 5H); 4,28 (széles s, 1H); 4,92 (d, 1H); 5,11 (m, 1H); 5,27 (széles s, 1H); 7,28-7,35 (m, 5H); 7,70 (s, 4H).

Tömegspektrum (ES+): 734 (M+1).

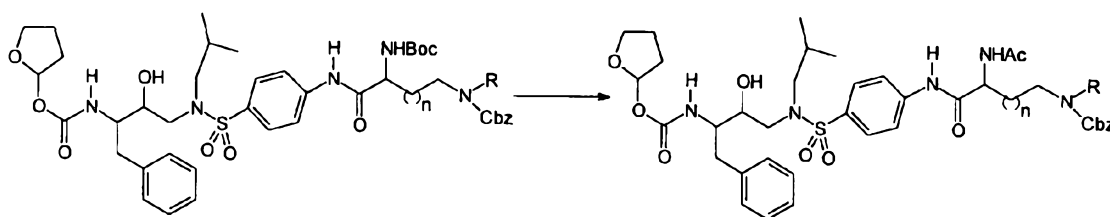
**(404) számú vegyület:**

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,80 (dd, 6H); 1,32 (s, 9H); 1,50-2,10

(m, 7H); 2,60-3,20 (m, 8H); 3,40-3,80 (m, 5H); 5,0 (széles s, 1H); 7,05-7,2 (m, 5H); 7,50-7,80 (m, 4H).

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 762 (M+1).

**47. példa:**



(350A)  $n = 2$ , R = H  
 (350A)  $n = 3$ , R = H  
 (350A)  $n = 2$ , R = -C(=NH)NHCbz

(351A)  $n = 2$ , R = H  
 (351B)  $n = 3$ , R = H  
 (351C)  $n = 2$ , R = -C(=NH)NHCbz

260 mg (0,3 mmol) (350A), (350B), illetve (350C) jelű vegyület 20 ml kloroformmal készített oldatához 5 ml trifluor-ecetsavat adunk. Az elegyet 5 óra hosszáig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert vákuumban elpárologtatjuk. A párlási maradékot feloldjuk 20 ml metilén-dikloridban, 2 ml (11 mmol) *N,N*-diizopropil-etil-amint és 1 ml (10 mmol) ecetsavanhidridet adunk az oldathoz, 1 óra hosszat keveredni hagyjuk a reakcióelegyet, majd bepároljuk. A visszamaradó nyersterméket kromatográfias eljárással szilikagélen tisztítjuk, etil-acetát és etanol 9:1 arányú elegyével eluálva az oszlopot, így 170 mg (315A), (315B), illetve (315C) jelű vegyületet kapunk, a kitermelés 71%

**(351A) jelű vegyület:**

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,85 (dd, 6H); 1,60 (s, 3H); 1,80-2,00 (m, 3H); 2,06 (2, 3H); 2,75 (dd, 1H); 2,80-3,20 (m, 5H); 3,60-3,90 (m, 7H); 4,85 (d, 2H); 5,10 (m, 3H); 6,46 (d, 1H); 7,25 (m, 10H); 7,67 (s, 4H); 9,30 (s, 1H).

Tömegspektrum (ES+): 796 (M+1); 818 (M+Na).

**(351B) jelű vegyület:**

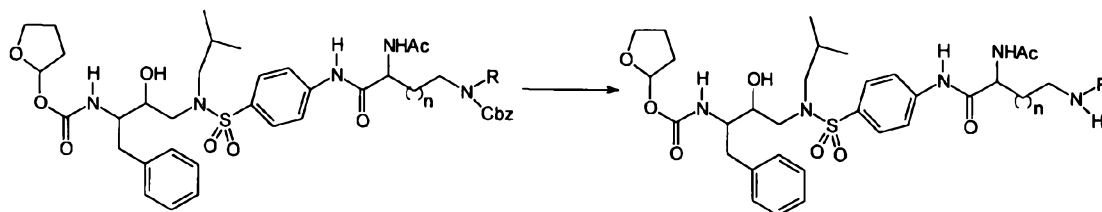
<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,80 (dd, 6H); 1,38 (m, 2H); 1,50 (m, 2H); 1,70 (m, 2H); 1,85 (m, 2H); 2,00 (s, 3H); 2,70 (dd, 1H); 2,75-3,20 (m, 7H); 3,55 (d, 1H); 3,75 (m, 6H); 4,45 (q, 1H); 4,83 (d, 1H); 4,95 (t, 1H); 5,03 (széles s, 3H); 6,46 (d, 1H); 7,20 (m, 10H); 7,61 (s, 4H); 9,29 (s, 1H).

Tömegspektrum (ES+): 810 (M+1); 832 (M+Na).

**(351C) jelű vegyület:**

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,85 (dd, 6H); 1,70-2,00 (m, 6H); 2,07 (s, 3H); 2,70 (dd, 1H); 2,80-3,00 (m, 3H); 3,10 (dd, 1H); 3,60 (d, 1H); 3,65-4,00 (m, 6H); 4,1 (m, 1H); 4,62 (q, 1H); 4,82 (d, 1H); 5,00-5,30 (m, 5H); 7,10-7,40 (m, 15H); 7,55 (d, 2H); 7,65 (m, 3H); 9,18 (széles s, 1H); 9,45 (széles s, 1H); 9,56 (széles s, 1H).

Tömegspektrum (FAB+): 972 (M+1); 994 (M+Na).



**(351A)** n = 2, R = H

**(351B)** n = 3, R = H

**(351C)** n = 2, R = -C(=NH)NHCbz

**(405)** n = 2, R = H

**(406)** n = 3, R = H

**(407)** n = 2, R = -C(=NH)NH<sub>2</sub>

A (351A), (351B) és (351C) jelű vegyületeket a már korábban ismertetett módon eljárva, vagyis 10%-os csontszenes palládium-katalizátor jelenlétében, légköri nyomáson, szobahőmérsékleten, etanolban 4 óra alatt a megfelelő (405), (406) és (407) számú vegyületekké hidrogénezzük. A kitermelés 46%.

**(405) számú vegyület:**

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,85 (dd, 6H); 1,62 (m, 3H); 1,81 (m, 2H); 1,94 (s, 3H); 2,00-2,2 (m, 2H); 2,75-3,00 (m, 5H); 3,10 (m, 2H); 3,50-3,80 (m, 5H); 4,54 (m, 1H); 5,00 (m, 1H); 5,11 (d, 1H); 7,2-7,4 (m, 5H); 7,80-8,00 (m, 5H); 10,72 (s, 1H).

Tömegspektrum (ES+): 662 (M+1).

**(406) számú vegyület:**

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,80 (dd, 6H); 1,30-1,80 (m, 7H); 1,85 (s, 3H); 1,95-2,10 (m, 2H); 2,70 (m, 4H); 2,99 (m, 2H); 3,30 (m, 5H); 3,40-3,80 (m, 4H); 4,35 (m, 1H); 4,90 (s, 1H); 5,00 (d, 1H); 7,08-7,25 (m, 5H); 7,50 (széles s, 1H); 7,71 (d, 2H); 7,79 (d, 2H); 10,54 (s, 1H).

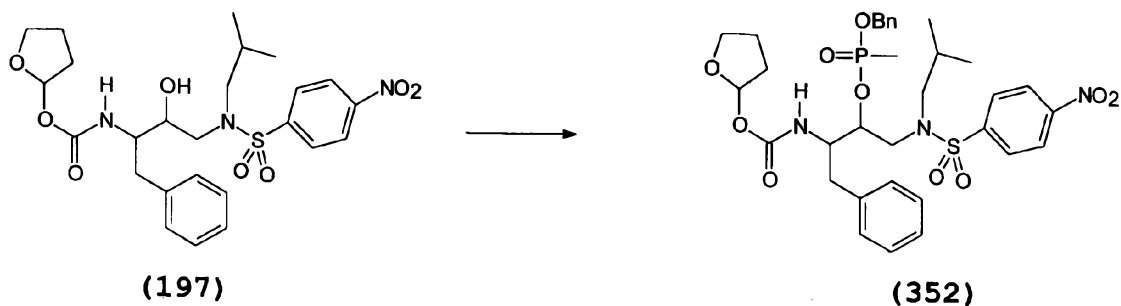
Tömegspektrum (ES+): 676 (M+1).

**(407) számú vegyület:**

$^1\text{H-NMR}$ -spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ): 0,80 (dd, 6H); 1,40-1,60 (m, 4H); 1,75 (m, 2H); 1,86 (s, 3H); 2,00 (m, 2H); 2,75 (dt, 2H); 3,00 (m, 2H); 3,10 (q, 2H); 3,40-3,70 (m, 5H); 4,39 (q, 1H); 4,92 (széles s, 1H); 5,01 (d, 1H); 7,20 (m, 5H); 7,70 (d és m, 3H); 7,81 (d, 2H); 8,30 (d, 1H); 10,60 (s, 1H).

Tömegspektrum (ES+): 704 (M+1).

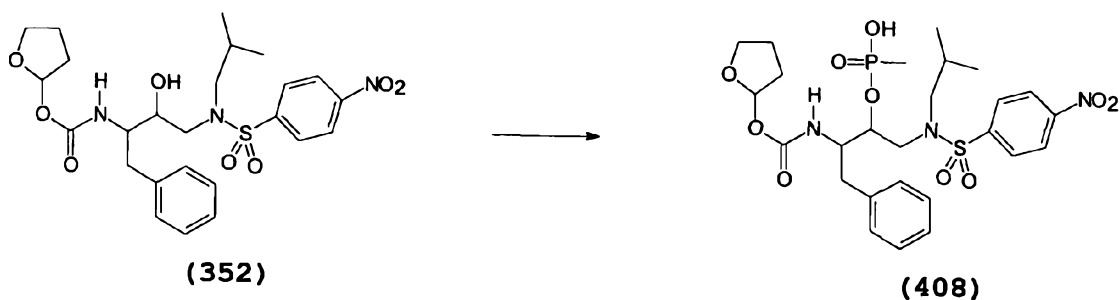
**48. példa:**



2,14 g (4,00 mmol) (197) számú vegyület 20 ml toluollal készített és 10% piridint tartalmazó oldatához keverés közben 1 g (7,5 mmol) metil-foszfoniil-dikloridot adunk. Az elegyet 5 óra hosszáig 100 °C-on keverjük, majd lehűtjük 40 °C-ra, beadagolunk 2 g (18,5 mmol) benzil-alkoholt, azután 20 °C-on folytatjuk a kevertetést további 12 órán át. Ezt követően a szilárd anyagot kiszűrjük, kétszer 10 ml toluollal mossuk, és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A párlási maradékot kromatográfiás eljárással szilikagélen tisztítjuk, előbb hexán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével, majd tiszta etil-acetáttal eluálva az oszlopot. Az így kapott termék a (352) számú vegyület, a kitermelés 20%

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (CDCl<sub>3</sub>): 0,67 (dd, 6H); 1,53 (d, 3H); 1,70 (m, 1H); 1,90-2,10 (m, 2H); 2,65-3,20 (m, 6H); 3,55 (d, 1H); 3,80 (m, 3H); 4,10 (m, 1H); 4,70 (q, 1H); 4,90-5,20 (m, 4H); 6,37 (d, 1H); 7,2-7,4 (m, 10H); 7,90 (d, 2H); 8,30 (d, 2H).

Tömegspektrum (ES<sup>+</sup>): 704 (M+1); 726 (M+Na).



A (352) számú vegyületet a már korábban ismertetett módon eljárva, vagyis 10%-os csontszenes palládiumkatalizátor jelenlétében, légköri nyomáson, szobahőmérsékleten, metanolban 2 óra alatt a megfelelő (408) számú vegyületté hidrogénezzük. A kitermelés 78%.

<sup>1</sup>H-NMR-spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>): 0,84 (dd, 6H); 1,44 (d, 3H); 1,82 (m, 1H); 1,90-2,10 (m, 2H); 2,62 (m, 2H); 2,95 (m, 2H); 3,10 (d, 1H);

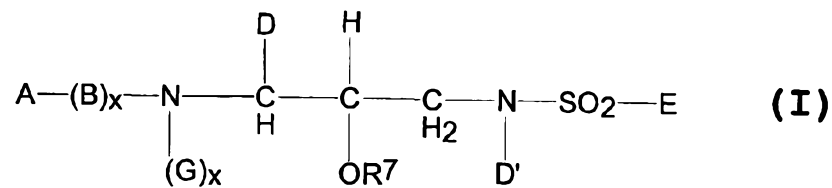
3,39 (d, 1H); 3,45-3,80 (m, 4H); 4,14 (t, 1H); 4,53 (m, 1H); 5,00 (széles s, 1H); 6,68 (d, 2H); 7,2-7,4 (m, 5H); 7,50 (d, 2H).

Tömegspektrum (ES-): 582 (M-1).

Bár a találmány számos megvalósítását leírtuk, nyilvánvaló, hogy az általunk alapmak tekintett szerkezet változtatható, így más megvalósítások is lehetségesek a találmány szerinti termékek és eljárások hasznosítására. Ennélfogva magától értetődő, hogy a találmány oltalmi körét inkább a mellékelt igénypontok határozzák meg, mint a példaként megadott speciális megvalósítások.

## Szabadalmi igénypontok

1. Az



általános képletű vegyületek, amelyek képletében

- A jelentése hidrogénatom; -Ht vagy  $-\text{R}^1\text{-Ht}$  általános képletű csoport;  $-\text{R}^1$ - (1-6 szénatomos alkil) általános képletű csoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozhat, és a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxivagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, valamint -Ht, -O-Ht,  $-\text{NR}^2\text{-CO-N}(\text{R}^2)_2$  vagy  $-\text{CO-N}(\text{R}^2)_2$  általános képletű csoportok közül kerülhetnek ki;  $-\text{R}^1$ - (2-6 szénatomos alkenil) általános képletű csoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozhat, és a szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxivagy 1-4 szénatomos alkoxicsoport, valamint -Ht, -O-Ht,  $-\text{N}(\text{R}^2)\text{-CO-N}(\text{R}^2)_2$  vagy  $-\text{CO-N}(\text{R}^2)_2$  általános képletű csoportok közül kerülhetnek ki; vagy  $-\text{R}^7$  általános képletű csoport;
- $\text{R}^1$  jelentése mindentől függetlenül karbonil- vagy szulfonilcsoport,  $-\text{C}(\text{O})\text{-C}(\text{O})-$ ,  $-\text{O-C}(\text{O})-$  vagy  $-\text{O-S}(\text{O})_2-$  képletű csoport, valamint  $-\text{N}(\text{R}^2)\text{-S}(\text{O})_2-$ ,  $-\text{N}(\text{R}^2)\text{-(O)-}$  vagy  $-\text{N}(\text{R}^2)\text{-C}(\text{O})\text{-C}(\text{O})-$  általános képletű csoport;
- Ht jelentése külön-külön, mindentől függetlenül 3-7 szénatomos cikloalkil-, 5-7 szénatomos cikloalkenil- vagy 6-10 szénato-



- mos cikloalkenilcsoport, amelyek mindegyike, a hidrogénatom kivételével, adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat az alábbiak közül:  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NH-R^2$ ,  $-S(O)_n-N(R^2)_2$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoport, cianocsoport,  $-SR^2$ ,  $-CO_2R^2$  vagy  $-N(R^2)-C(O)-R^2$  általános képletű csoport;
- n értéke mindentől függetlenül 1 vagy 2;
- G jelentése olyan esetben, amikor a  $-(G)_x$  általános képletű csoportban x értéke 1, hidrogénatom,  $-R^7$  általános képletű csoport vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport; és amikor 1-4 szénatomos alkilcsoport, G és  $R^7$  egymással közvetlenül vagy egy 1-3 szénatomos linkeren keresztül összekapcsolódhat és heterociklust képezhet; vagy olyan esetben, amikor a  $-(G)_x$  általános képletű csoportban x értéke 0, azaz G távollétében az atom, amely G-t hordozza, közvetlenül összekapcsolódik az  $-OR^7$  általános képletű csoport  $R^7$  szimbólummal jelölt részével, miközben elfoglalja egy  $-ZM$  általános képletű csoport helyét az  $R^7$  szimbólumnak megfelelő csoportban;
- D és D' jelentése egymástól függetlenül  $-Q$  általános képletű csoport; 1-6 szénatomos, adott esetben egy vagy több, 3-5 szénatomos cikloalkilcsoport vagy az  $-OR^2$ ,  $-R^3$ ,  $-OQ$ , és  $-Q$  általános képletű csoportok közül választható csoporttal szubsztituált alkilcsoport; 2-4 szénatomos, adott esetben egy vagy több, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport vagy az  $-OR^2$ ,  $-R^3$ ,  $-OQ$  és  $-Q$  általános képletű csoportok közül választható csoporttal szubsztituált alkenilcsoport; 3-6 szénatomos, adott esetben egy Q gyűrűvel kondenzált vagy  $-Q$  általános képletű csoporttal szubsztituált cikloalkilcsoport;

vagy 5 vagy 6 szénatomos, adott esetben egy Q gyűrűvel kondenzált vagy -Q általános képletű csoporttal szubsztituált cikloalkenilcsoport;

- Q jelentése mindentől függetlenül 3-7-tagú, telített, részlegesen telített vagy telítetlen karbociklusos gyűrű vagy gyűrűrendszer; vagy 5-7-tagú, telített, részlegesen telített vagy telítetlen, az oxigén-, nitrogén- és kénatom, valamint  $-S(O)_n-$  vagy  $-N(R^2)-$  általános képletű csoport közül választható egy vagy több heteroelemet tartalmazó heterociklusos gyűrű; amely gyűrűk adott esetben egy vagy több szubsztituenszt hordozhatnak, és a szubsztituensek oxocsoport,  $-OR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R^2$  és  $-R^2-OH$  általános képletű csoport, cianocsoport,  $-C(O)O-R^2$  vagy  $-C(O)-N(R^5)_2$  általános képletű csoport, halogénatom és trifluor-metilcsoport közül kerülhetnek ki;
- E jelentése  $-Ht$ ,  $-O-Ht$ ,  $-Ht-Ht$ ,  $-O-R^3$ , vagy  $-N(R^2)(R)^3$  általános képletű csoport; 1-6 szénatomos, adott esetben egy vagy több  $-R^4$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoporttal szubsztituált alkilcsoport; 2-6 szénatomos, adott esetben egy vagy több  $-R^4$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoporttal szubsztituált alkenilcsoport; 3-6 szénatomos, adott esetben egy vagy több  $-R^4$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoporttal szubsztituált, telített karbociklusos csoport; vagy 5 vagy 6 szénatomos, adott esetben egy vagy több  $-R^4$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoporttal szubsztituált, telítetlen karbociklusos csoport;
- $R^4$  jelentése mindentől függetlenül az  $-OR^2$ ,  $-SR^2$ ,  $-C(O)-NHR^2$  vagy  $-S(O)_2-NHR^2$  általános képletű csoportok bármelyike, ha-

logénatom,  $-N(R^2)-C(O)-R^2$  vagy  $-N(R^2)_2$  általános képletű csoport vagy cianocsoport;

$R^7$  jelentése mindentől függetlenül



általános képletű csoport, amelyekben

M jelentése mindentől függetlenül hidrogén-, lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium, kalcium- vagy báriumatom,  $-N(R^2)_4$  általános képletű csoport, 1-12 szénatomos alkil- vagy 2-12 szénatomos alkenilcsoport vagy  $-R^6$  általános képletű csoport; ahol adott esetben az alkil- vagy alkenilcsoportokban a Z szimbólumhoz kapcsolódó kivételével 1-4 metiléncsoport helyét az oxigén- és kénatom, valamint szulfinil- és szulfonilcsoport vagy  $-N(R^2)-$  általános képletű csoport közül választható heteroelem foglalhatja el; továbbá adott esetben az alkil- és alkenilcsoportokban vagy az  $-R^6$  általános képletű csoportban bármely hidrogénatom helyén a következők valamelyike állhat: oxocsoport,  $-OR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)_3$  vagy  $-R^2OH$  általános képletű csoport; cianocsoport,  $-C(O)OR^2$ ,  $-C(O)-N(R^2)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R^2$ ,  $-C(O)R^2$  vagy  $-S(O)_n-R^2$  általános képletű csoport, trifluor-metoxi-csoport,  $-S(O)_n-R^6$  vagy  $-N(R^2)-S(O)_2-(R^2)$  általános képletű csoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy nitrocsoport;

M' jelentése hidrogénatom, 1-12 szénatomos alkil- vagy 2-12

szénatomos alkenilcsoport vagy  $-R^6$  általános képletű csoport; ahol adott esetben az alkil- vagy alkenilcsoportokban 1-4 metilén-csoport helyét az oxigén- és kénatom, valamint szulfinil- és szulfonilcsoport vagy  $-N(R^2)$ - általános képletű csoport közül választható heteroelem foglalhatja el; továbbá adott esetben az alkil- és alkenilcsoportokban vagy az  $-R^6$  általános képletű csoportban bármely hidrogénatom helyén a következők valamelyike állhat: oxocsoport,  $-OR^2$ ,  $-R^2$ ,  $-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)_3$  vagy  $-R^2OH$  általános képletű csoport; cianocsoport,  $-CO_2R^2$ ,  $-C(O)-N(R^2)_2$ ,  $-S(O)_2-N(R^2)_2$ ,  $-N(R^2)-C(O)-R_2$ ,  $-C(O)R^2$  vagy  $-S(O)_n-R^2$  általános képletű csoport, trifluor-metoxi-csoport,  $-S(O)_n-R^6$  vagy  $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$  általános képletű csoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy nitro-csoport;

Z jelentése metilcsoport, oxigén- vagy kénatom,  $-N(R^2)_2$  általános képletű csoport, vagy M távollétében, hidrogénatom;

Y jelentése foszfor- vagy kénatom;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom; és

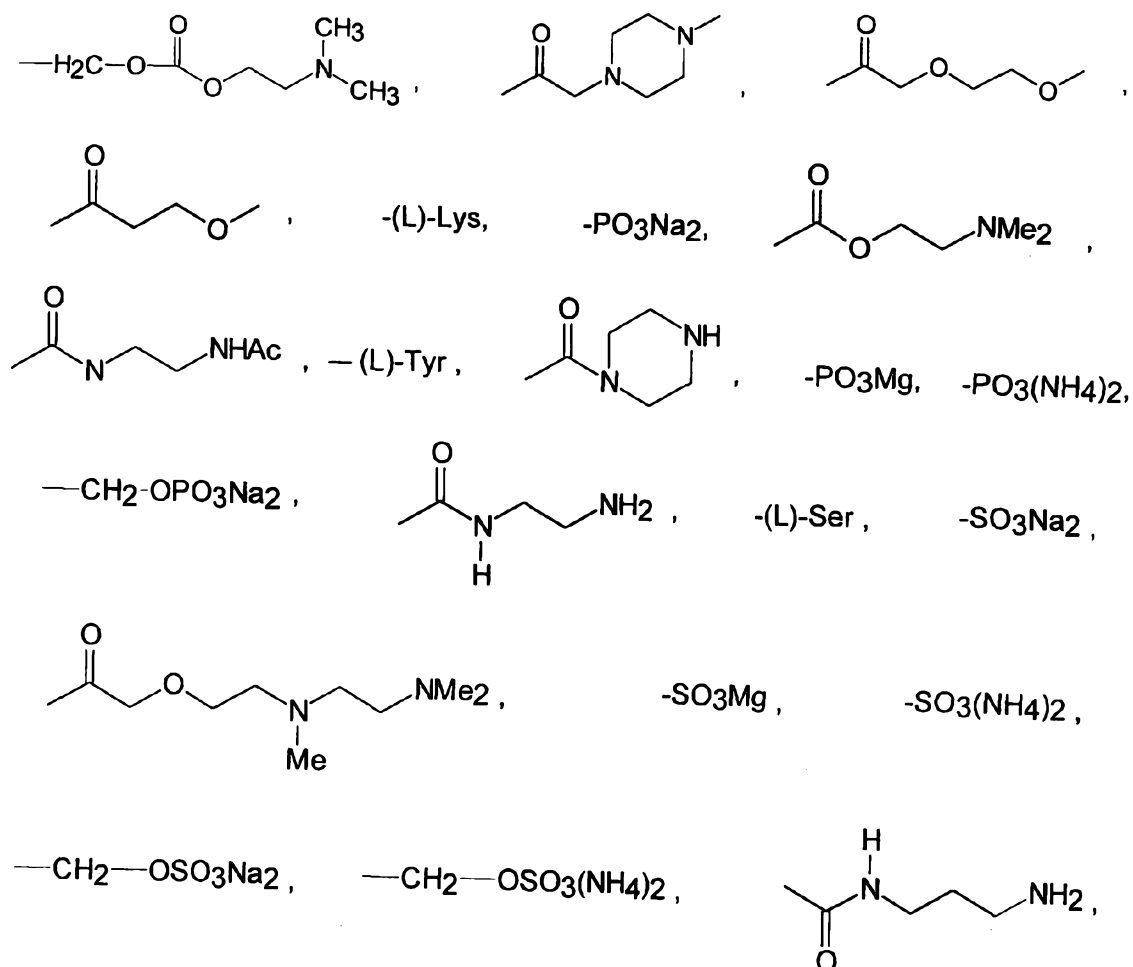
$R^9$  jelentése  $-C(R^2)_2$ - általános képletű csoport, oxigénatom vagy  $-N(R^2)$ - általános képletű csoport;

azzal a megkötéssel, hogy olyan esetben, amikor Y jelentése kénatom, Z jelentése kénatomtól eltérő; és

$R^6$  jelentése 5- vagy 6-tagú, telített, részlegesen telített vagy telítetlen karbociklusos vagy heterociklusos vegyületből származtatható csoport; vagy 8-10-tagú, telített, részlegesen telített vagy telítetlen biciklusos gyűrűrendszerből

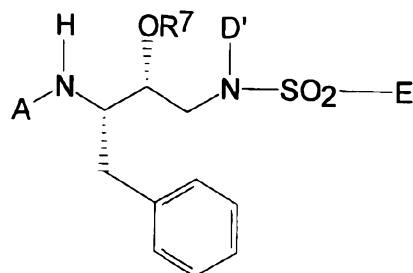
származtatható csoport; ahol a heterociklusos vegyület mindegyike az oxigén-, nitrogén- és kénatom, valamint  $-S(O)_n-$  vagy  $-N(R^2)-$  általános képletű csoportok közül választható egy vagy több heteroelemet tartalmaz; és a felsorolt gyűrűk vagy gyűrűrendszerek mindegyike adott esetben 1-4 szubsztituenszt hordozhat, amely szubsztituensek egymástól függetlenül hidroxil-, 1-4 szénatomos alkil-, 1-4 szénatomos alkoxi- és [(1-4 szénatomos alkil)-karbonil]-oxi-csoportok közül kerülhetnek ki.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében legalább egy  $R^7$  jelentése a következők valamelyike:





## 3. A 2. igénypont szerinti



(XXII)

általános képletű vegyületek, amelyek képletében A, D', R<sup>7</sup> és E jelentése az 1. igénypontban megadottakkal azonos.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- A jelentése [ (3-tetrahidrofuranil)-oxi]-karbonil-, [ (1,5-dioxán-3-il)-oxi]-karbonil- vagy [ (3-hidroxi-hexahidro-fura[ 2,3-b]-furanil)-oxi]-karbonil-csoport;
- D' jelentése 1-4 szénatomos, adott esetben 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, -OR<sup>2</sup>, -R<sup>3</sup>, -O-Q vagy -Q általános képletű csoport közül választható egy vagy több szubsztituenst hordozó alkilcsoport;
- E jelentése adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozó, 6-10 szénatomos arilcsoport, ahol a szubsztituensek oxocsoport, -OR<sup>2</sup>, -SR<sup>2</sup>, -R<sup>2</sup>, -N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub> vagy -R<sup>2</sup>-OH általános képletű csoport, cianocsoport, -C(O)O-R<sup>2</sup>, -C(O)-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>-N(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>2</sup>)-C(O)-R<sup>2</sup>, -C(O)-R<sup>2</sup> vagy -S(O)<sub>n</sub>-R<sup>2</sup> általános képletű csoport, trifluor-metoxi-csoport, -S(O)<sub>n</sub>-Q általános képletű csoport, metilén-dioxi-csoport, -N(R<sup>2</sup>)-S(O)<sub>2</sub>(R<sup>2</sup>) általános képletű csoport, halogénatom, trifluor-metil- vagy nitrocsoport, valamint -Q, -OQ, -OR<sup>7</sup>, -SR<sup>7</sup>, -R<sup>7</sup>, -N(R<sup>2</sup>)(R<sup>7</sup>) vagy -N(R<sup>7</sup>)<sub>2</sub> általános képletű csoport közül kerülhetnek ki; vagy egy kénatomot és adott esetben további heteroatomként nitrogénatomot tartalmazó, 5-tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben egy vagy két, egymástól függetlenül metilcsoport, valamint -R<sup>4</sup> és -Ht általános képletű csoport közül választható csoporttal szubsztituált; és
- Ht jelentése, amennyiben az R<sup>3</sup> szimbólummal jelölt csoport részét képezi, az 1. igénypontban megadottakkal azonos, elte-

kintve attól, hogy a heterociklusos csoportokat kizárjuk ebből a körből.

5. A 4. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- A jelentése [ (3-tetrahidrofuranil)-oxi]-karbonil-csoport;
  - G jelentése hidrogénatom;
  - D' jelentése izobutilcsoport;
  - E jelentése  $-N(R^7)_2$  általános képletű csoporttal szubsztituált fenilcsoport;
  - M jelentése (több M esetén egymástól függetlenül) hidrogén-, lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium-, calcium- vagy báriumatom, 1-4 szénatomos alkilcsoport vagy  $-N(R^2)_4$  általános képletű csoport; és
  - M' jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

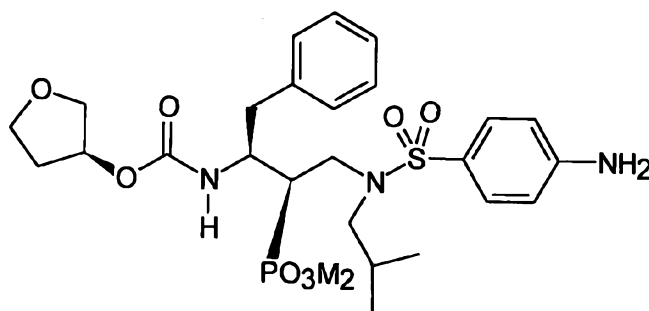
6. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében E jelentése egy kénatomot és adott esetben további heteroatomként nitrogénatomot tartalmazó, 5-tagú heterociklusos csoport, amely adott esetben egy vagy két, egymástól függetlenül metilcsoport, valamint  $-R^4$  és  $-Ht$  általános képletű csoport közül választható csoporttal szubsztituált.

7. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében
- E jelentése  $-N(R^7)_2$  általános képletű csoporttal szubsztituált  $-Ht$  általános képletű csoport;
  - $R^7$  jelentése a (XXII) általános képlet  $-OR^7$  általános képletű csoportjában  $-PO(OM)_2$  általános képletű csoport vagy [2-(2-metoxi-etoxi)-etoxi]-acetyl-csoport; és a  $-Ht$  általános képletű csoport szubsztituenseként az  $-N(R^7)_2$  általános képletben mindkét  $R^7$  hidrogénatomot jelent; vagy  $R^7$  jelentése a

(XXII) általános képlet  $-OR^7$  általános képletű csoportjában (2-metoxi-etoxi)-acetyl-csoport; és a  $-Ht$  általános képletű csoport szubsztituenseként az  $-N(R^7)_2$  általános képletben, az egyik  $R^7$  jelentése (2-metoxi-etoxi)-acetyl-csoport, míg a másik hidrogénatomot jelent; és

M jelentése hidrogén-, lítium-, nátrium- vagy káliumatom vagy 1-4 szénatomos alkilcsoport.

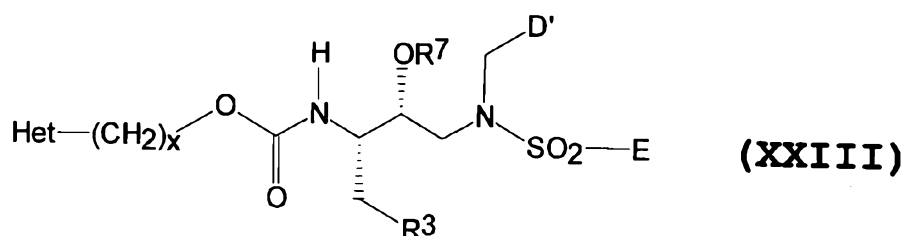
8. A 3. igénypont szerinti



általános képletű vegyületek, amelyek képletében M jelentése nátrium- vagy káliumatom.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében mindkét M nátriumatomot jelent.

10. A 2. igénypont szerinti



általános képletű vegyületek.

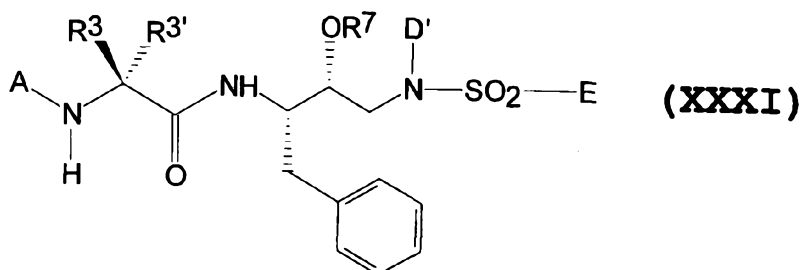
11. A 10. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében  $R^3$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-, 2-6 szénatomos alkenil-, 5 vagy 6 szénatomos cikloalkil- vagy 5 vagy 6 szénatomos

cikloalkenilcsoport, valamint 5- vagy 6-tagú, telített vagy telítetlen heterociklusos csoport, amelyek mindegyike adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat az  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NH-R^2$ ,  $-S(O)_n-N(R^2)_2$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoportok, cianocsoport, továbbá az  $-SR^2$ ,  $-C(O)O-R^2$  vagy  $-N(R^2)-C(O)-R^2$  általános képletű csoportok közül; és

D' jelentése adott esetben egy vagy több, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, valamint  $-OR^2$ ,  $-O-Q$  vagy  $-Q$  általános képletű csoport közül választható csoporttal szubsztituált, 1-3 szénatomos alkil- vagy 3 szénatomos alkenilcsoport.

12. A 11. igénypont szerinti vegyületek, ahol a (XXIII) általános képlet  $-OR^7$  általános képletű csoportjában  $R^7$  jelentése  $-PO(OM)_2$  vagy  $-C(O)-M'$  általános képletű csoport.

13. A 2. igénypont szerinti



általános képletű vegyületek.

14. A 13. igénypont szerinti vegyületek, amelyek képletében A jelentése  $-R^1-Ht$  általános képletű csoport;  
 $R^3$  jelentése mindentől függetlenül 1-6 szénatomos alkil csoport, amely adott esetben egy vagy több szubsztituenst hordozhat az  $-OR^2$ ,  $-C(O)-NH-R^2$ ,  $-S(O)_n-N(R^2)_2$  vagy  $-Ht$  általános képletű csoportok, cianocsoport, továbbá az  $-SR^2$ ,  $-CO_2R^2$  vagy  $-N(R^2)-C(O)-R^2$  általános képletű csoportok közül;

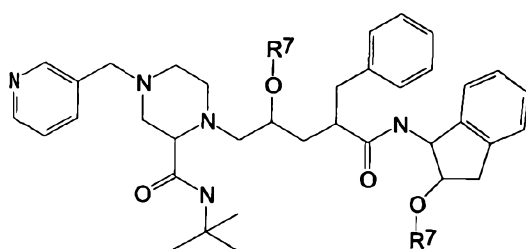
D' jelentése adott esetben 1-4 szénatomos, egy vagy több, 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport, valamint  $-OR^2$  és  $-O-Q$  általános képletű csoport közül választható csoporttal szubsztituált alkilcsoport; és

E jelentése  $-Ht$ ,  $-Ht-Ht$  vagy  $-N(R^2)(R^3)$  általános képletű csoport.

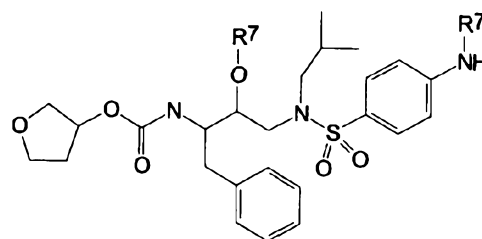
15. A 14. igénypont szerinti vegyületek, ahol a (XXXI) általános képlet  $-OR^7$  általános képletű csoportjában  $R^7$  jelentése  $-PO(OM)_2$  vagy  $-C(O)-M'$  általános képletű csoport.

16. Az 1. igénypont szerinti, az 1. táblázatban megadott szerkezetű (198)-(231), (237)-(242), (245)-(267) és (308), a 2. táblázatban megadott szerkezetű (232)-(236), és a 3. táblázatban megadott szerkezetű (243) és (244) számú vegyületek.

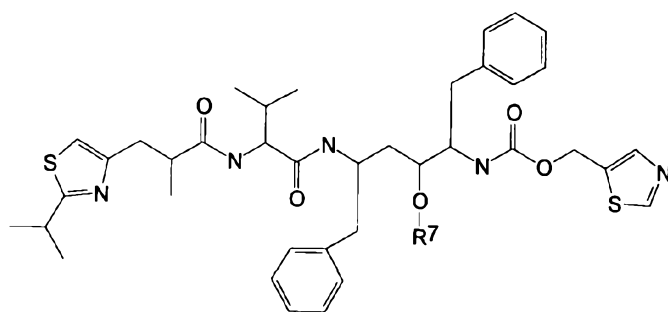
17. Az 1. igénypont szerinti



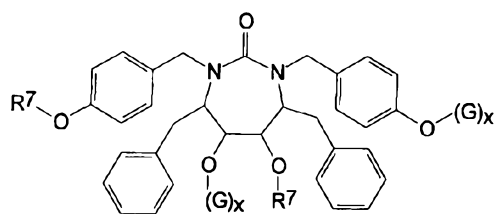
(1001)



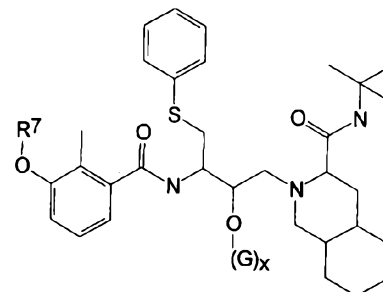
(1002)



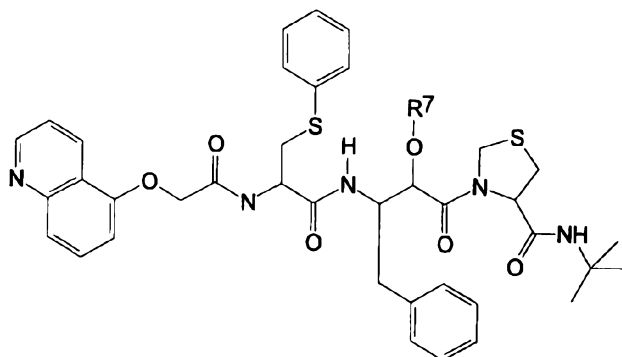
(1003)



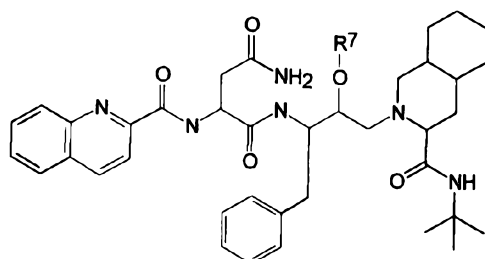
(1004)



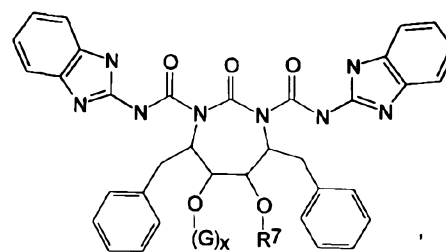
(1005)



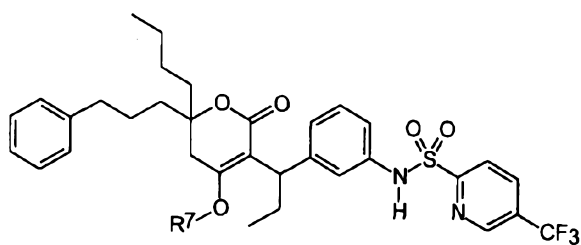
(1006)



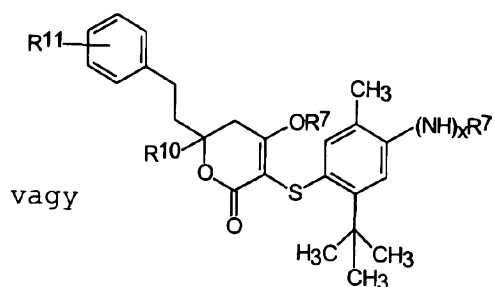
(1007)



(1008)



(1009)



(1010)

általános képletű vegyületek, ahol a (1005) általános képletben (G)<sub>x</sub> jelentése hidrogénatomtól eltérő, ha R<sup>7</sup> jelentése -PO<sub>3</sub>M álta-

lános képletű csoport; továbbá az általános képletekben  $R^{10}$  jelentése izopropil- vagy ciklopentilcsoport;  $R^{11}$  jelentése  $-NHR^7$  vagy  $-OR^7$  általános képletű csoport; és  $x$  értéke, valamint  $R^7$  és  $G$  jelentése az 1. igénypontban megadottakkal azonos.

18. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-17. igénypontok bármelyike szerinti vegyületnek egy aszpartil-proteázzal jellemezhető vírus okozta fertőzés kezelésében hatásos mennyiségét tartalmazza egy gyógyszerészetileg elfogadható vivő-, kötő- és/vagy egyéb segédanyaggal vagy hatásjavító szerrel kombinálva.

19. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény olyan esetben, amikor a szóban forgó vírus humán immundeficiencia vírus (HIV).

20. A 18. igénypont szerinti, orális alkalmazásra formált gyógyszerkészítmény.

21. A 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amely további egy vagy több hatóanyagot, így vírusellenes szert, az 1. igénypontban meghatározottól eltérő HIV-proteáz inhibitor vagy immunstimulátort tartalmaz.

22. A 21. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, amelyben a további egy vagy több hatóanyag zidovudin (AZT), zalcitabin (ddC), didanozin (ddI), sztavudin (d4T), 3TC, 935U83, 1592U89, 524W91, szakvinavir (Ro 31-8959), L-735,524, SC-52151, ABT 538 (A80538), AG 1341, XM 412, XM 450, CPG 53,437 és tuszkarazol nevéü vagy jelü vegyületek közül lett kiválasztva.

23. Eljárás az aszpartil-proteázok aktivitásának gátlására emlősökben, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó emlősnek egy 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítményt adunk be.

24. Eljárás HIV-fertőzés kezelésére emlősökben, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó emlősnek egy 18. igénypont szerinti gyógyszerkészítményt adunk be.

25. A 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó emlősnek akár az összes hatóanyagot tartalmazó egyetlen gyógyszerkészítményként, akár külön gyógyszerkészítmény formájában egy vagy több további hatóanyagot adunk be, amelyek vírusellenes szerek, az 1. igénypontban meghatározottól eltérő HIV-proteáz inhibitorok vagy immunstimulátorok közül lettek kiválasztva.

26. A 25. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szóban forgó egy vagy több hatóanyag zidovudin (AZT), zalcitabin (ddC), didanozin (ddI), sztavudin (d4T), 3TC, 935U83, 1592U89, 524W91, szakvinavir (Ro 31-8959), L-735,524, SC-52151, ABT 538 (A80538), AG 1341, XM 412, XM 450, CPG 53,437 és tuszkarazol nevű vagy jelű vegyületek közül lett kiválasztva.

27. A 24. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a beadás orális beadást jelent.

A meghatalmazott:

*rajz nélkül*  
2001. 12. 04. *JK*

Dr. ...  
...  
...  
...  
...  
...