

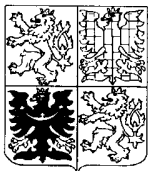
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2363

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **09.03.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **24.12.1997**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/998050**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/04595**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/33815**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 307/20 A 61 K 31/661
C 07 F 9/655 A 61 K 31/18
C 07 F 9/6584 A 61 K 31/7048
C 07 D 405/12 A 61 P 31/18
C 07 D 417/12
C 07 C 311/18
C 07 H 15/26
A 61 K 31/341

(71) Přihlašovatel:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED,
Cambridge, MA, US;

(72) Původce:

Tung Roger D., Beverly, MA, US;
Hale Michael R., Bedford, MA, US;
Baker Christopher T., Waltham, MA, US;
Furfine Eric Steven, Durham, NC, US;
Kaldor Istvan, Durham, NC, US;
Kazmierski Wiesław Mieczysław, Raleigh, NC, US;
Spaltenstein Andrew, Raleigh, NC, US;

(74) Zástupce:

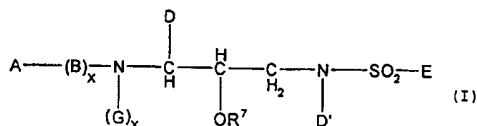
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Deriváty sulfonamidů a farmaceutický
prostředek, který je obsahuje**

(57) Anotace:

Proléčiva ze třídy sulfonamidů obecného vzorce I, která jsou inhibitory aspartylproteázy. Nová třída proléčiv, která jsou inhibitory HIV aspartylproteázy a vyznačují se výhodnou rozpustností ve vodě, vysokou biologickou využitelností při perorálním podávání a snadnou in vivo generací aktivní složky. Farmaceutické kompozice obsahující tato léčiva. Proléčiva a farmaceutické kompozice podle vynálezu jsou zvláště vhodné pro snížení zatížení pilulkami a zlepšení spolupráce pacienta. Způsoby léčení savců těmito proléčivy a farmaceutickými kompozicemi.



Deriváty sulfonamidů a farmaceutický prostředek, který je obsahuje

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká proléčiv ze třídy sulfonamidů, které jsou inhibitory aspartylproteasy. V jednom provedení se vynález týká nové třídy proléčiv inhibitorů HIV aspartylové proteasy, vyznačující se výhodnou rozpustností ve vodě, vysokou perorální biologickou dostupností a snadnou *in vivo* produkcí aktivní složky. Vynález se také týká farmaceutických prostředků obsahujících tato proléčiva. Proléčiva a farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu jsou zejména vhodné pro omezení zatížení pacienta množstvím pilulek a zlepšení spolupráce pacienta. Vynález se také týká způsobu léčení savců pomocí uvedených proléčiv a farmaceutických prostředků.

Dosavadní stav techniky

Inhibitory aspartylproteasy jsou považovány za současné nejúčinnější léky v boji proti infekci HIV. Tyto inhibitory ale za účelem dosažení dobré účinnosti proti enzymu vyžadují určité fyzikálně chemické vlastnosti. Jednou z těchto vlastností je vysoká hydrofobičnost. Bohužel tato vlastnost vede k velmi špatné rozpustnosti ve vodě a nízké perorální biologické dostupnosti.

US patent 5,585,397 popisuje třídu sulfonamidových sloučenin, které jsou inhibitory enzymu aspartylproteasy. Tyto sloučeniny ilustrují nevýhodu provázející farmaceutické prostředky obsahující hydrofobní inhibitory aspartylproteasy. Například v patentu US 5,585,397 je uvedena jako inhibitor aspartylové proteasy látka VX-478, což je 4-amino-N-((2-syn,3S)-2-hydroxy-4-fenyl-3((S)-tetrahydrofuran-3-yl-oxykarbonylamino)butyl-N-isobutyl-

benzensulfonamid, který má poměrně nízkou rozpustnost ve vodě. Zatímco je perorální biologická dostupnost tohoto inhibitoru v „roztoku“ výborná, je dávka látky VX-478 velmi omezena množstvím tekutiny přítomné v konkrétní kapalně dávkovací formě, například v kapsuli z měkké želatiny. Vyšší rozpustnost ve vodě by zvýšila množství léčiva VX-478 v jednotkové dávce.

V současnosti je horní hranice obsahu látky VX-478 v jedné kapsuli 150 mg. V případě terapeutické dávky 2400 mg/den látky VX-478 to pro pacienta znamená spolknout 16 kapsulí za den. Toto velké množství kapsulí vede pravděpodobně k tomu, že pacient špatně spolupracuje a tak nedochází k optimálnímu terapeutickému účinku léčiva. Velké množství kapsulí zároveň odrazuje zvýšení množství léčiva podávaného pacientům v jednom dni. Další nevýhodou tak velkého množství kapsulí a průvodní špatné spolupráce pacientů vedou k problémům při léčení dětí trpících HIV.

Dále jsou tyto „roztoky“ (jako mesylát) na hranici nasycení rozpustnosti VX-478. To je příčinou reálné možnosti krystalizace léčiva z roztoku při různých skladovacích a/nebo přepravních podmínkách. To vede ke ztrátě části biologické dostupnosti VX-478.

Jednou cestou, jak překonat tyto problémy je vývoj standardní pevné formy jako jsou tablety, kapsule nebo suspenze. Bohužel tyto pevné dávkovací formy mají o mnoho nižší perorální biologickou dostupnost léčiva.

Proto existuje potřeba zvýšit množství léčiva v dávkovací jednotce inhibitoru aspartylproteasy. Tato zlepšená dávková forma omezí množství kapsulí a zlepší spolupráci pacienta a také

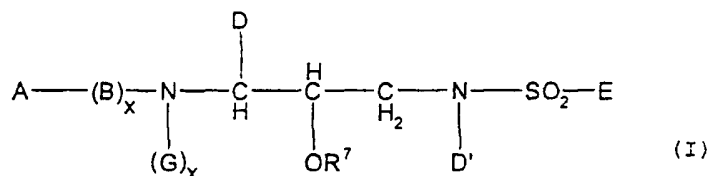
poskytne možnost zvýšit množství léčiva podávaného pacientům za den.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje nová proléčiva třídy sulfonamidových sloučenin, která jsou inhibitory aspartylproteasy, zejména HIV aspartylproteasy. Tato proléčiva se vyznačují výbornou rozpustností ve vodě, zvýšenou biologickou dostupností a snadno se *in vivo* metabolizují na aktivní inhibitory. Předkládaný vynález se týká i farmaceutických prostředků obsahujících tato proléčiva a způsobů léčení HIV infekce u savců za použití těchto proléčiv a jejich farmaceutických prostředků.

Tato proléčiva lze použít pro léčení nebo profylaxi virových infekcí samostatně nebo v kombinaci s dalšími terapeutickými nebo profylaktickými činidly, jako jsou antivirová činidla, antibiotika, imunomodulátory nebo vakcíny.

Základním předmětem předkládaného vynálezu je poskytnutí nové třídy proléčiv ze skupiny sulfonamidových sloučenin, které jsou inhibitory aspartylproteasy, a zejména inhibitory HIV aspartylproteasy. Tato nová třída sulfonamidů je reprezentována vzorcem I:



kde skupina A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; skupina Ht; skupina $-\text{R}^1\text{-Ht}$; $-\text{R}^1$ -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsa-

hující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina -O-Ht, skupina -NR²-CO-N(R²)₂ nebo skupina -CO-N(R²)₂;

-R¹-alkenylová skupina obsahující v alkenylové části 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina -O-Ht, skupina -NR²-CO-N(R²)₂ nebo skupina -CO-N(R²)₂; nebo skupina R⁷;

každá skupina R¹ je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina -C(O)-, skupina -S(O)₂-, skupina -C(O)-C(O)-, skupina -O-C(O)-, skupina -O-S(O)₂-, skupina -NR²-S(O)₂-, skupina -NR²-C(O)- nebo skupina -NR²-C(O)-C(O)-;

každá skupina Ht je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku; nebo pětičlenný až sedmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina N(R²), atom kyslíku, atom síry a skupina S(O)_n; kde jmenovaná arylová skupina nebo jmenovaná heterocyklická skupina je popřípadě kondenzována ke skupině Q; a kde je libovolný člen uvedených skupin Ht popřípadě substituovaný jedním nebo několika substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina -OR², skupina SR², skupina -R², skupina -N(R²)(R²), skupina -R²-OH, skupina -CN, skupina -CO₂R², skupina -C(O)-N(R²)₂, skupina -S(O)₂-N(R²)₂, skupina -N(R²)-C(O)-R², skupina -C(O)-R², skupina -S(O)_n-R², skupina -OCF₃, skupina S(O)_n-Q, methylenedioxy skupina, skupina -N(R²)-S(O)₂(R²), atom halogenu, skupina -CF₃, skupina -NO₂, skupina Q, skupina -OQ, skupina -OR⁷, skupina -SR⁷, skupina -R⁷, skupina -N(R²)(R⁷) nebo skupina -N(R⁷)₂;

každá skupina R^2 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovaná skupinou Q;

pokud je přítomna skupina B, je to skupina $-N(R^2)-C(R^3)_2-C(O)$;

každé x je nezávisle 0 nebo 1;

každá skupina R^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina Ht, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku; kde libovolný člen uvedené skupiny R^3 , kromě atomu vodíku, je popřípadě substituovaný jedním nebo několika substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NH-R^2$, skupina $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$, skupina Ht, skupina $-CN$, skupina $-SR^2$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $NR^2-C(O)-R^2$;

každé n je nezávisle 1 nebo 2;

pokud je přítomna skupina G, je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina R^7 nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo, pokud G je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jsou k sobě skupina G a skupina R^7 vázané buď přímo nebo přes alkylový můstek obsahující 1 až 3 atomy uhlíku za vzniku heterocyklického kruhu; nebo

pokud skupina G není přítomna (tj. pokud x ve skupině $(G)_x$ je 0), pak je atom dusíku, ke kterému je skupina G připojena, navázán přímo ke skupině R^7 ve zbytku $-OR^7$;

D a D' jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny, kterou tvoří skupina Q; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami

vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q ; alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q ; cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou Q nebo kondenzovaná ke skupině Q ; nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou Q nebo kondenzovaná ke skupině Q ;

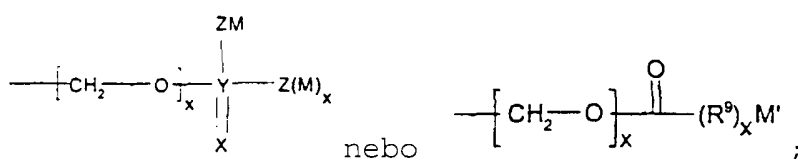
každá skupina Q je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří tříčlenný až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený karbocyklický kruhový systém; nebo pětičlenný až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující jeden nebo několik heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, dusíku, síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^2)$; kde Q je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-R^2-OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, atom halogenu nebo skupina $-CF_3$;

E je skupina vybraná z množiny, kterou tvoří skupina Ht ; skupina $O-Ht$; skupina $Ht-Ht$; skupina $-O-R^3$; skupina $-N(R^2)(R^3)$; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht ; alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht ;

nasycený uhlíkatý cyklus obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, který je popřípadě substituovaný jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupinami, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; nebo nenasyčený uhlíkatý cyklus obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, který je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)-NHR^2$, skupina $-S(O)_2-NHR^2$, atom halogenu, skupina $-NR^2-C(O)-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$ nebo skupina $-CN$;

každá skupina R^7 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří



kde každá skupina M je nezávisle vybraná z množiny, kterou tvoří atom vodíku, lithia, sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku, barya, skupina $-N(R^2)_4$, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina $-R^6$; kde 1 až 4 zbytky $-CH_2$ alkylové nebo alkenylové skupiny jiné než skupina $-CH_2$, která je vázaná ke skupině Z, jsou popřípadě nahrazeny heteroskupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, síry, skupina $S(O)$, skupina $S(O)_2$, nebo skupina $N(R^2)$; a kde je libovolný atom vodíku v uvedené alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 popřípadě nahrazen substituentem vybraným z množiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $N(R^2)_2$, skupina $N(R^2)_3$, skupina R^2OH , skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $C(O)R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina OCF_3 , skupina

$-S(O)_n-R^6$, skupina $N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, skupina $-CF_3$ nebo skupina $-NO_2$;

M' je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina $-R^6$; kde jsou 1 až 4 skupiny $-CH_2$ alkylové nebo alkenylové skupiny popřípadě nahrazeny heteroskupinou vybranou z množiny, kterou tvoří atomy kyslíku, síry, skupina $S(O)$, skupina $S(O)_2$ nebo skupina $N(R_2)$; a kde je libovolný atom vodíku v uvedené alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 popřípadě nahrazen substituentem vybraným z množiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $N(R^2)_3$, skupina $-R^2OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-R^6$, $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, skupina $-CF_3$ nebo nitroskupina;

Z je skupina CH_2 , atom kyslíku, síry, skupina $N(R^2)_2$ nebo, pokud skupina M není přítomna, atom vodíku;

Y je atom fosforu nebo síry;

X je atom kyslíku nebo síry; a

R^9 je skupina $C(R^2)_2$, atom kyslíku nebo skupina $N(R^2)$; a pokud Y je atom síry, Z není atom síry; a

R^6 je pětičlenný až šestičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený uhlíkatý nebo heterocyklický kruhový systém, nebo osmičlenný až desetičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený bicyklický kruhový systém; kde libovolný uvedený heterocyklický kruhový systém obsahuje jeden nebo několik heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, dusíku, síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^2)$; a kde libovolný uvedený kruhový systém obsahuje popřípadě 1 až 4

substituenty nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, O-alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo OC(O)-alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

Předmětem předkládaného vynálezu je i poskytnutí farmaceutického prostředku obsahujícího sulfonamidové proléčivo vzorce I a způsobů jejich použití jako proléčiv inhibitorů HIV aspartylproteasy.

Podrobný popis vynálezu

Za účelem hlubšího porozumění vynálezu následuje podrobný popis. V popisu jsou použité následující zkratky:

Ac	acetylová skupina
Me	methylová skupina
Et	ethylová skupina
Bzl	benzylová skupina
Trityl	trifenylmethylová skupina
Asn	D- nebo L-asparagin
Ile	D- nebo L-isolucin
Phe	D- nebo L-fenylalanin
Val	D- nebo L-valin
Boc	t-butoxykarbonylová skupina
Cbz	benzyloxykarbonylová skupina (karbobenzyloxyskupina)
Fmoc	9-fluorenylmethoxykarbonyl
DCC	dicyklohexylkarbodiimid
DIC	diisopropylkarbodiimid
EDC	hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HOSu	1-hydroxysukcinimid
TFA	trifluoroctová kyselina
DIEA	diisopropylethylamin

DBU 1,5-diazabicyklo(5,4,0)undec-7-en
EtOAc ethylacetát

Podle předkládaného vynálezu se používají následující termíny:

Pokud není výslovně uvedeno jinak, termíny „SO₂-“ a „S(O)₂-“ znamenají podle předkládaného vynálezu sulfon nebo deriváty sulfonu (tj. obě připojené skupiny jsou vázány k atomu síry) a ne ester sulfinátu.

Pro sloučeniny vzorce I a jejich meziprodukty je stereochemie skupiny -OR⁷ definována vzhledem k D na sousedním atomu uhlíku, pokud je molekula nakreslena pomocí prodlouženého cikcak zobrazení (tak, jak je nakresleno pro sloučeniny XI, XV, XXII, XXIII a XXXI). Pokud obě skupiny -OR⁷ a D leží na stejné straně roviny definované prodlouženou páteří sloučeniny, bude stereochemie -OR⁷ nesoucí atom uhlíku označována jako „syn“. Pokud leží skupina -OR⁷ a D na opačných stranách této roviny, bude stereochemie -OR⁷ označována jako „anti“.

Termín „arylová skupina“, samotný nebo v kombinaci s jiným termínem, znamená karbocyklickou aromatickou skupinu obsahující specifikovaný počet atomů uhlíku.

Termín „heterocyklus“ znamená pětičlenný až sedmičlenný monocyklický nebo osmičlenný až jedenáctičlenný bicyklický heterocyklus, který je buď nasycený nebo nenasycený a který může být popřípadě kondenzovaný s benzoskupinou, pokud je monocyklický. Každý heterocyklus se skládá z atomů uhlíku a obsahuje jeden až čtyři heteroatomy vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, atom kyslíku a atom síry. Podle předkládaného vynálezu zahrnují termíny „dusíkový a sírový heteroatom“ jakoukoli oxidovou formu dusíku a síry a kvarternizovanou formu jakéhokoli bazického atomu dusíku. Heterocyklický kruh může být vázán na jakémkoli heteroatomu cyklu, pokud dojde ke vzniku stabilní struktury.

Výhodné heterocykly definované výše jsou například benzimidazolylová skupina, imidazolylová skupina, imidazolinoylová skupina, imidazolidinylová skupina, chinolylová skupina, isochinolylová skupina, indolylová skupina, pyridylová skupina, pyrrolylová skupina, pyrrolinylová skupina, pyrazolylová skupina, pyrazinylová skupina, chinoxolylová skupina, piperidinylová skupina, morfolinylová skupina, thiamorfolinylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina, triazolylová skupina, thiazolylová skupina, β -karbolinylová skupina, tetrazolylová skupina, thiazolidinylová skupina, benzofuranoylová skupina, thiamorfolinylsulfonová skupina, benzoxazolylová skupina, oxopiperidinylová skupina, oxopyrrolidinylová skupina, oxoazepinylová skupina, azepinylová skupina, isoxazolylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina, thiadiazoylová skupina, benzo-dioxolylová skupina, thiofenylová skupina, tetrahydrothiofenylová skupina a sulfolanylová skupina.

Termíny „HIV proteáza“ a „HIV aspartylproteáza“ se používají zaměnitelně a znamenají aspartylproteázu kódovanou lidským imunodeficientním virem typu 1 nebo 2. Ve výhodném provedení podle předkládaného vynálezu znamenají tyto termíny aspartylproteázu lidského imunodeficientního viru typu 1.

Termín „farmaceuticky účinné množství“ znamená množství účinné při léčení HIV infekce u pacienta. Termín „profylakticky účinné množství“ znamená množství účinné při prevenci HIV nákazy u pacienta. Podle předkládaného vynálezu znamená termín „pacient“ savce, včetně člověka.

Termín „farmaceuticky přijatelný nosič nebo adjuvant“ znamená netoxický nosič nebo adjuvant, který se může podávat pacientovi společně se sloučeninou podle předkládaného vynálezu a který nepoškozuje její farmakologickou aktivitu.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle předkládaného vynálezu zahrnují soli, které jsou odvozeny od farmaceuticky přijatelných anorganických a organických kyselin a bazí. Příklady vhodných kyselin zahrnují kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu dusičnou, kyselinu chloristou, kyselinu fumarovou, kyselinu maleinovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu glykolovou, kyselinu mléčnou, kyselinu salicylovou, kyselinu jantarovou, kyselinu paratoluen-sulfonovou, kyselinu vinnou, kyselinu octovou, kyselinu citrónovou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu mravenčí, kyselinu benzoovou, kyselinu malonovou, kyselinu naftalen-2-sulfonofou a kyselinu benzensulfonovou. Další kyseliny, jako je kyselina šťavelová, i když nejsou samotné farmaceuticky přijatelné, se mohou použít při přípravě solí využitelných jako meziprodukty při získávání sloučenin podle předkládaného vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí.

Soli odvozené od příslušných bazí zahrnují soli alkalických kovů (například sodíku), soli kovů alkalických zemin (například hořčíku), amoniové soli a soli $N-(alkyl)_4^+$ obsahující v každé alkylové skupině 1 až 4 atomy uhlíku.

Termín „thiokarbamáty“ znamená sloučeniny obsahující funkční skupinu $N-SO_2-O$.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu obsahují jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku a vyskytují se tedy jako racemáty a racemické směsi, jednotlivé enantiomery, diastereomerní směsi a jednotlivé diastereomery. Všechny takové formy těchto sloučenin jsou výslovně zahrnuty do předkládaného vynálezu. Každý stereogenní atom uhlíku může mít R nebo S konfiguraci. Explicitně uvedená hydroxylová skupina je také výhodná, když je v poloze syn vzhledem k D v prodloužené cikcak konformaci mezi atomy dusíku uvedené u sloučeniny vzorce I.

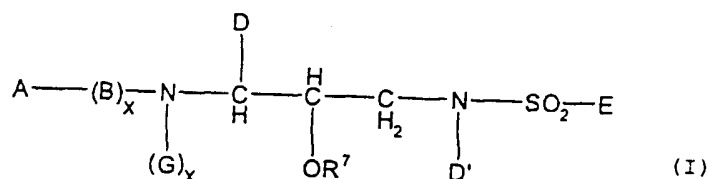
Mezi kombinace substituentů a záměny zahrnuté podle předkládaného vynálezu patří pouze ty, které vedou ke vzniku stabilních sloučenin. Termín „stabilní“ podle předkládaného vynálezu znamená sloučeniny, které mají stabilitu dostatečnou pro to aby, aby umožnila výrobu a podávání pacientům způsoby, které jsou odborníkům v této oblasti známe. Typicky jsou tyto sloučeniny stabilní při teplotě 40 °C nebo nižší, v nepřítomnosti vlhkosti nebo dalších chemicky reaktivních podmínek, nejméně jeden týden.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou použít ve formě solí odvozených od anorganických kyselin nebo organických kyselin. Mezi tyto kyselé soli patří například následující: acetát, adipát, alginát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, hydrogensíran, butyrát, citrát, kamforát, kafrsulfonát, cyklopentanpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, ethansulfonát, fumarát, glukohheptanoát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2hydroxyethansulfonát, laktát, maleát, methansulfonát, 2-naftalensulfonát, nikotinát, oxalát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartrát, thiokyanát, tosylát a undekanoát.

Předkládaný vynález také předpokládá kvartenizaci všech skupin obsahujících bazický atom dusíku ve sloučeninách podle předkládaného vynálezu. Bazický atom dusíku se může kvartenizovat jakýmkoli činidly, která jsou pro tento účel odborníkům pracujícím v této oblasti známá, včetně například nižších alkylhalogenidů, jako jsou methyl, ethyl, propyl a butyl chloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfátů, jako jsou dimethyl, diethyl, dibutyl a diamylsulfáty; halogenidů s dlouhým řetězcem, jako jsou decyl, lauryl, myristyl a stearyl chloridy, bromidy a jodidy; a arylalkylhalidů, jako jsou benzyl a fen-

ethylbromidy. Pomocí takové kvartenizace se mohou získat produkty, které jsou rozpustné nebo dispergovatelné ve vodě nebo v oleji.

Novými sulfonamidy podle předkládaného vynálezu jsou sloučeniny vzorce I:



kde:

skupina A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; skupina Ht; skupina $-\text{R}^1\text{-Ht}$; $-\text{R}^1$ -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-\text{O-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-CO-N(R}^2)_2$ nebo skupina $-\text{CO-N(R}^2)_2$; $-\text{R}^1$ -alkenylová skupina obsahující v alkenylové části 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-\text{O-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-CO-N(R}^2)_2$ nebo skupina $-\text{CO-N(R}^2)_2$; nebo skupina R^7 ;

každá skupina R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{C(O)-}$, skupina $-\text{S(O)}_2-$, skupina $-\text{C(O)-C(O)-}$, skupina $-\text{O-C(O)-}$, skupina $-\text{O-S(O)}_2$, skupina $-\text{NR}^2\text{-S(O)}_2-$, skupina $-\text{NR}^2\text{-C(O)-}$ nebo skupina $-\text{NR}^2\text{-C(O)-C(O)-}$;

každá skupina Ht je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cyklo-

alkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku; nebo pětičlenný až sedmičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina $N(R^2)$, atom kyslíku, atom síry a skupina $S(O)_n$; kde jmenovaná arylová skupina nebo jmenovaná heterocyklická skupina je popřípadě kondenzována ke skupině Q; a kde je libovolný člen uvedených skupin Ht popřípadě substituovaný jedním nebo několika substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina SR^2 , skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)(R^2)$, skupina $-R^2-OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)-R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $S(O)_n-Q$, methylenedioxykupina, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, skupina $-CF_3$, skupina $-NO_2$, skupina Q, skupina $-OQ$, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-R^7$, skupina $-N(R^2)(R^7)$ nebo skupina $-N(R^7)_2$;

každá skupina R^2 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovaná skupinou Q;

pokud je přítomna skupina B, je to skupina $-N(R^2)-C(R^3)_2-C(O)$;

každé x je nezávisle 0 nebo 1;

každá skupina R^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina Ht, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku; kde libovolný člen uvedené skupiny R^3 , kromě atomu vodíku, je popřípadě substituovaný jedním nebo několika substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina

$-C(O)-NH-R^2$, skupina $-S(O)_n-N(R^2)(R^2)$, skupina Ht , skupina $-CN$, skupina $-SR^2$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $NR^2-C(O)-R^2$;

každé n je nezávisle 1 nebo 2;

pokud je přítomna skupina G , je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina R^7 nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo, pokud G je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jsou k sobě skupina G a skupina R^7 vázané buď přímo nebo přes alkylový můstek obsahující 1 až 3 atomy uhlíku za vzniku heterocyklického kruhu; nebo

pokud skupina G není přítomna (tj. pokud x ve skupině $(G)_x$ je 0), pak je atom dusíku, ke kterému je skupina G připojena, navázán přímo ke skupině R^7 ve zbytku $-OR^7$ za nahrazení jedné skupiny $-ZM$ z R^7 ;

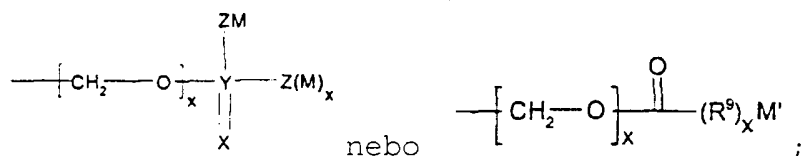
D a D' jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny, kterou tvoří skupina Q ; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q ; alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q ; cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou Q nebo kondenzovaná ke skupině Q ; nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou Q nebo kondenzovaná ke skupině Q ;

každá skupina Q je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří tříčlenný až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený karbocyklický kruhový systém; nebo pětičlenný až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující jeden nebo několik heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, dusíku, síry, skupina $S(O)_2$ nebo skupina $N(R^2)$; kde Q je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-R^2-OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, atom halogenu nebo skupina $-CF_3$;

E je skupina vybraná z množiny, kterou tvoří skupina Ht; skupina O-Ht; skupina Ht-Ht; skupina $-O-R^3$; skupina $-N(R^2)(R^3)$; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; nasycený uhlíkatý cyklus obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, který je popřípadě substituovaný jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupinami, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; nebo nenasycený uhlíkatý cyklus obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, který je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)-NHR^2$, skupina $-S(O)_2-NHR^2$, atom halogenu, skupina $-NR^2-C(O)-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$ nebo skupina $-CN$;

každá skupina R^7 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří



kde každá skupina M je nezávisle vybraná z množiny, kterou tvoří atom vodíku, lithia, sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku, barya, skupina $-\text{N(R}^2\text{)}_4$, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina $-\text{R}^6$; kde 1 až 4 zbytky $-\text{CH}_2$ alkylové nebo alkenylové skupiny jiné než skupina $-\text{CH}_2$, která je vázaná ke skupině Z, jsou popřípadě nahrazeny heteroskupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, síry, skupina S(O) , skupina S(O)_2 , nebo skupina $\text{N(R}^2\text{)}$; a kde je libovolný atom vodíku v uvedené alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 popřípadě nahrazen substituentem vybraným z množiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $\text{N(R}^2\text{)}_2$, skupina $\text{N(R}^2\text{)}_3$, skupina R^2OH , skupina $-\text{CN}$, skupina $-\text{CO}_2\text{R}^2$, skupina $-\text{C(O)-N(R}^2\text{)}_2$, skupina $\text{S(O)}_2-\text{N(R}^2\text{)}_2$, skupina $\text{N(R}^2\text{)-C(O)-R}^2$, skupina C(O)R^2 , skupina $-\text{S(O)}_n-\text{R}^2$, skupina OCF_3 , skupina $-\text{S(O)}_n-\text{R}^6$, skupina $\text{N(R}^2\text{)-S(O)}_2(\text{R}^2)$, atom halogenu, skupina $-\text{CF}_3$ nebo skupina $-\text{NO}_2$;

M' je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina $-\text{R}^6$; kde jsou 1 až 4 skupiny $-\text{CH}_2$ alkylové nebo alkenylové skupiny popřípadě nahrazeny heteroskupinou vybranou z množiny, kterou tvoří atomy kyslíku, síry, skupina S(O) , skupina S(O)_2 nebo skupina $\text{N(R}^2\text{)}$; a kde je libolný atom vodíku v uvedené alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 popřípadě nahrazen substituentem vybraným z množiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{N(R}^2\text{)}_2$,

skupina $N(R^2)_3$, skupina $-R^2OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-R^6$, $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, skupina $-CF_3$ nebo nitroskupina;

Z je skupina CH_2 , atom kyslíku, síry, skupina $N(R^2)_2$ nebo, pokud skupina M není přítomna, atom vodíku;

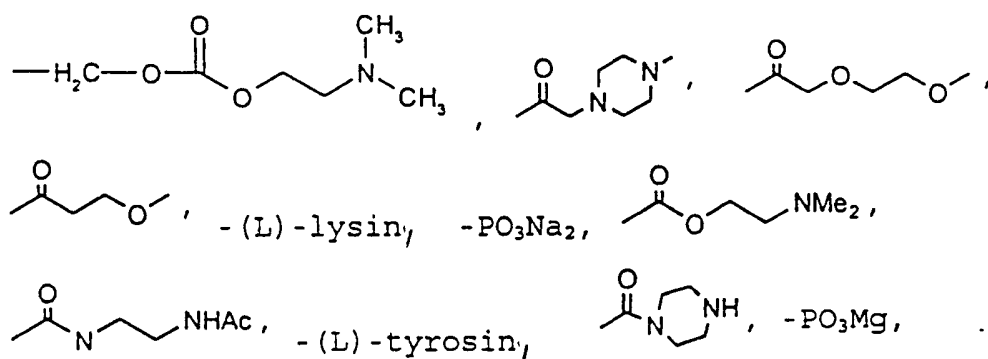
Y je atom fosforu nebo síry;

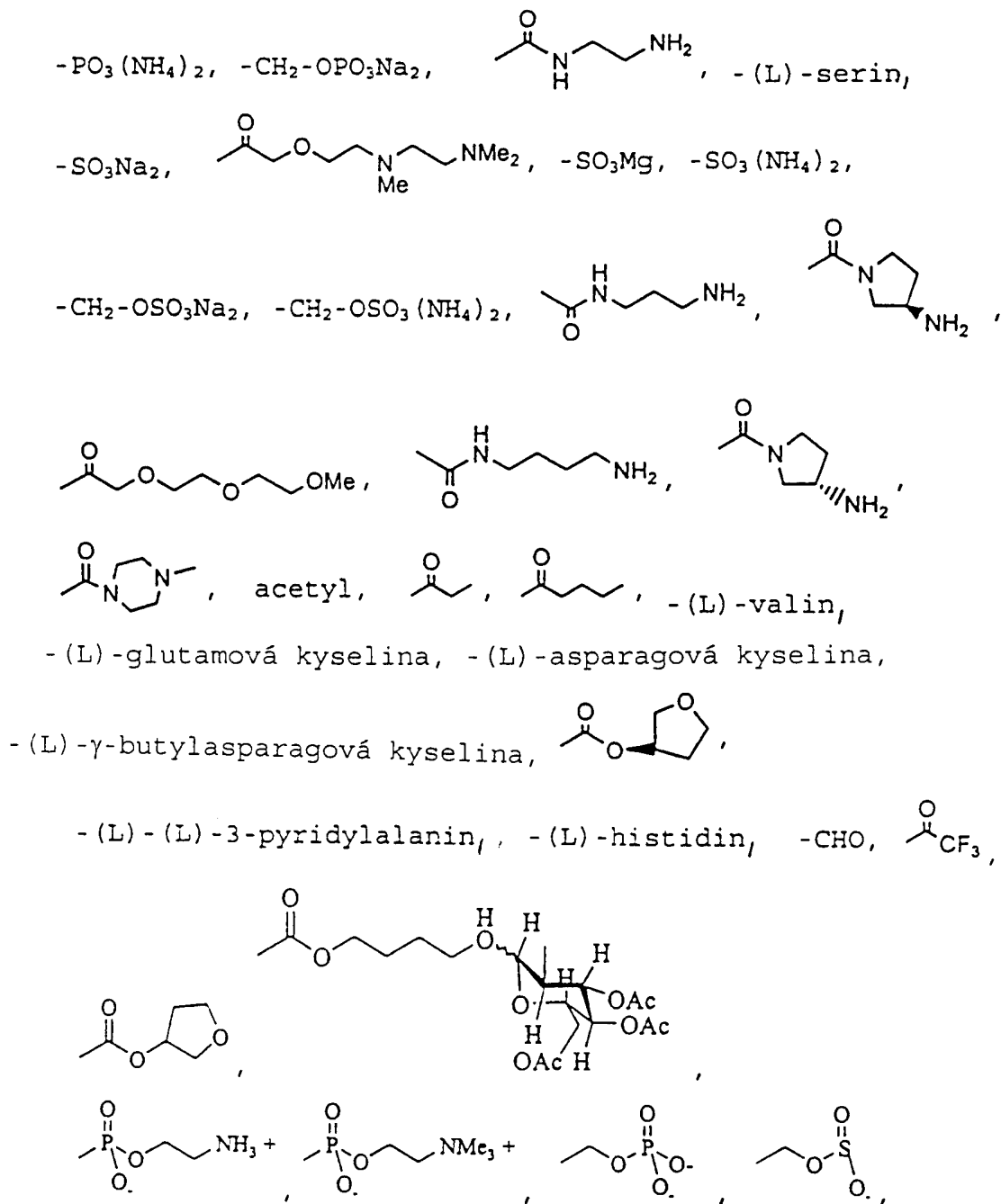
X je atom kyslíku nebo síry; a

R^9 je skupina $C(R^2)_2$, atom kyslíku nebo skupina $N(R^2)$; a pokud Y je atom síry, Z není atom síry; a

R^6 je pětičlenný až šestičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený uhlíkatý nebo heterocyklický kruhový systém, nebo osmičlenný až desetičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený bicyklický kruhový systém; kde libovolný uvedený heterocyklický kruhový systém obsahuje jeden nebo několik heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, dusíku, síry, skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^2)$; a kde libovolný uvedený kruhový systém obsahuje popřípadě 1 až 4 substituenty nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, O-alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo $OC(O)$ -alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

S výhodou je nejméně jedna skupina R^7 vybrána ze skupiny, kterou tvoří:





PO_3K_2 , PO_3Ca , $\text{PO}_3\text{-spermin}$, $\text{PO}_3\text{-(spermidin)}_2$ nebo $\text{PO}_3\text{-(meglamin)}_2$.

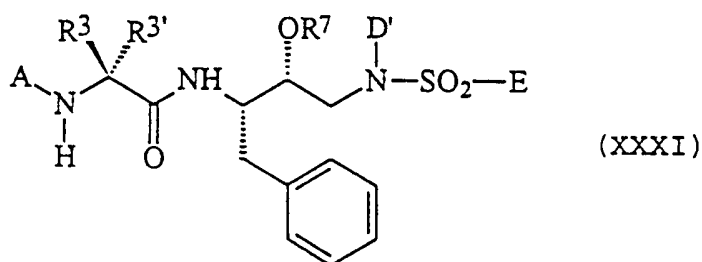
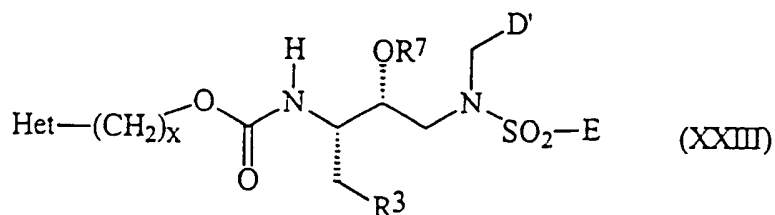
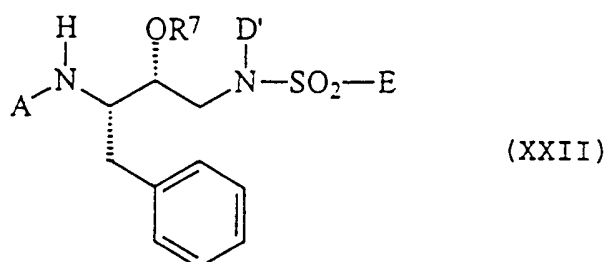
Odborníkům pracujícím v této oblasti bude zřejmé, že složka M a M' ve vzorcích podle předkládaného vynálezu bude buď kovalentně, kovalentně/zwitteriontově nebo iontově spojená buď s Z nebo R⁹ v závislosti na aktuálním výběru M nebo M'. Pokud je M nebo M' atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina nebo skupina R⁶, M nebo M' je kovalentně vázána k R⁹ nebo Z.

Pokud je M mono- nebo bivalentní kov nebo jiná nabitá skupina (tj. skupina NH_4^+), existuje mezi M a Z iontová interakce a získaná sloučenina je solí.

Pokud je ve skupině $(\text{M})_x$ $x \neq 0$, Z může být nabitá skupina. Pokud dojde k této situaci, druhá skupina M může být nabitá opačně, čímž dojde ke vzniku nulového náboje molekuly. Alternativně může být kdekoli v molekule umístěn protiion.

Pokud není výslovně uvedeno jinak, definice proměnných A, R^1 , R^2 , R^6 - R^9 , Ht, B, x, n, D, D', M, Q, X, Y, Z a E jsou stejné, jako bylo definováno výše pro sloučeniny vzorce I.

Podle výhodného provedení mají sloučeniny podle předkládaného vynálezu vzorce XXII, XXIII nebo XXXI:



kde A , R^3 , R^7 , Ht , D , D' , x , E jsou definovány výše pro sloučeniny vzorce I. Pro snadnější odkazování jsou dvě skupiny R^3 přítomné ve vzorci XXXI označeny jako R^3 a $R^{3'}$.

Zesloučenin vzorce XXII jsou výhodnější sloučeniny, kde:

A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina 3-tetrahydrofuryl-O-C(O)-, skupina 3-(1,5-dioxan)-O-C(O)- nebo skupina 3-hydroxyhexahydrofura[2,3-b]furanyl-O-C(O)-;

D' je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ a Q ;

E je arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina SR^2 , skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-R^2-OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)-R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $-S(O)_n-Q$, methylenedioxy skupina, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, haloskupina, skupina $-CF_3$, skupina $-NO_2$, skupina Q , skupina $-OQ$, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-R^7$, skupina $-N(R^2)(R^7)$ nebo skupina $-N(R^7)_2$; nebo pětičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden atom síry a popřípadě obsahující atom dusíku jako další heteroatom, kdy jmenovaný heterocyklický kruh je popřípadě substituovaný jednou až dvěma skupinami nezávisle na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří methylová skupina, skupina R^4 nebo skupina Ht .

Ht , pokud je definována jako část skupiny R^3 , je definována výše až na vyloučení heterocyklů a

všechny další proměnné jsou stejné, jako bylo definováno pro vzorec I.

Ještě výhodnější jsou sloučeniny vzorce XXII, kde A je skupina 3-tetrahydrofuryl-O-C(O)-; G je atom vodíku; D' je isobutylová skupina; E je fenylová skupina substituovaná skupinou $N(R^7)_2$; každá skupina M je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, lithia, sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku, barya, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-N(R^2)_4$; každá skupina M' je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

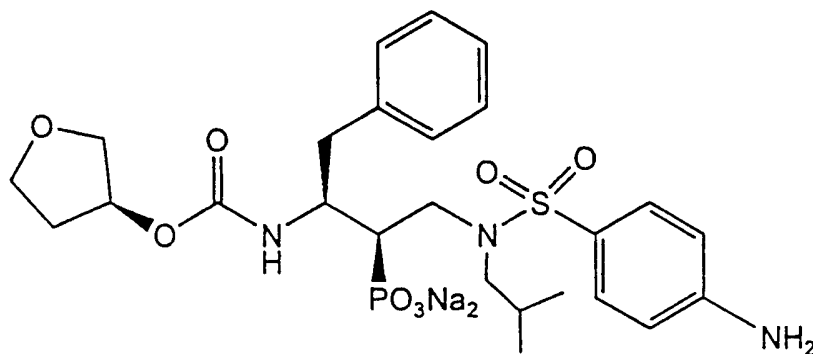
Podle dalšího výhodného provedení jsou výhodné sloučeniny vzorce XXII, kde:

E je pětičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden atom síry a popřípadě obsahující atom dusíku jako další heteroatom, kdy jmenovaný heterocyklický kruh je popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří methylová skupina, skupina R^4 nebo skupina Ht; a

všechny ostatní proměnné jsou stejné, jako bylo definováno pro vzorec I.

Ještě výhodnější jsou jakékoli sloučeniny vzorce XXII uvedené výše, kde R^7 ve skupině $-OR^7$ je skupina $-PO(OM)_2$ nebo skupina $C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, a obě skupiny R^7 ve skupině $-N(R^7)_2$ jsou atom vodíku, kde M je atom vodíku, lithia, sodíku, draslíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku; nebo kde R^7 ve skupině $-OR^7$ je skupina $C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, jedna ze skupin R^7 ve skupině $-N(R^7)_2$ je skupina $C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, a druhá je atom vodíku.

Nejvýhodnější sloučenina vzorce XXII má vzorec:



Ze sloučenin vzorce XXIII jsou nejvýhodnější sloučeniny, kde:

R^3 je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku nebo pětičlenný nebo šestičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus, kde jakákoli ze skupin R^3 může být popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NH-R^2$, skupina $S(O)_2N(R^2)(R^2)$, skupina Ht , skupina $-CN$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)_2R^2$ a skupina $NR^2-C(O)-R^2$; a

D' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 3 atomy uhlíku, kde jmenovaná alkylová skupina nebo alkenylová skupina mohou být popřípadě substituované jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-OR^2$, skupina $-O-Q$ a skupina Q (kdy všechny ostatní proměnné jsou stejné, jako bylo definováno pro sloučeniny vzorce I).

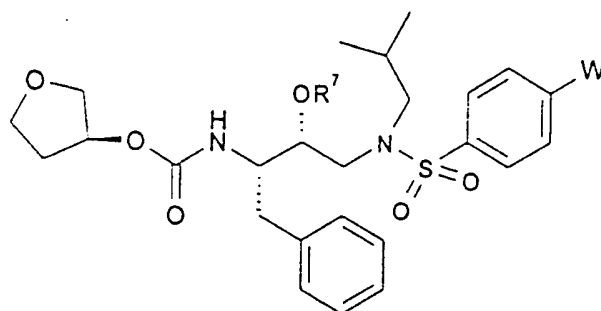
Ještě výhodnější jsou sloučeniny vzorce XXIII popsané výše, kde R^7 je skupina $-PO(OM)_2$ nebo skupina $-C(O)-M'$.

Ze sloučenin vzorce XXXI jsou nejvýhodnější sloučeniny, kde A je skupina R^1-Ht , každá skupina R^3 je nezávisle alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která může být

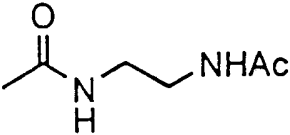
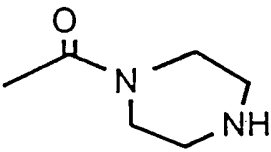
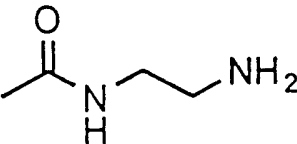
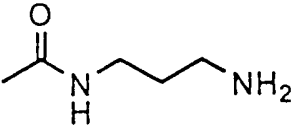
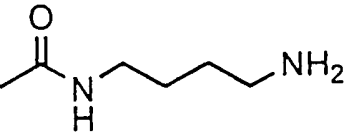
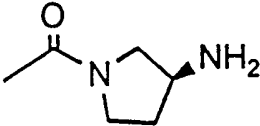
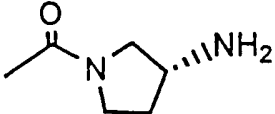
popřípadě substituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NH-R^2$, skupina $-S(O)_2N(R^2)(R^2)$, skupina Ht, skupina $-CN$, skupina $-SR^2$, skupina $-CO_2R^2$ nebo skupina $-NR^2-C(O)-R^2$; a D' je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která může být popřípadě substituovaná skupinou vybranou z množiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-OR^2$, skupina $-O-Q$; a E je skupina Ht, skupina Ht-Ht a skupina $-NR^2R^3$.

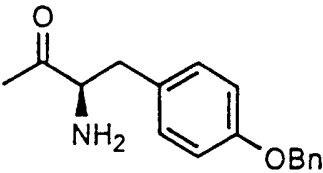
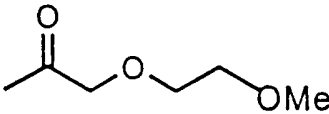
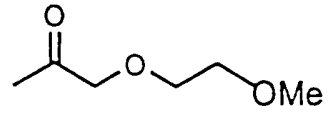
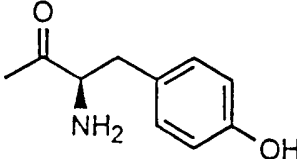
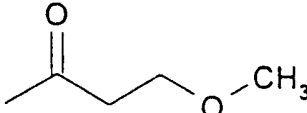
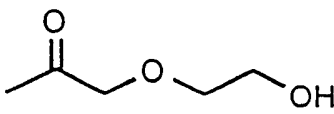
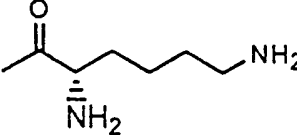
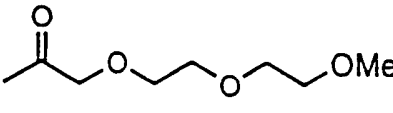
Dokonce ještě výhodnější jsou sloučeniny vzorce XXXI popsané výše, kde R^7 je skupina $-PO(OM)_2$ nebo skupina $-C(O)-M'$.

Tabulka I

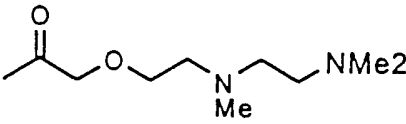
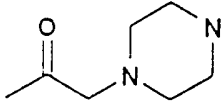
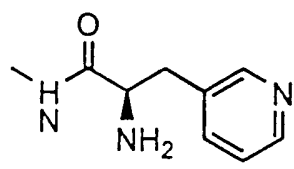
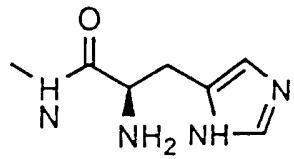
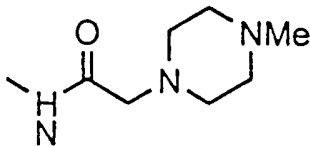
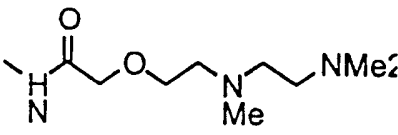
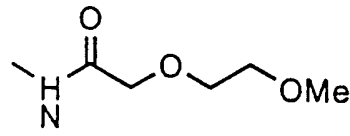


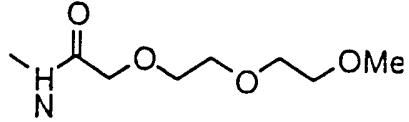
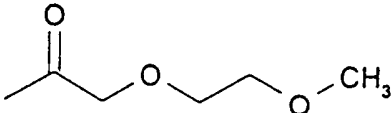
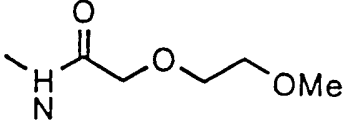
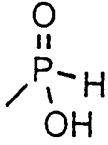
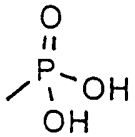
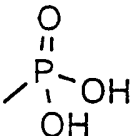
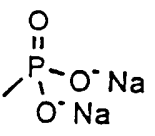
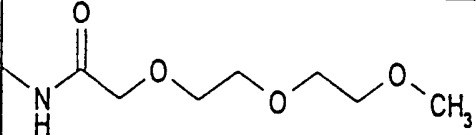
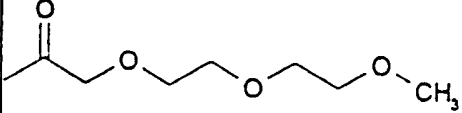
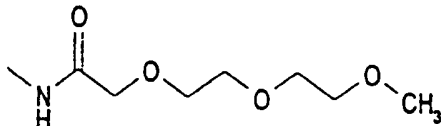
Sl.	R^7	W
198		$-NO_2$
199		$-NH_2$
200		$-NH_2$

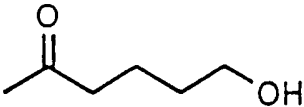
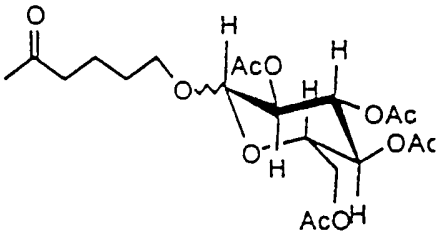
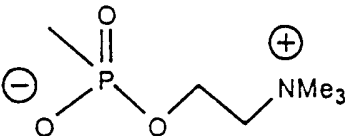
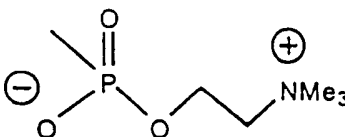
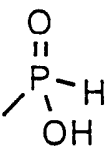
Sl. #	R ⁷	W
201		-NH ₂
202		-NH ₂
203		-NH ₂
204		-NH ₂
205		-NH ₂
206		-NH ₂
207		-NH ₂

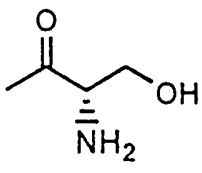
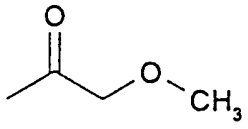
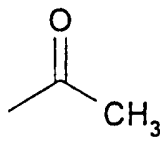
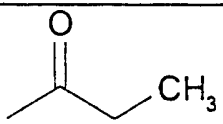
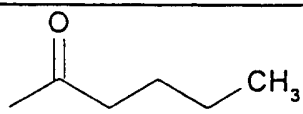
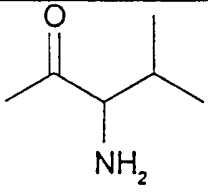
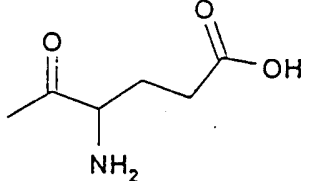
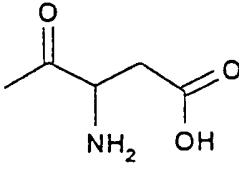
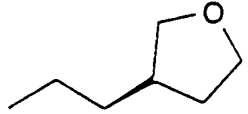
Sl.	R ⁷	W
208		-NO ₂
209		-NO ₂
210		-NH ₂
211		-NH ₂
212		-NH ₂
213		-NH ₂
214		-NH ₂
215		-NH ₂

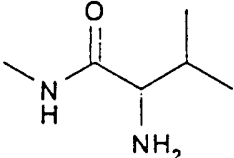
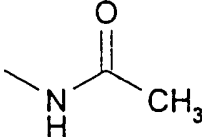
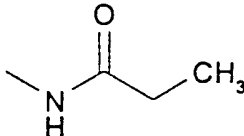
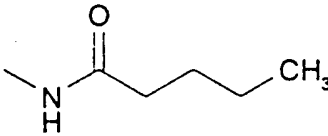
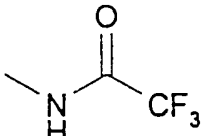
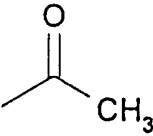
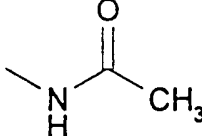
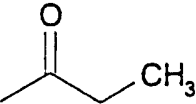
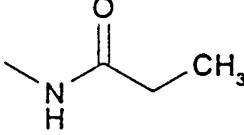
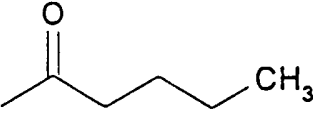
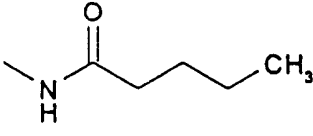
22.08.00

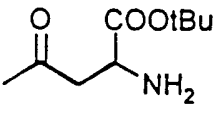
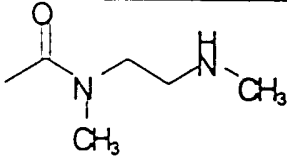
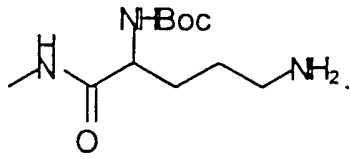
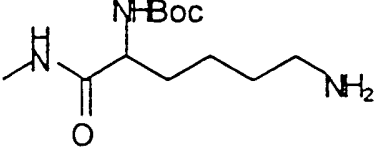
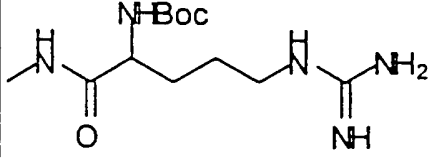
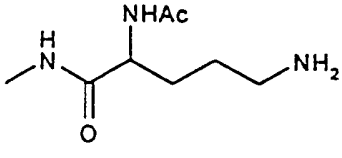
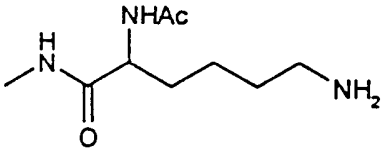
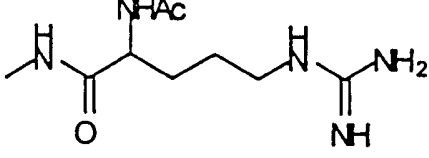
Sl.	R ⁷	W
216		-NH ₂
217		-NH ₂
219	H	
220	H	
221	H	
222	H	
223	H	

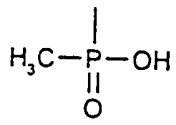
Sl.	R ⁷	W
224	H	
225		
226		-NO ₂
227		-NO ₂
228		-NH ₂
229		-NH ₂
230	H	
231		

Sl.	R ⁷	W
237		-NO ₂
238		-NO ₂
239	-SO ₃ H	-NO ₂
240	-SO ₃ H	-NH ₂
241		-NO ₂
242		-NH ₂
245		-NH ₂

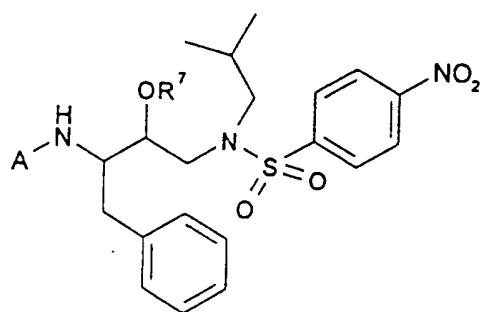
Sl.	R ⁷	W
246		-NH ₂
247		-NH ₂
248		-NH ₂
249		-NH ₂
250		-NH ₂
251		-NH ₂
252		-NH ₂
253		-NH ₂
254		-NH ₂

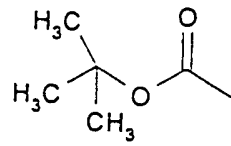
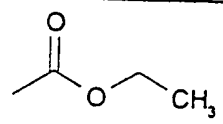
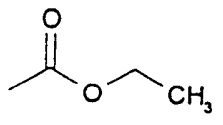
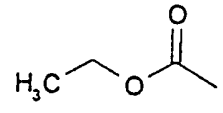
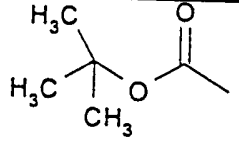
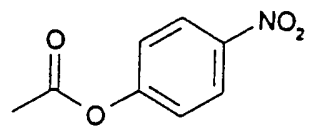
Sl.	R ⁷	W
255	H	-NH-CHO
256	H	
257	H	
258	H	
259	H	
260	H	
261		
262		
263		
264	PO ₃ K ₂	-NH ₂

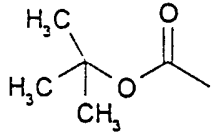
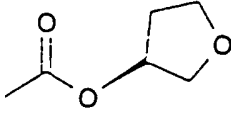
Sl.	R ⁷	W
265	PO ₃ Ca	-NH ₂
266	PO ₃ Mg	-NH ₂
267		-NH ₂
308		-NH ₂
402	H	
403	H	
404	H	
405	H	
406	H	
407	H	

Sl.	R ⁷	W
408		-NH ₂

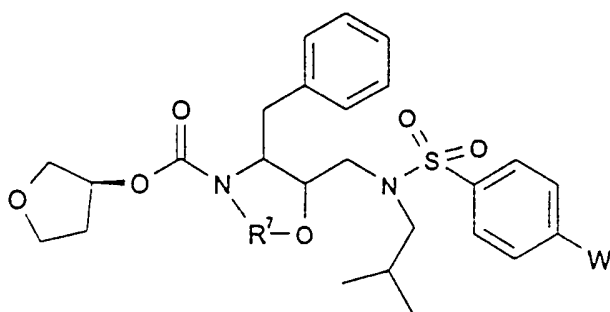
Tabulka II

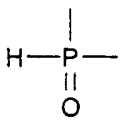
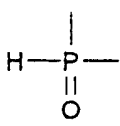
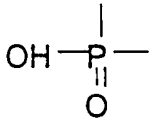
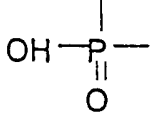


Sloučenina	A	R ⁷
232		
233	H	
234		H
235		

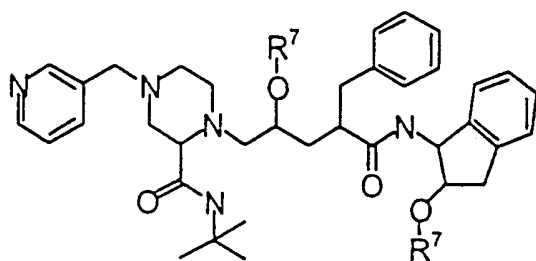
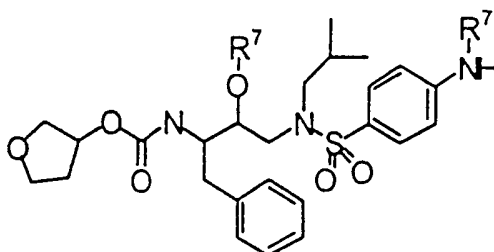
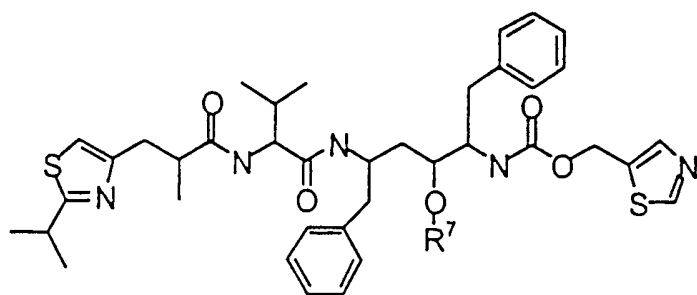
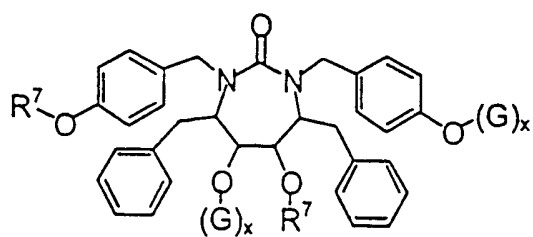
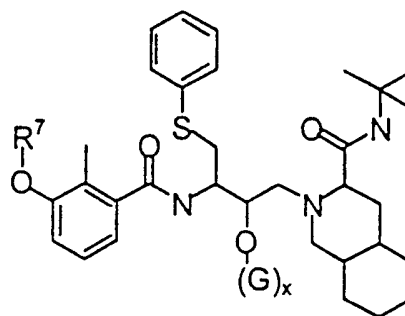
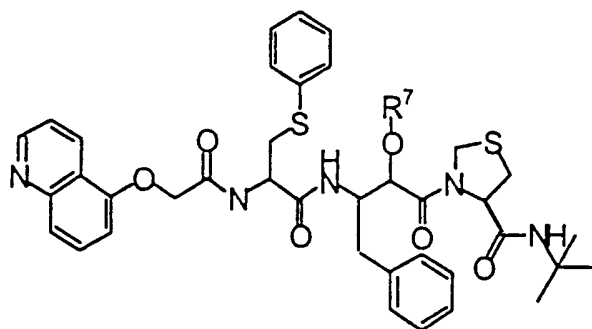
Sloučenina	A	R ⁷
236		

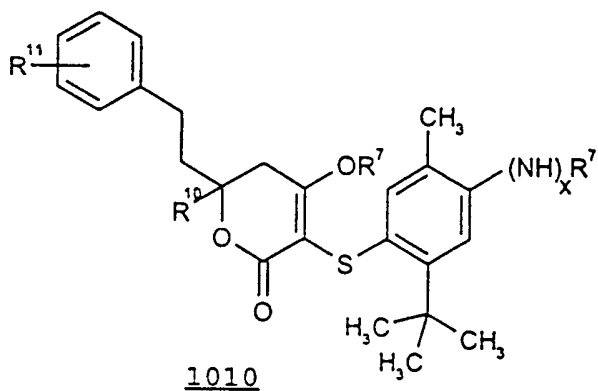
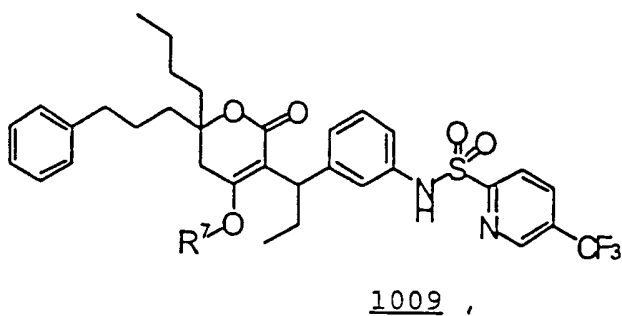
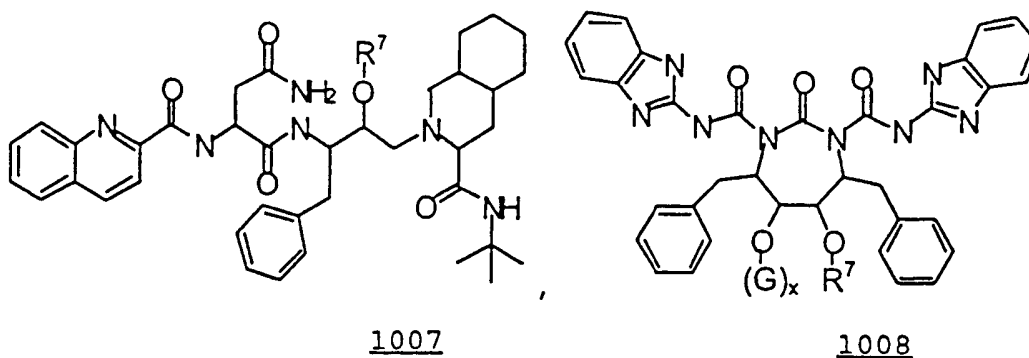
Tabulka III



Sloučenina	R ⁷	W
243		-NO ₂
244		-NH ₂
400		-NO ₂
401		-NH ₂

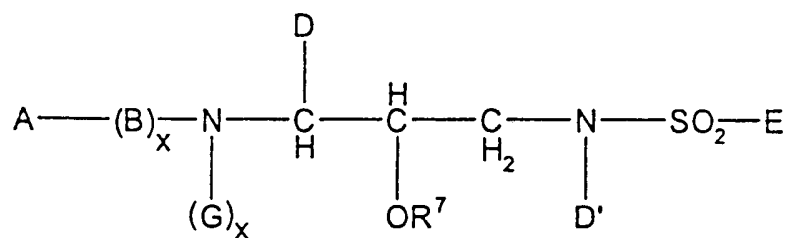
Podle dalšího provedení poskytuje předkládaný vynález sloučeniny vzorce:

100110021003100410051006 ,



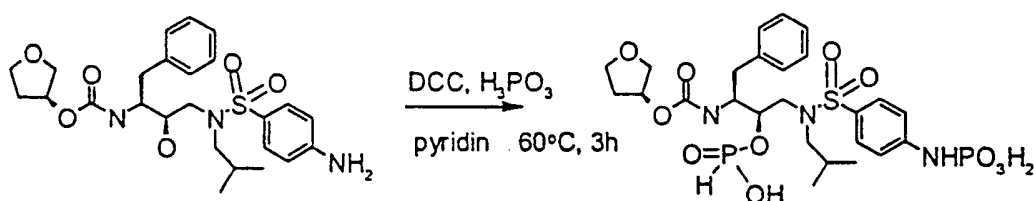
kde ve sloučenině 1005, pokud R^7 je skupina PO_3M , $(G)_x$ není atom vodíku; a kde R^{10} je vybrána z isopropyllové skupiny nebo cyklopentyllové skupiny; R^{11} je vybráno ze skupiny NHR^7 nebo OR^7 ; a x , R^7 a G jsou definovány výše.

Proléčiva podle předkládaného vynálezu se mohou syntetizovat za použití běžných postupů. US patent 5,585,397 popisuje syntézu sloučeniny vzorce:

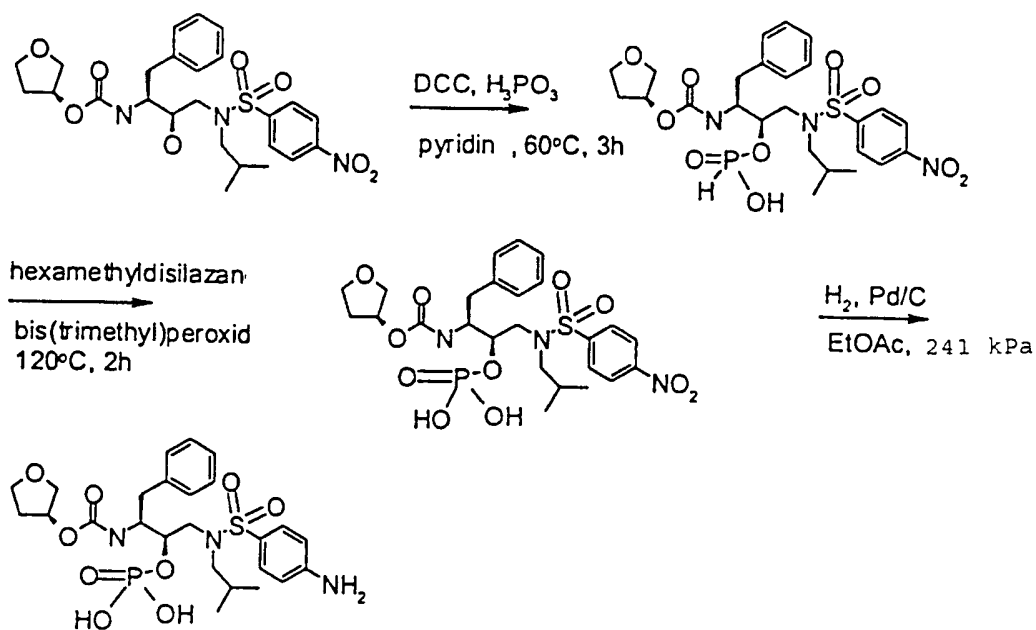


kde A, B, n, D, D', a E jsou definovány výše. Proléčiva obecného vzorce I podle předkládaného vynálezu se mohou snadno syntetizovat ze sloučenin 5,585,397 za použití běžných postupů. Odborníkům pracujícím v této oblasti budou zřejmá běžná syntetická činidla pro převedení hydroxylové skupiny sloučenin z 5,585,397 na požadované funkční skupiny -OR⁷ podle předkládaného vynálezu, kde R⁷ je definováno výše. Relativní snadnost, se kterou se mohou syntetizovat sloučeniny podle předkládaného vynálezu, je zvláštní výhodou při výrobě těchto sloučenin ve velkém měřítku.

Například VX-478, což je sloučenina popsaná v US patentu 5,585,397 se může snadno převést na odpovídající bisfosfátesterový derivát tak, jak je uvedeno níže:

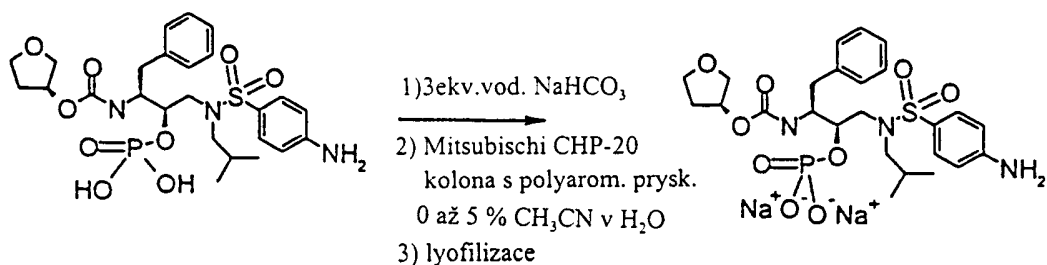


Alternativně, pokud se požaduje monofosfátester VX-478, může se syntetické schéma snadno upravit tím, že se vyjde z 4-nitro-fenylového derivátu VX-478, jak je uvedeno dále:



Příklady specifických sloučenin kromě VX-478, které se mohou převést na proléčiva podle předkládaného vynálezu pomocí podobných postupů (a syntetické postupy převodu těchto meziproduktů na sloučeniny podle předkládaného vynálezu) jsou popsány v mezinárodní patentové přihlášce WO 94/05639 a WO 96/33184, jejichž obsah je zde uveden jako odkaz.

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin podle předkládaného vynálezu se mohou snadno připravit pomocí známých postupů. Například disodná sůl monofosfátesteru uvedeného výše se může připravit následujícím způsobem:

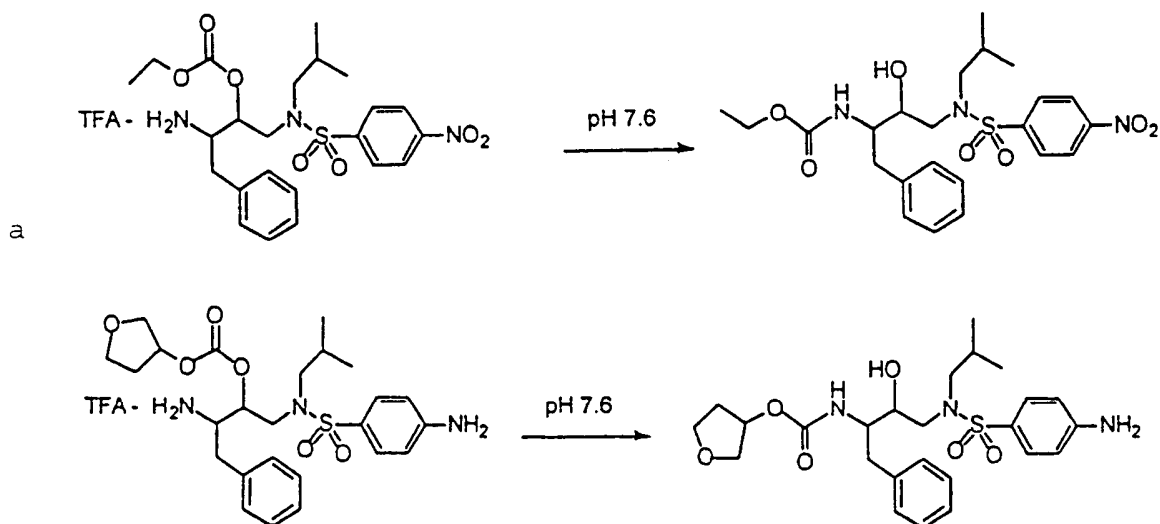


Sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou modifikovat připojením vhodných funkčních skupin, čímž se dosáhne zlepšení

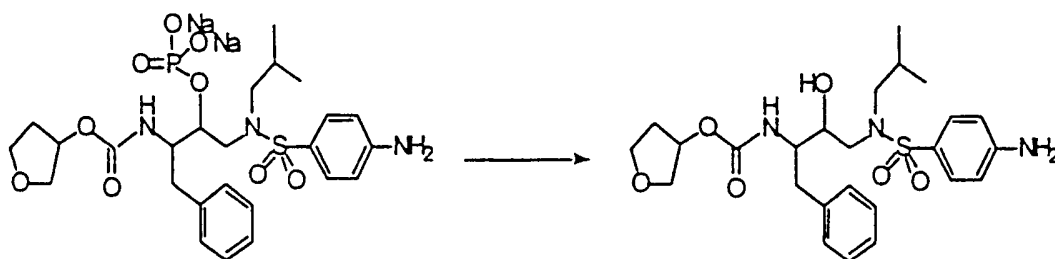
selektivních biologických vlastností. Takové modifikace jsou odborníkům pracujícím v této oblasti známé a patří mezi ně úpravy zvyšující biologickou penetraci do daného biologického systému (například krevního, mízního systému, centrálního nervového systému), zvyšující orální biologickou využitelnost, zvyšující rozpustnost, čímž se umožní injekční podávání, upravují metabolismus a upravují rychlost vylučování.

Aniž bychom se se omezovaly na teorii předpokládáme, že se v závislosti na struktuře proléčiva při převodu proléčiva podle předkládaného vynálezu na aktivní činidlo uplatňují dva různé mechanismy. První mechanismus zahrnuje enzymatickou nebo chemickou transformaci proléčiva na aktivní formu. Druhý mechanismus zahrnuje enzymatické nebo chemické štěpení funkční skupiny na proléčivu za vzniku aktivní sloučeniny.

Chemická nebo enzymatická transformace může zahrnovat převod funkční skupiny (tj. skupiny R^1) z jednoho heteroatomu v molekule na jiný heteroatom. Tento převod je možné demonstrovat pomocí následujících chemických reakcí:



Štěpící mechanismus je možné demonstrovat pomocí reakce uvedené níže, kdy se proléčivo obsahující fosfátester převede na aktivní formu léčiva odstraněním fosfátové skupiny.



Tyto inhibitory proteázy a jejich využitelnost jako inhibitorů aspartylproteázy jsou popsány v US patentu 5,585,397, jehož obsah se zde uvádí jako odkaz.

Proléčiva podle předkládaného vynálezu se vyznačují neočekávaně vysokou rozpustností ve vodě. Tato rozpustnost usnadňuje podávání vyšších dávek proléčiva, což vede ke zvýšení obsahu léčiva na jednotkovou dávkovací formu. Proléčiva podle předkládaného vynálezu se také vyznačují snadným hydrolytickým štěpením za uvolnění aktivního inhibitoru aspartylproteázy *in vivo*. Vysoká rozpustnost ve vodě a snadný *in vivo* metabolismus vede k vyšší biologické využitelnosti léčiva. Výsledkem je, že se značně sníží zatíženost pacienta množstvím pilulek.

Proléčiva podle předkládaného vynálezu se mohou použít běžným způsobem při léčení virových onemocnění, jako je HIV a HTLV, která závisí na aspartylproteáze v nezbytných částech jejich životního cyklu. Tyto způsoby léčby, jejich dávkovací hladiny a požadavky může vybrat odborník pracující v této oblasti ze známých metod a postupů. Například se může proléčivo podle předkládaného vynálezu kombinovat s farmaceuticky přijatelnými adjuvanty při podávání virově nakaženým pacientům farmaceuticky přijatelným způsobem a v množství účinném pro snížení závažnosti virové infekce.

Alternativně se proléčivo podle předkládaného vynálezu může použít ve vakcínách a při způsobech ochrany pacientů proti vi-

rovým onemocněním během delšího časového úseku. Proléčiva se mohou použít v těchto vakcínách buď samotná nebo společně s jinými sloučeninami podle předkládaného vynálezu způsobem, který odpovídá běžnému použití inhibitorů proteázy ve vakcínách. Proléčivo podle předkládaného vynálezu se může například kombinovat s farmaceuticky přijatelnými přísadami způsobem běžně používaným u vakcín a podávat v profylakticky účinném množství, čímž se dosáhne ochrany jednotlivce proti HIV infekci po delší dobu. Jako takové se mohou nové inhibitory proteázy podle předkládaného vynálezu podávat jako činidla pro léčení nebo prevenci HIV infekce u savců.

Proléčiva podle předkládaného vynálezu se mohou podávat zdravým nebo HIV nakaženým pacientům buď jako samostatné činidlo nebo v kombinaci s jinými antivirovými činidly, která zasahují do replikačního cyklu HIV. Pomocí podávání sloučenin podle předkládaného vynálezu s jinými antivirovými činidly, která zasahují jiné úseky životního cyklu viru, se terapeutický účinek těchto sloučenin zesiluje. Například společně podávané antivirové činidlo může být takové, které zasahuje časnější úseky v životním cyklu viru, jako je vstup do buňky, reverzní transkripce a integrace virové DNA do buněčné DNA. Činidla proti HIV zasahující tyto časnější fáze životního cyklu viru zahrnují didanosin (ddI), alcitabin (ddC), d4T, zidovudin (AZT), polysulfatované polysacharidy, sT4 (rozpustný CD4), ganciclovir, dideoxycytidin, fosfonoformiát trisodný, eflornithine, ribavirin, acyclovir, interferon alfa a trimenotrexat. Dále se mohou pro zesílení účinku sloučenin podle předkládaného vynálezu použít další nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy, jako je TIBO nebo nevirapin, a také inhibitory nepotahující viry, inhibitory transaktivačních proteinů, jako je tat nebo rev nebo inhibitory virové integrázy.

Kombinační terapie podle předkládaného vynálezu využívá synergického účinku při inhibici replikace HIV, protože každá složka kombinace působí na jiném místě replikace HIV. Použití takové kombinace také výhodně snižuje dávkování daného běžného antiretrovirového činidla, což může být vhodné pro požadovaný terapeutický nebo profylaktický efekt v porovnání se situací, kdy se činidlo podává při monoterapii. Tyto kombinace mohou snižovat nebo vyloučit vedlejší účinky běžných terapií pomocí samostatných antiretrovirových činidel, protože nezasahují do antiretrovirové aktivity těchto činidel. Tyto kombinace snižují potenciální odolnost proti terapii jedním činidlem a zároveň snižují jakoukoli související toxicitu. Tyto kombinace mohou také zvyšovat účinnost běžného činidla bez zvýšení související toxicity. Zjistili jsme zejména, že tato proléčiva působí synergicky při prevenci replikace HIV v lidských T buňkách. Výhodné kombinační terapie zahrnují podávání proléčiva podle předkládaného vynálezu s AZT, ddI, ddC nebo d4T.

Alternativně se mohou proléčiva podle předkládaného vynálezu také podávat společně s jinými inhibitory HIV proteázy, jako je Ro 31-8959 (Roche), L-735,524 (Merck), XM 323 (Du-Pont Merck) a A-80,987 (Abbott), čímž se zvýší účinek léčby nebo profylaxe proti různým virovým mutantům nebo členům jiných HIV kvazi druhů.

Výhodné je podávání proléčiva podle předkládaného vynálezu jako samostatného činidla nebo v kombinaci s inhibitorem retrovirové reverzní transkriptázy, jako jsou deriváty AZT nebo jiných inhibitorů HIV aspartylproteázy. Předpokládáme, že se společné podávání sloučenin podle předkládaného vynálezu a inhibitorů retrovirové reverzní transkriptázy nebo inhibitorů HIV aspartylproteázy může projevit značným synergickým účinkem, čímž

dojde k prevenci, značnému snížení nebo úplné eliminaci virové nakažlivosti a s ní spojených symptomů.

Proléčiva podle předkládaného vynálezu se mohou také podávat v kombinaci s imunomodulátory (jako je například bropirimin, antihumánní alfa interferonová protilátka, IL-2, GM-CSF, methionin enkephalin, interferon alfa, diethyldithiokarbamát, nádorový nekrózní faktor, naltrexon a rEPO); a antibiotiky (jako je například pentamidin isethiorate), čímž se dosáhne prevence nebo léčení infekce a onemocnění spojených s HIV infekcí, jako je AIDS a ARC.

Když se proléčiva podle předkládaného vynálezu podávají při kombinační terapii s jinými činidly, mohou se pacientovi podávat postupně nebo současně. Alternativně mohou farmaceutické nebo profylaktické prostředky podle předkládaného vynálezu tvořit kombinaci proléčiva podle předkládaného vynálezu a dalšího terapeutického nebo profylaktického činidla.

Ačkoli se předkládaný vynález soustřeďuje na použití proléčiva podle vynálezu pro prevenci a léčení HIV infekce, sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou také použít jako inhibiční činidla pro další viry, které závisí v povinných fázích jejich životního cyklu na podobných aspartylproteázách. Mezi tyto viry patří onemocnění podobná AIDS způsobená retroviry, jako je opičí imunodeficitní virus, HTLV-I a HTLV-II, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady. Dále se mohou sloučeniny podle předkládaného vynálezu použít pro inhibici jiných aspartylproteáz a zejména jiných lidských aspartylproteáz, včetně renin a aspartylproteáz, které zpracovávají prekurzory endothelinu.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu obsahují libovolné ze sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných

solí, s libovolným farmaceuticky přijatelným nosičem, pomocnou látkou nebo vehikulem. Mezi farmaceuticky přijatelné nosiče, pomocné látky a vehikula, které lze použít ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu patří, aniž by však šlo o omezující výčet, iontoměniče, alumina, aluminiumstearát, lecithin, sérové proteiny, jako je albumin lidského séra, pufovací látky, jako jsou fosfáty, glycin, kyselina sorbová, sorban draselný, směsi částečných glyceridů nasycených rostlinných mastných kyselin, voda, soli nebo elektrolyty, jako je protaminsulfát, hydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, soli zinku, koloidní oxid křemičitý, magnesiumtrisilikát, polyvinylpyrrolidon, látky na bázi celulosy, polyethylenglykol, natriumkarboxymethylcelulosa, polyakryláty, vosky, polyethylenpolyoxypropylenové blokové polymery, polyethylenglykol a lanolín.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu lze podávat orálně, parenterálně, inhalačním sprayem, místně, rektálně, nasálně, bukálně, vaginálně nebo pomocí implantovaného zásobníku. Výhodné je orální podání nebo injekční podávání. Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou obsahovat libovolné běžné netoxické farmaceuticky přijatelné nosiče, pomocné látky nebo vehikula. Termín „parenterální“, jak je používán podle vynálezu, zahrnuje subkutánní, intrakutánní, intravenózní, intramuskulární, intraartikulární, intrasynoviální, intrasternální, intrathekální, intralezionální a intrakraniální injekce nebo infuze.

Farmaceutické prostředky mohou být ve formě sterilního injektovatelného přípravku, například ve formě sterilní injektovatelné vodné nebo olejové suspenze. Tuto suspenzi lze formulovat podle postupů známých v oboru za použití vhodných dispergátorů nebo smáčedel (jako je například Tween 80) a suspendujících činidel. Sterilním injektovatelným přípravkem

může být rovněž sterilní injektovatelný roztok nebo suspenze v netoxickém parenterálně přijatelném ředidle nebo rozpouštědle, například roztok v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla, která lze použít, patří mannitol, voda, Ringerův roztok a isotonický roztok chloridu sodného. Kromě toho se jako rozpouštědlo nebo suspendující prostředí běžně používají sterilní nevysychavé oleje. Pro tento účel lze použít libovolný nedráždivý nevysychavý olej včetně syntetických mono- a diglyceridů. Pro přípravu injektovatelných prostředků jsou vhodné mastné kyseliny, jako je kyselina olejová a její glyceridové deriváty, stejně jako v přírodě se vyskytující farmaceuticky přijatelné oleje, jako je olivový olej nebo ricinový olej, zejména v jejich polyoxyethylovaných formách. Tyto olejové roztoky nebo suspenze mohou rovněž obsahovat alkohol s dlouhým řetězcem jako ředidlo nebo dispergátor, popsány v Pharmacopoeia Helvetica nebo podobný alkohol.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být orálně podávány v libovolné orálně přijatelné dávkovací formě, včetně, aniž by však šlo o omezující výčet, tobolek, tablet a vodných suspenzí a roztoků. V případě tablet pro orální použití patří mezi běžně používané nosiče laktosa a kukuřičný škrob. Typicky se přidávají rovněž lubrikační činidla, jako je stearát hořečnatý. Pro orální podání ve formě tobolek patří mezi vhodná ředidla laktosa a sušený kukuřičný škrob. Pokud se orálně podávají vodné suspenze, kombinuje se účinná látka s emulgátory a suspendujícími činidly. Pokud je to žádoucí, lze přidávat některá sladidla nebo/a chutové přísady nebo/a barviva.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu lze rovněž podávat ve formě čípku pro rektální podání. Tyto prostředky lze připravit smícháním sloučeniny podle vynálezu s vhodným nedráždivým

vehikulem, které je pevné při teplotě místnosti, ale kapalné při teplotě rektu a tudíž v rektu taje, čímž se uvolní účinné složky. Mezi takové materiály patří, aniž by však šlo o vyčerpávající výčet, kakaové máslo, včelí vosk a polyethylenglykoly.

Místní podání farmaceutických prostředků podle vynálezu je zejména vhodné pokud požadované ošetření zahrnuje oblasti nebo orgány snadno dostupné místním podáním. Pro místní podání na kůži by měl být farmaceutický prostředek formulován jako vhodná mast obsahující účinné složky suspendované nebo rozpuštěné v nosiči. Mezi nosiče pro místní podání sloučenin podle vynálezu patří, aniž by však šlo o vyčerpávající výčet, minerální oleje, vazelinový olej, bílá vazelína, propylenglykol, polyoxyethylen-polyoxypropylenové sloučeniny, emulgační vosk a voda. Alternativně lze farmaceutický prostředek formulovat jako vhodný lotion nebo krém obsahující účinnou sloučeninu suspendovanou nebo rozpuštěnou v nosiči. Mezi vhodné nosiče patří, aniž by však šlo o vyčerpávající výčet, minerální oleje, sorbitan-monostearát, polysorbát 60, cetylestery vosku, cetearylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol a voda. Farmaceutické prostředky podle vynálezu lze rovněž místně aplikovat na spodní část intestinálního traktu pomocí rektálních čípků nebo ve vhodném klystýru. Vynález rovněž zahrnuje místní transdermální náplasti.

Farmaceutické prostředky podle vynálezu lze podávat nasálním aerosolem nebo inhalací. Takovéto prostředky se připraví pomocí způsobů dobře známých v oboru vytváření farmaceutických prostředků a lze je připravit jako roztoky ve fyziologickém roztoku, za použití benzylalkoholu nebo jiných vhodných konzervačních přísad, látek podporujících absorpci pro zvýšení

biologické dostupnosti, fluorovaných uhlovodíku nebo/a jiných solubilizačních nebo dispergačních činidel známých v oboru.

Při léčení a prevenci virových infekcí, včetně HIV infekce, jsou vhodné dávky 0,01 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti a den, s výhodou 0,5 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti a den aktivní složky. Typicky se farmaceutické kompozice podle předkládaného vynálezu podávají 1 až 5krát denně nebo alternativně jako kontinuální infuze. Takové podávání se může použít při chronické nebo akutní terapii. Množství účinné složky, které se může kombinovat s nosičem za vzniku jednotlivé dávkovací formy se může měnit v závislosti na léčeném pacientovi a konkrétním použitém způsobu podávání. Typicky přípravek obsahuje 5 až 95 % hmotnostních aktivní složky. S výhodou takový prostředek obsahuje 20 až 80 % hmotnostních aktivní složky.

Po zlepšení pacientova stavu lze v případě potřeby podávat udržovací dávku sloučeniny, prostředku nebo kombinace podle s předkládaného vynálezu. Následně lze dávku nebo frekvenci podávání nebo oboje snížit, a to jako funkci symptomů, na úroveň, při které dochází k trvání zlepšení stavu, nebo když byly symptomy omezeny na požadovanou úroveň, lze léčení ukončit. Pacienti ale mohou dlouhodobě vyžadovat občasné léčení (při opětovném výskytu příznaku choroby).

Odborníkům v této oblasti je zřejmé, že mohou být žádoucí i nižší nebo vyšší dávky, než jsou uvedené výše. Specifické dávkování a léčba u každého jednotlivého pacienta závisí na různých faktorech včetně aktivity konkrétní použité sloučeniny, věku, tělesné hmotnosti, celkovém zdravotním stavu, pohlaví, dietě, době podávání, frekvenci vyměšování, kombinaci léků, závažnosti a průběhu infekce a pacientových dispozicích k chorobě a úsudku ošetřujícího lékaře.

Aby mohl být předkládaný vynález lépe pochopen, jsou přiloženy následující příklady. Tyto příklady jsou uvedeny pouze za účelem ilustrace a v žádném ohledu je nelze považovat za omezení rozsahu předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Za účelem lepšího porozumění vynálezu jsou uvedeny následující příklady. Tyto příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a žádným způsobem neomezují rámec vynálezu.

Příklad 1

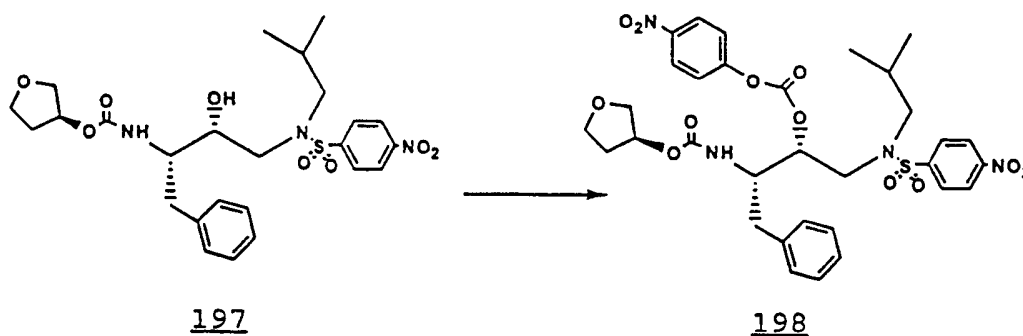
Obecné podmínky:

(A) Analytická HPLC 0-100 % B/30 min; 1,5 ml/min; A = 0,1 % trifluoroctové kyseliny ve vodě, B = 0,1 % trifluoroctové kyseliny v acetonitrilu. Detekce při 254 a 220 nm, C18 reverzní fáze Vydac, t_0 = 2,4 min.

(B) 1/3 objemově ethylacetát/hexan

(C) 1/2 objemově ethylacetát/hexan

(D) Analytická HPLC 0-100 % B/10 min; 1,5 ml/min, A = 0,1 % trifluoroctové kyseliny ve vodě, B = 0,1 % trifluoroctové kyseliny v acetonitrilu. Detekce při 254 a 220 nm, C18 reverzní fáze Vydac, t_0 = 2,4 min.

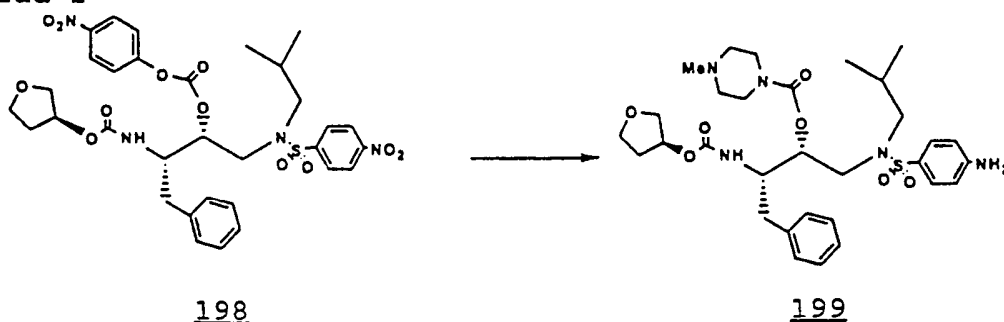


Směs 2,0 g (3,7 mmol) látky 197 a 3,0 g (16 mmol) di-p-nitro-fenylkarbonátu v 10 ml dimethylformamidu se reaguje při 25 °C se 4 ml (4 mmol) P4-fosfazenové báze (Fluka, 1M roztok v hexanu). Směs se míchá 6 h při 25 °C, dokud veškerý výchozí alkohol nezreaguje. Reakční směs se roztřepe mezi ethylacetát a 1N chlorovodíkovou kyselinu. Organická vrstva se promyje 1N hydroxidem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu. Titrace dichlormethanem poskytne požadovaný směsný karbonát (1,2 g výtěžek 1 a 0,6 g výtěžek 2) jako jemný prášek. Celkový výtěžek: 69 %. R_f = 0,13 (1/3 ethylacetát/hexan, podmínky B), R_f = 0,40 (1/2 ethylacetát/hexan, podmínky C), tHPLC= 23,83 min (A), hmotnostní spektrum (ES+) 701 (M+1).

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform): 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,šs), 4,8 (1H,m), 5,17 (2H,m), 7,7 (7H,m), 7,95 (2H,d), 8,35 (4H,m).

^{13}C (deuterochloroform): 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.

Příklad 2



K 0,20 g (0,286 mmol) látky 198 rozpuštěné ve 3 ml tetrahydrofuranu se přidá 0,11 g (1,14 mmol) 1-methylpiperidinu a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti („rt“). Rozpouštědla se

pak odpaří a pevný zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Těkavé podíly se odstraní a ke zbytku se během 30 minut při teplotě místnosti přidá směs 1:1 trifluoroctové kyseliny a dichlormethanu za účelem odstranění Boc chránicí skupiny. Produkt se rozpustí v 0,25 ml trifluoroctové kyseliny a 1,5 ml tetrahydrofuranu. Požadovaný produkt se získá hydrogenolýzou p dobu 10 hodin v přítomnosti 30 mg 10% Pd/C. Konečné čištění se provede na preparativní reverzní fázi C18 za použití podmínek popsanych v příkladu 1, ale průtok je 18 ml/min.

C,H,N: vypočteno: 49,27, 5,57, 8,25

nalezeno 49,15, 5,76, 8,29 $C_{31}H_{45}N_5O_7S_1 \cdot 1,9CF_3COOH$

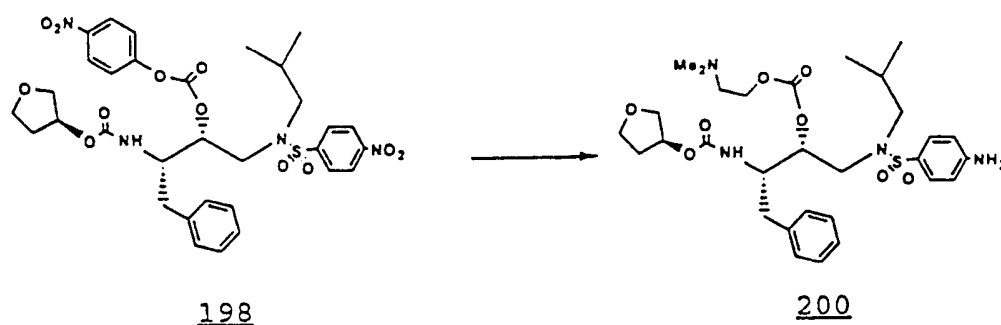
hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) (ES+)
632 (M+1) 1 pík na 4,71 min

Analytická HPLC(A) t = N/A min

1H NMR: 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,šs), 6,60 (2H,m), 7,22 (5H,m), 7,40 (3H,m),

^{13}C NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 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

Příklad 3



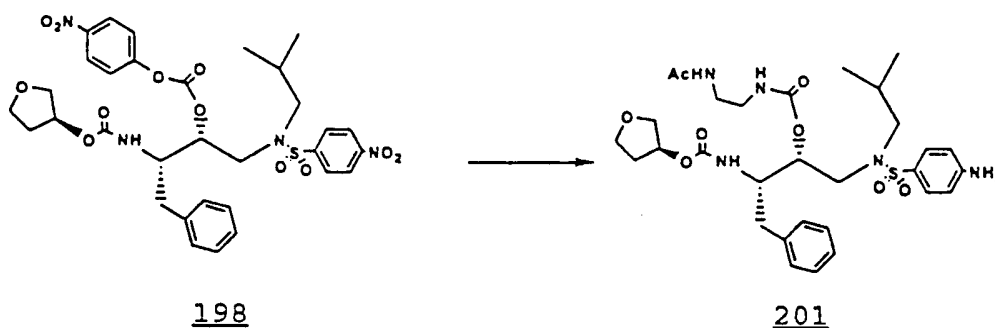
Syntéza sloučeniny 200 ze sloučeniny 198 se provede postupem popsaným v příkladu 1, ale místo di-p-nitrofenylkarbonátu se použije N,N-dimethylaminoethanol.

^1H NMR (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), 4,96 (1H,m), 5,06 (1H,m), 6,06 (1H,d), 6,68 (2H,d), 7,23 (5H,m), 7,47 (2H,d).

^{13}C NMR (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.

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií): 1 pík, 621 (MH+).

Příklad 4



Syntéza sloučeniny 201 ze sloučeniny 198 se provede postupem popsaným v příkladu 1, ale místo di-p-nitrofenylkarbonátu se použije N-acetylethylendiamin.

C,H,N: vypočteno: 49,66, 5,64, 8,83,

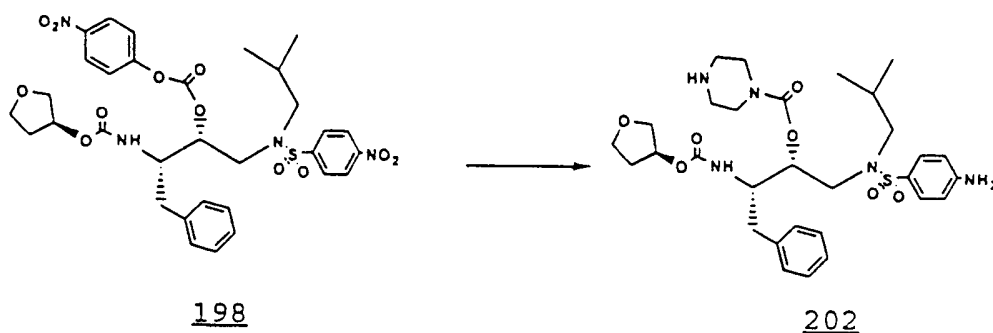
nalezeno 49,76, 5,98, 8,93 $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8\text{S}_1 \cdot 1,4\text{CF}_3\text{COOH}$.

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) (ES+) 634 (M+1) 1 pík na 5,08 min. Analytická HPLC(A) $t = 15,92$ min.

¹H NMR: d₃ acetonitril: 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,šs), 5,05 (2H,m), 5,80 (1H,m), 6,10 (1H,d), 6,78 (2H,d), 6,83 (1H,šs), 7,28 (5H,m), 7,58 (2H,d).

¹³C NMR (d₃ acetonitril): 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.

Příklad 5



Syntéza sloučeniny 202 ze sloučeniny 198 se provede postupem popsaným v příkladu 1, ale místo di-p-nitrofenylkarbonátu se použije mono-N-Boc-piperazin.

C,H,N: vypočteno: 48,28, 5,68, 8,41

nalezeno 48,28, 5,36, 8,28 C₃OH₄N₅O₇S₁ x 2 CF₃COOH

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) (ES+) 618 (M+1) 1 pík na 4,36 min.

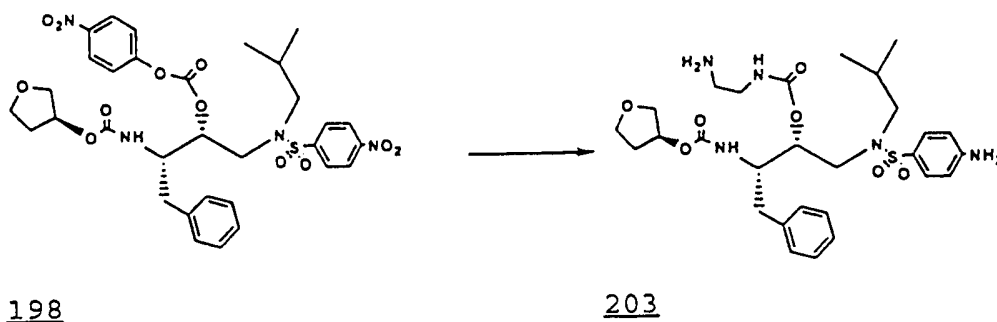
Analytická HPLC(A) t = 14,84 min.

¹H NMR: perdeuterodimethylsulfoxid: 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,šs).

^{13}C NMR: (perdeuterodimethylsulfoxid): 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.

Příklad 6



Syntéza sloučeniny 203 ze sloučeniny 198 se provede postupem popsaným v příkladu 1, ale místo di-p-nitrofenylkarbonátu se použije mono-N-Boc-ethylendiamin.

C,H,N: vypočteno: 46,89, 5,29, 8,54

nalezeno 46,50, 5,51, 8,54 $\text{C}_{26}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7\text{S}_1 \times 2 \text{CF}_3\text{COOH}$

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) (ES+)
592 (M+1) 1 pík na 4,32 min.

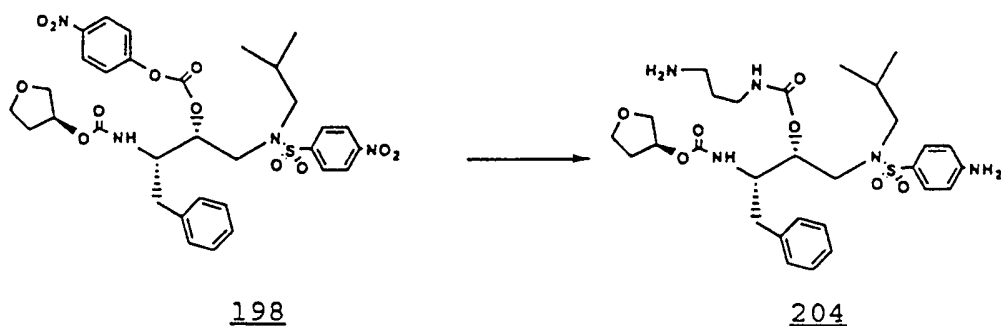
Analytická HPLC(A) $t = 14,69$ min.

^1H NMR: perdeuterodimethylsulfoxid: 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,šs).

^{13}C NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 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.

Příklad 7



Syntéza sloučeniny 204 ze sloučeniny 198 se provede postupem popsaným v příkladu 1, ale místo di-p-nitrofenylkarbonátu se použije mono-1,3-diamino-3-N-Boc-propan.

C,H,N: vypočteno: 49,07, 5,64, 8,89

nalezeno 48,95, 6,00, 8,92 $C_{29}H_{43}N_5O_7S_1 \times 1,6 CF_3COOH$

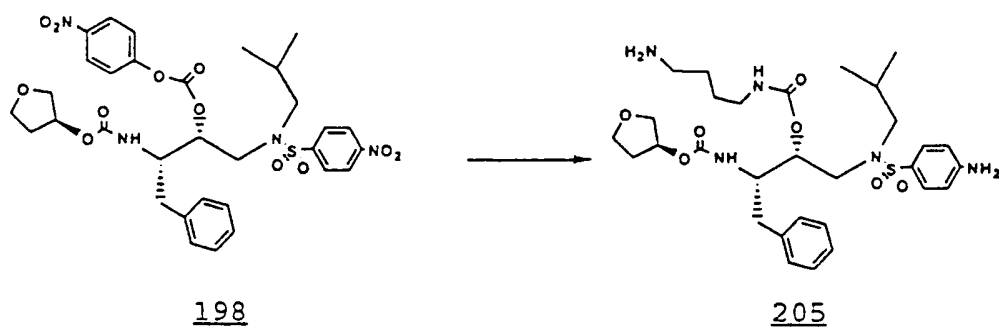
hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) (ES+)
605 (M+1) 1 pík na 4,27 min.

Analytická HPLC(A) $t = 14,72$ min.

1H NMR: perdeuterodimethylsulfoxid: 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 (perdeuterodimethylsulfoxid): 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, +53,6, -49,5, -37,4, -36,7,
-35,5, -32,1, -27,6, +26,2, +20,0, +19,8.

Příklad 8



Syntéza sloučeniny 205 ze sloučeniny 198 se provede postupem popsaným v příkladu 1, ale místo di-p-nitrofenylkarbonátu se použije 1,4-diamino-4-N-Boc-butan.

C,H,N: vypočteno: 48,17, 5,59, 8,26

nalezeno 48,02, 5,96, 8,24 $C_{30}H_{45}N_5O_7S_1 \cdot 2 CF_3COOH$

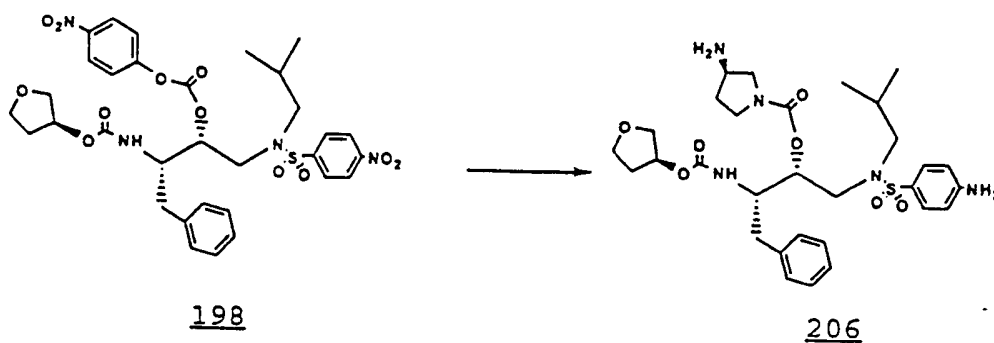
hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) (ES+)
620 (M+1) 1 pík na 4,36 min.

Analytická HPLC(A) $t = 14,93$ min.

1H NMR: perdeuterodimethylsulfoxid: 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,škvr), 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,šs).

^{13}C NMR: 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.

Příklad 9



C,H,N: vypočteno: 48,28, 5,36, 8,28

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) (ES+)

¹H a ¹³C NMR: komplexní a překrývající se směsi rotomerů.

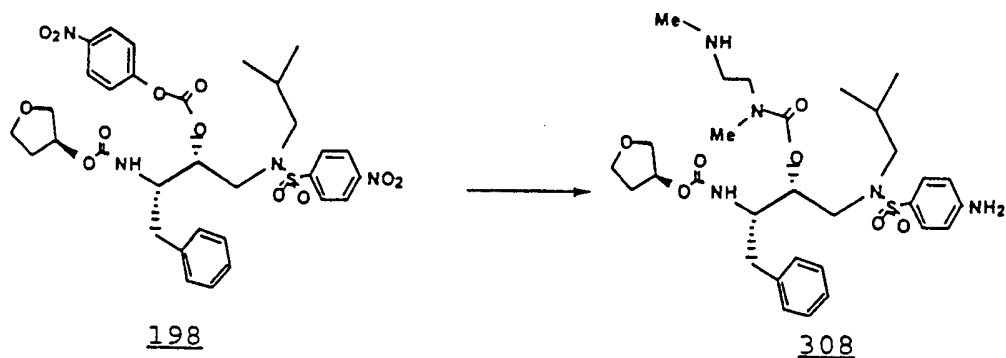
198
207

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) (ES+)

618 (M+1) 1 pík na 4,19 min. Analytická HPLC (A) t = 14,75 min.

¹H a ¹³C NMR: komplexní a překrývající se směsí rotomerů.

Příklad 11



Syntéza sloučeniny 308 ze sloučeniny 198 se provede postupem popsaným v příkladu 1, ale místo di-p-nitrofenylkarbonátu se použije N-trifenyilmethyl-N,N'-dimethylethandiamin.

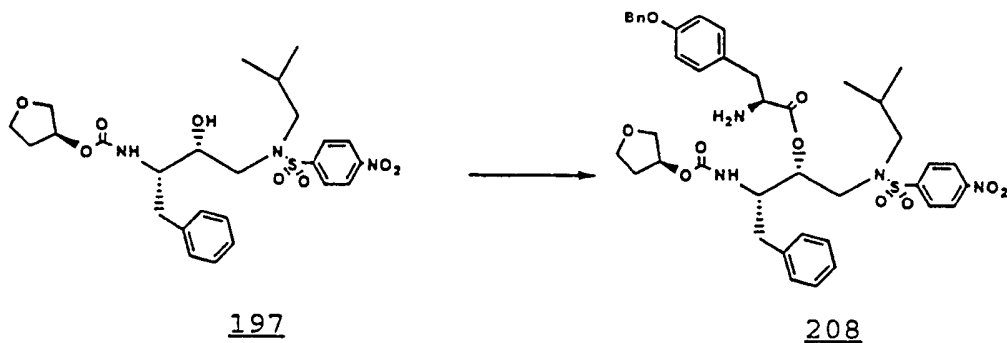
¹H-NMR: 0,76 (6H,dd), 1,65 (2H,m), 1,95 (1H,m), 2,07 (1H,m), 2,7 (2H,m), 2,75 (3H,s), 2,95 (3H,m), 3,45 (2H,m), 3,7 (4H,m), 4,2 (2H,šm), 5,05 (2H,šd), 6,62 (2H,d), 7,2 (5H,m), 7,5 (2H,d).

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií): 1
pík, 620 (MH+).

Příklad 12

Obecné postupy

Acylace:



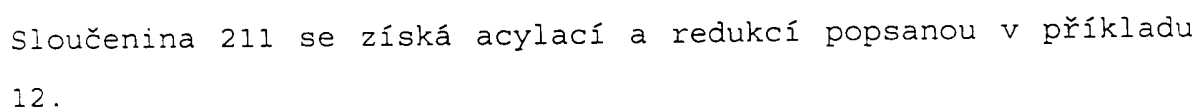
K 200 mg (0,37 mmol) látky 197 rozpuštěné v 5 ml CH₂Cl₂ se přidá 183 mg N-Cbz-L-benzyltyrosinu (0,41 mmol) a pak 231 mg

Vodná fáze se lyofilizuje za získání 59 mg, (16,3 %) GW431896X.
(U11484-72-10) $t_{\text{HPLC}} = 11,71$ min., molekulová hmotnost = 966,04,
hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) =
MH+967.

209 210

Suspenze sloučeniny 209 (170 mg) a 10 mg 10% Pd/C v 95% ethanolu se probublává vodíkem v scintilační ampuli opatřené septem a míchadlem. Průběžná hydrogenolýza přes noc pod vodíkovým balónem vede k úplné konverzi. Ze surové směsi se odfiltruje katalyzátor a čistí se na RP C18 HPLC (Prep Nova-Pack C186 μm , 60 Å, gradient 0-100 % B během 30 min. Požadovaný

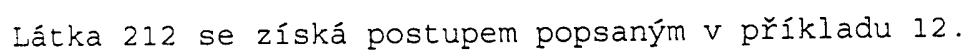
Příklad 13



¹³C NMR (perdeuteriodimethylsulfoxid) 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.

$t_{R_{\text{max}}}= 11,71 \text{ min (D), ES+ 967 (M+1).}$

Příklad 14



$t_{\text{R,calc}} = 9,45 \text{ min (D)}, \text{ ES+ } 592,2 \text{ (M+1)}.$

^{13}C NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) 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, 32,4, 26,7, 20,1, 19,8.

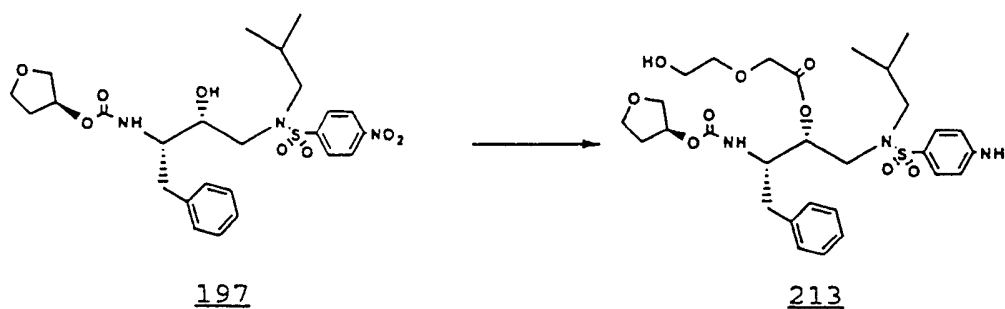
^1H (deuterochloroform, 399,42 KHz): 8,33 (2H, d, $J=8,8$), 7,95 (2H, d, $J=8,8$), 7,23 (5H, m) 5,22 (m, 2H), 5,08 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,80-3,45 (7H, m), 3,41 (3H, s), 2,98 (m, 3H), 2,66 (m, 1H), 2,57 (m, 2H) 2,10 (s, 1H), 1,93 (2H, m), 0,82 (3H, d), 0,78 (3H, d)

ES+ 622 (M+1), 644 (M+Na)

$t_{\text{HPLC}} = 10,29$ min (D).

^{13}C NMR (deuterochloroform): 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.

Příklad 15



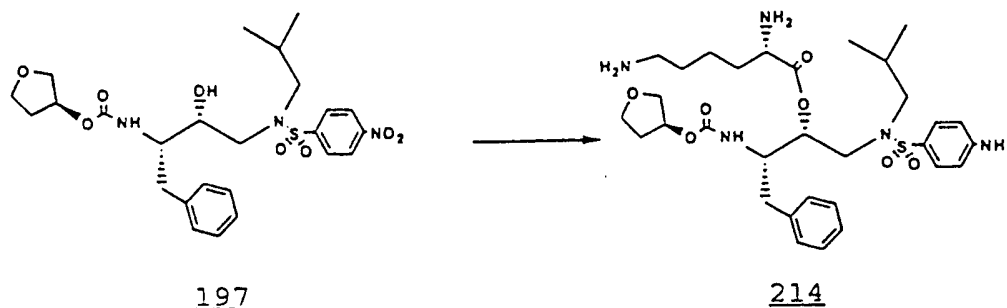
Látka 213 se získá postupem popsaným v příkladu 12.

$t_{\text{HPLC}} = 9,21$ min (D); ES+ 622 (M+1).

^{13}C NMR (deuterochloroform): 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.

Intermediát: $t_{\text{HPLC}} = 10,05 \text{ min (D)}$; $\text{ES}^+ = 652 \text{ (M+H)}$ 674 (M+Na) .

Příklad 16

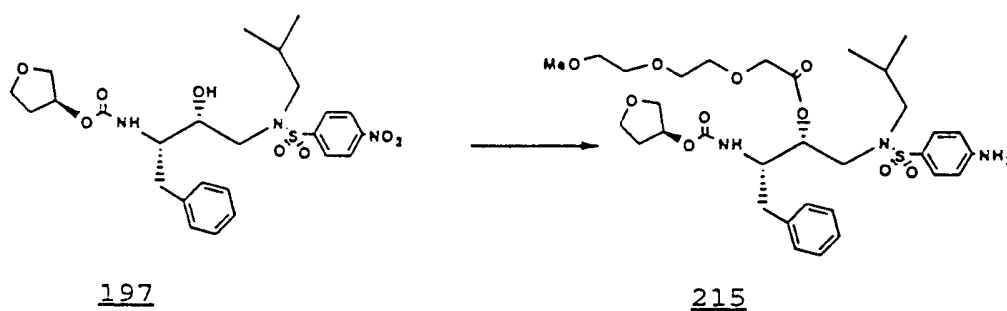


Látka 214 se získá postupem popsaným v příkladu 12.

$\text{ES}^+ 634,4 \text{ (M+1)}$; $t_{\text{HPLC}} = 7,17 \text{ min (D)}$.

^{13}C NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 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.

Příklad 17



Látka 215 se získá postupem popsaným v příkladu 12.

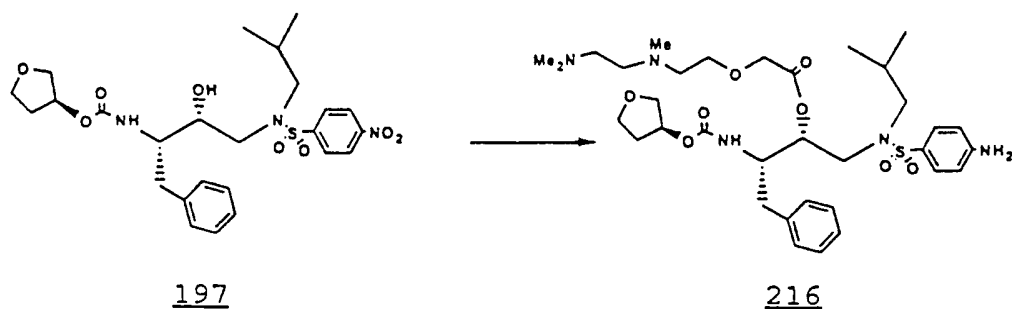
$t_{\text{HPLC}} = 9,12 \text{ min (D)}$

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) všechny signály široké: 7,38 (3H, šm), 7,20 (5H, šm), 6,62 (2H, šm), 5,15 (1H, šm), 4,92 (1H, šm), 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}C NMR (perdeuterodimethylsulfoxid) 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.

Meziprodukt: $t_{\text{HPLC}} = 10,18$ min (D); ES+ 696,3 (M+1).

Příklad 18

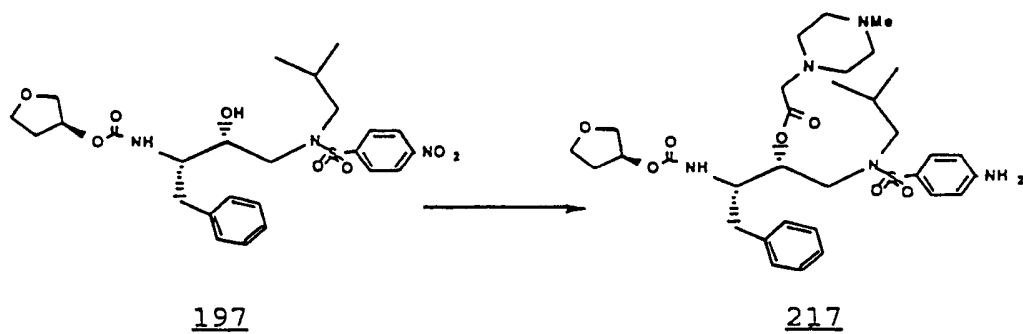


Látka 216 se získá postupem popsaným v příkladu 12.

^1H -NMR: 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,šs), 5,4 (1H,m), 6,8 (2H,d), 7,4 (5H,m), 7,6 (2H,d).

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií): 1 pík, 692 (MH+).

Příklad 19



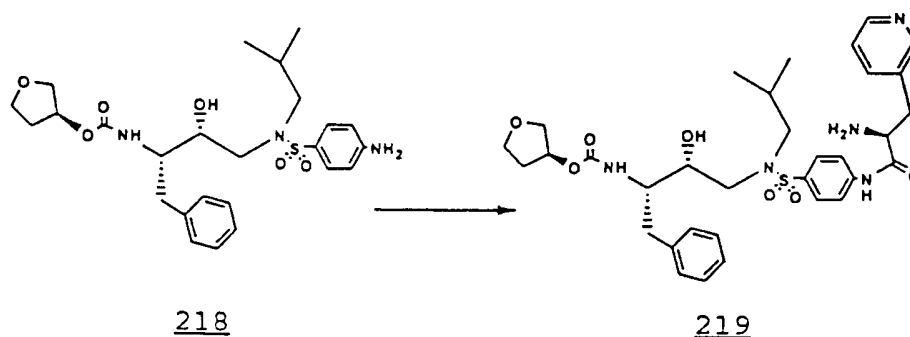
Látka 217 se získá postupem popsaným v příkladu 12.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform): 0,78 (6H, dd), 1,9 (2H, m), 2,1 (1H, m), 2,3 (3H, s), 2,9 (2H, 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, šs), 5,2 (1H, šs), 6,63 (2H, d), 7,2 (5H, m), 7,55 (2H, d), 8,0 (2H, m).

ESMSP: 676 (MH⁺).

Příklad 20

Obecný postup pro N-acylované sloučeniny

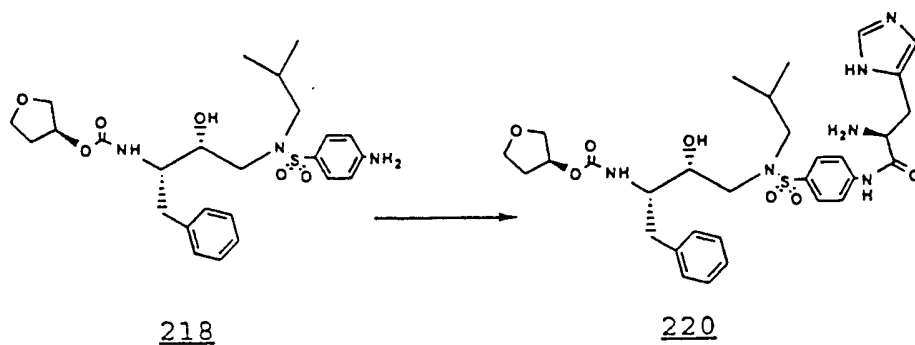


Směs 0,5 g (1 mmol) (3S)-tetrahydro-3-furfuryl-N-((1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(N-isobutyl-4-aminobenzensulfonamido)-propyl)karbamátu, 0,4 g (1,5 mmol) Boc-(S)-3-pyridylalaninu, 0,29 g (1,5 mmol) EDCI a 0,1 g 4-dimethylaminopyridinu v 10 ml N,N-dimethylformamidu se míchá při 25 ° po dobu 12 hodin. Těkvé podíly se odstraní ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a 1N chlorovodíkovou kyselinu. Organická vrstva se promyje 1N hydroxidem sodným a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým a zahustí se ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na 5cm vrstvě silikagelu (1:1 ethylacetát:hexan) za získání požadovaného N-acylovaného materiálu. Po odstranění chránících skupin 50 ml trifluoroctové kyseliny a následném odpaření zbytku s methanolem se získá požadované proléčivo ve formě bílé pěny (0,2 g, 26 %).

¹H-NMR (acetonitril-d₃): 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).

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií): 1 pík, 654 (MH⁺).

Příklad 21

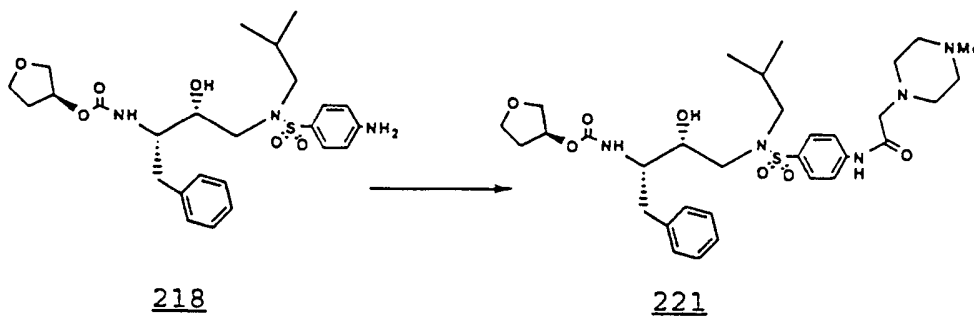


Látka 220 se získá obecným postupem popsáním v příkladu 20.

¹H-NMR (aceton-d₆/methanol-d₄): 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,šm), 6,82 (2H,d), 7,20 (1H,s), 7,4 (5H,m), 7,65 (2H,d), 8,0 (1H,s).

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií): 1 pík, 643 (MH⁺).

Příklad 22

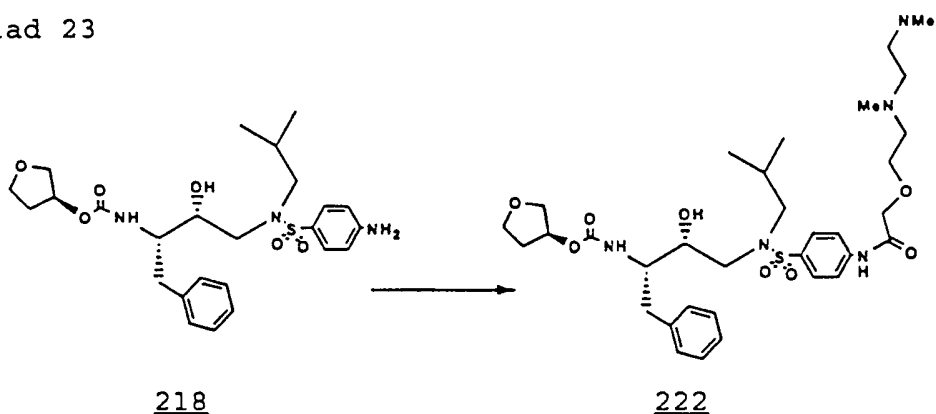


Látka 221 se získá obecným postupem popsáním v příkladu 20.

^1H -NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 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,šm), 5,16 (1H,šs), 6,7 (2H,d), 7,22 (5H,m), 7,45 (2H,d).

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií): 1 pík, 646 (MH+).

Příklad 23

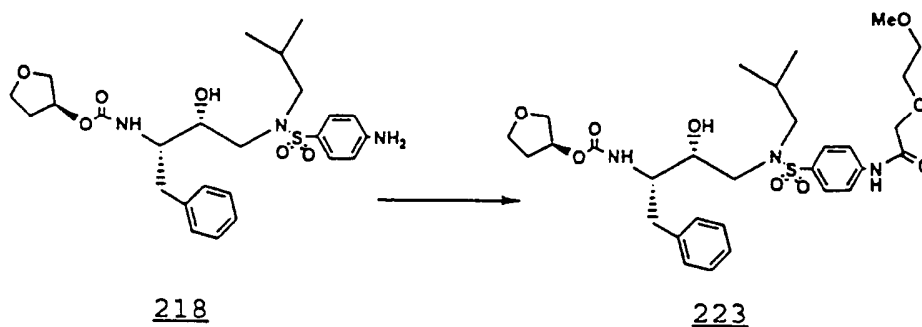


Látka 222 se získá obecným postupem popsáním v příkladu 20.

^1H NMR (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,šs), 7,4 (5H,m), 7,97 (2H, d), 8,04 (2H,d).

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií): 1 pík, 692 (MH+).

Příklad 24



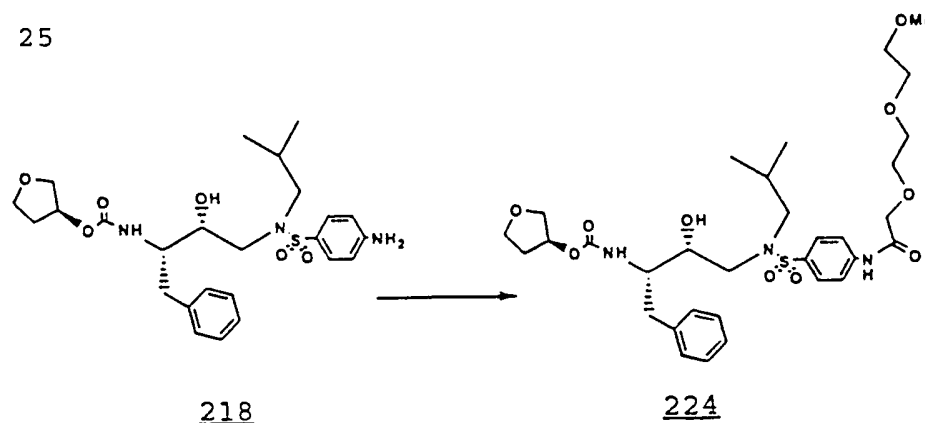
Látka 223 se získá postupem popsáním v příkladu 20.

$\tau_{\text{HPLC}} = 9,22 \text{ min (D)}; \text{ES}^+ 622 \text{ (M+1)}.$

^1H NMR perdeuterodimethylsulfoxid: 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).

^{13}C (perdeuterodimethylsulfoxid) 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.

Příklad 25

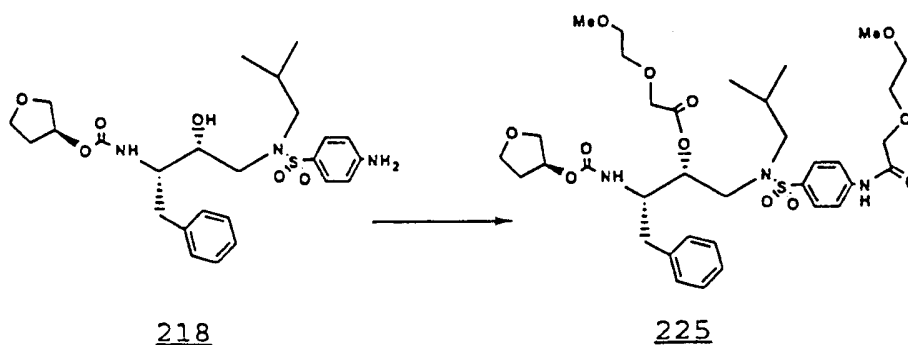


Látka 224 se získá obecným postupem popsaným v příkladu 20.

Příklad 26

O,N-diacylovaná proléčiva

Obecný postup pro *N,O*-diacylované sloučeniny je stejný jako postup popsaný v příkladu 20 výše, ale použije se pětinašobný přebytek činidel v poměru k výchozí látce.

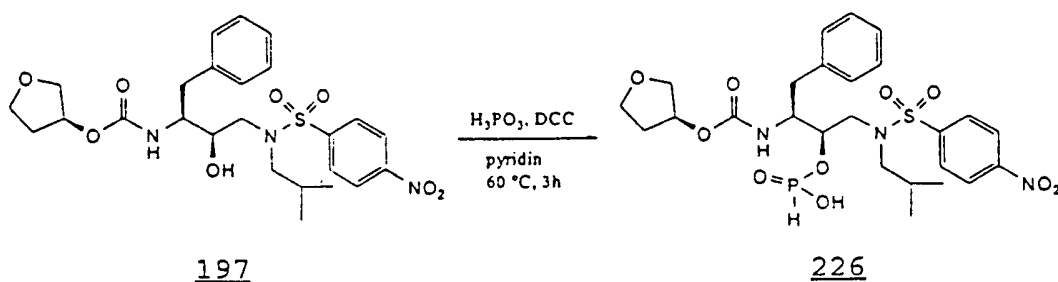


t_{RPLC} = 9,26 min (D); ES+ 738 (M+1) 760 (M+Na).

^{13}C NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 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.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 10,1 (1H, s), 7,84 (d, 2H, $J=8,5$), 7,76 (d, $J=8,7$, 2H), 7,40 (1H, d, $J=9,2$), 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).

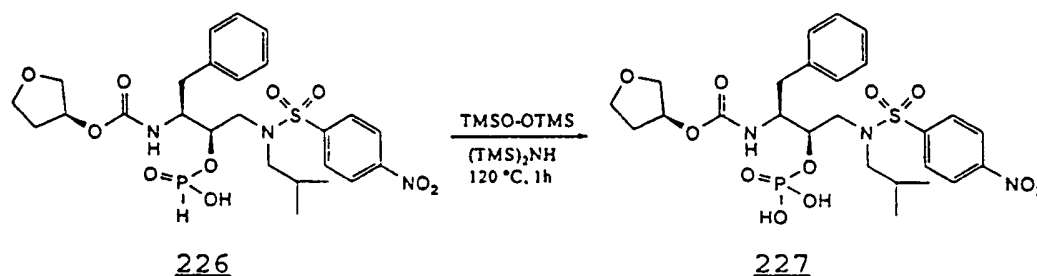
Příklad 27



Ke směsi 2,93 g látky 197 (5,47 mmol) a 987 mg kyseliny fosforečné (Aldrich, 2,2 ekvivalentu, 12,03 mmol) ve 20 ml pyridinu se přidá 2,37 g 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (Aldrich, 2,1 ekvivalentu, 11,49 mmol) a reakční směs se zahřívá 3 hodiny v atmosféře dusíku na 60 °C. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se podrobí působení 200 ml 0,1N vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného a míchá se 1 hodinu při teplotě místnosti. Směs se zfiltruje a filtrát se okyselí na pH 1,5 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Pak se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí ve vakuu za získání 3,15 g (96 %) požadovaného produktu 226, který se přímo použije

v další reakci. HPLC: $R_t = 8,91$ min (96 %), hmotnostní spektrum (AP+) 600,5 (M+1).

Příklad 28



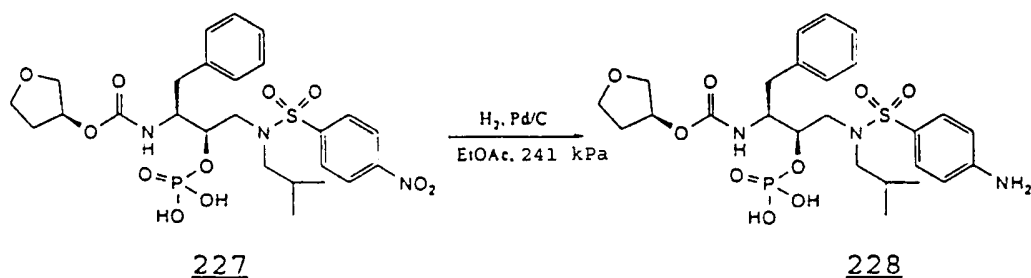
Suspenze 5,47 mmol látky 226 v 18 ml hexamethyldisilazanu se míchá při 120 °C, dokud není homogenní. Pak se přidá 2,71 ml bis(trimethylsilyl)peroxidu (Gelest, Inc., 2,3 ekvivalentu, 12,58 mmol, 2,24 g). Po 1 hodině se směs ochladí na teplotu místnosti, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se míchá se 100 ml methanolu, rozpouštědlo se odstraní ve vakuu, zbytek se míchá se 100 ml 0,1N vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, pak se okyselí na pH 1,5 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové, přidá se nasycený roztok chloridu sodného a extrahuje se ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí ve vakuu za získání 2,98 g (88 %) požadovaného produktu 227, který se přímo použije v další reakci. HPLC: $R_t = 9,28$ min (90 %), hmotnostní spektrum (AP+) 616,5 (M+1).

Alternativně lze látku 227 syntetizovat přímo z látky 197. Při tomto postupu se látka 197 rozpustí v pyridinu (300 ml). Vzniklý roztok se zahustí ve vakuu na 150 ml při teplotě 50-55 °C. Roztok se pak v atmosféře dusíku ochladí na 5 °C a během 2 minut se přidá 6,5 ml fosforylchloridu (1,24 ekvivalentu). Chladicí lázeň se odstaví a reakční směs se míchá

při teplotě místnosti po dobu 2,5 hodin. Roztok se pak ochladí na 5 °C a během 30 minut se přidá 300 ml vody.

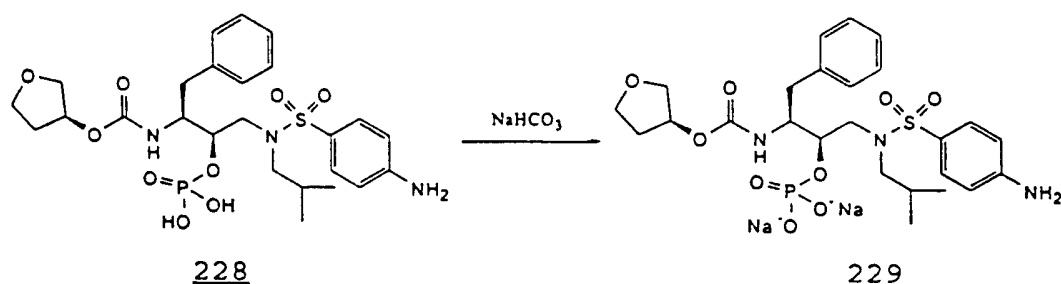
Výsledná směs se dvakrát extrahuje 150 ml 4-methylpentan-2-onu (MIBK). Spojené extrakty se dvakrát promyjí 250 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Vodné fáze se zpětně promyjí 60 ml MIBK a pak se spojené MIBK roztoky podrobí působení 150 ml 2N kyseliny chlorovodíkové. Tato dvoufázová směs se intenzívně míchá a zahřívá na 50 °C po dobu 2 hodin. Reakční směs se ochladí na 20 °C, fáze se oddělí a MIBK roztok se promyje 150 ml nasyceného roztoku chloridu sodného. Produkt 227 se izoluje vysušením roztoku síranem hořečnatým, filtrací sušidla a zahuštěním ve vakuu při 40 °C za získání 31 g požadované látky ve formě světle žluté pěny (90% výtěžek).

Příklad 29



Roztok 2,98 g látky 227 (4,84 mmol) v 50 ml ethylacetátu se podrobí působení 300 mg 10% palladia na uhlí (Aldrich) a pod tlakem 240 kPa (35 psi) vodíku se upevní na 15 hodin na Parr třepačku. Katalyzátor se odstraní filtrací a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu za získání 2,66 g (94 %) požadovaného produktu 228. HPLC: R_t = 7,23 min (92 %), hmotnostní spektrum (ES+) 586,3 ($M+1$).

Příklad 30

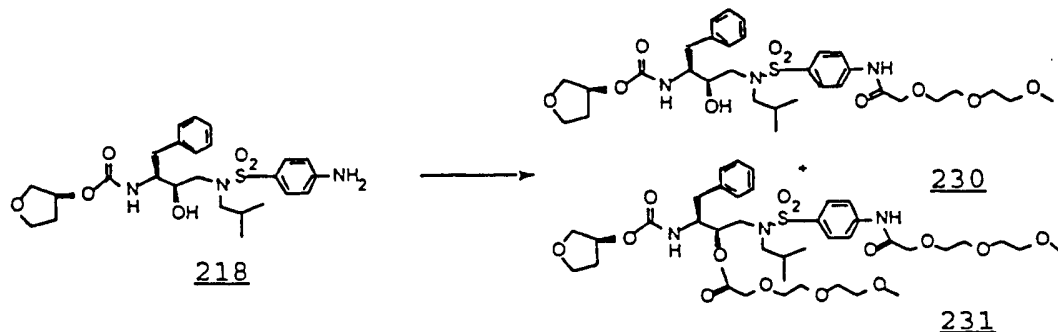


2,66 g látky 228 (4,54 mmol) se podrobí působení 10 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (Baker, 3,0 ekvivalenty, 13,63 mmol, 1,14 g) a nanese se na kolonu pryskyřice (Mitsubishi Kasei Corp., MCI-gel, CHP-20). Kolona se promývá destilovanou vodou, dokud není eluent neutrální, a pak se produkt vymyje 1% acetonitrilem ve vodě. Čistě frakce se spojí a lyofilizují za získání 918 mg čisté bis-sodné soli 229.

Alternativně se 7 g látky 228 při zahřívání rozpustí ve 100 ml ethylacetátu a roztok se dvakrát extrahuje 100 ml vodného 250 mM roztoku triethylammoniumbikarbonátu (TEABC). Vodné extrakty se spojí a zředí vodou na objem 1500 ml. Tento roztok se aplikuje na 300 ml DEAE-52 kolonu (Whatman), která je uvedena do rovnováhy 50mM roztokem TEABC. Kolona se promyje 8 litry 50mM roztoku TEABC a TEA sůl se vymyje 2 litry 250mM roztoku TEABC. Roztok se odpaří ve vakuu na objem 100 ml a pak se lyofilizuje za získání TEA soli (1,5 TEA ekvivalentu). 5,8 g TEA soli se rozpustí ve 200 ml vody a přidá se 300 ml 1N kyseliny chlorovodíkové a směs se třikrát extrahuje 200 ml ethylacetátu. Ethylacetátový roztok se vysuší síranem hořečnatým a pak odpaří ve vakuu za získání 4 g volné kyseliny. Dva gramy volné kyseliny se rozpustí v 50 ml acetonitrilu a přidá se roztok 573 mg hydrogenuhličitanu sodného ve 200 ml

vody. Směs se lyofilizuje za získání 2,1 g bis-sodné soli (sloučenina 229).

Příklad 31

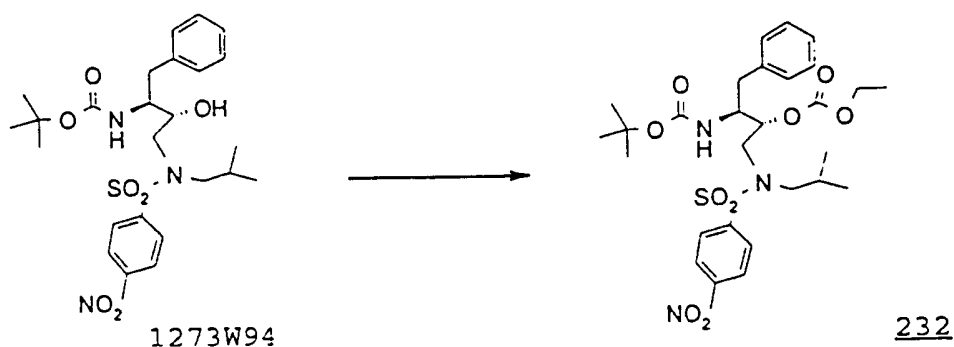


0,53 g (3,0 mmol) 2-[2-(2-methoxyethoxy)ethoxy]octové kyseliny se přidá k míchanému roztoku 1,2 g (3,15 mmol) HATU, 0,2 g (1,47 mmol) HOAt, 0,4 g (4,0 mmol) NMM v 10 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu. Směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti a pak se k roztoku najednou přidá 0,5 g (1 mmol) (3S)-tetrahydro-3-furfuryl-N-((1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(N-isobutyl-4-aminobenzensulfonamido)-propyl)karbamátu. Směs se 1 hodinu míchá při 20 °C a pak dalších 12 hodin při teplotě 50 °C. Směs se pak ochladí na 20 °C, přidá se 50 ml etheru a roztok se třikrát promyje vodou. Vodná fáze se promyje etherem a pak se spojené organické fáze vysuší bezvodým síranem hořečnatým a zfiltrují. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za získání 102 mg požadované mono-(N)-acylované (15 %) a 262 mg bis-(O,N)-acylované (32 %) sloučeniny.

Mono-(N)-acylovaná sloučenina: ^1H -NMR (deuterochloroform): 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 (šs, 1H), 7,2 (m, 5H), 7,70 (d, 2H), 7,80 (d, 2H), 9,09 (s, 1H). Hmotnostní spektrum (FAB+) : 666 (M+1)

Bis-(O,N)-acylovaná sloučenina: $^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform):
 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 (šs, 1H), 7,2 (m, 5H), 7,69 (d, 2H), 7,78
 (d 2H), 9,06 (a, 1H). Hmotnostní spektrum(FAB+): 826 (M+1),
 848 (M+Na).

Příklad 32



0,521 g (1 mmol) látky 1273W94 se rozpustí v 5 ml tetrahydrofuranu, pak se v atmosféře dusíku ochladí na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, a pak se přidá 1,56 ml (2,5 mmol) 1,6M roztoku n-butyllithia v hexanu. Po 20 min při $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se přidá 105 μl (1,1 mmol) ethylchlorkarbamátu a směs se vytemperuje na teplotu místnosti. Pak se přidá dalších 105 μl (1,1 mmol) ethylchlorkarbamátu.

Směs se míchá další 4 hodiny, pak se rozloží vodou a organické rozpouštědlo se odpaří. Část surového produktu se chromatograficky čistí na silikagelu ($R_f=0,69$; 1:2 ethylacetát:hexan) za získání 0,131 g produktu.

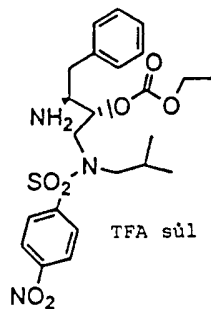
C,H,N: vypočteno: 46,06, 4,97, 5,88

nalezeno 45,90, 4,97, 5,88 $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S}_1 \cdot 2,2\text{CF}_3\text{COOH}$

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) (ES+)
 594 (M+1) 1 pík na 6,96 min. Analytická HPLC(A) $t = 24,57$ min.

^{13}C (deuteriochloroform): 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.

Příklad 33



233

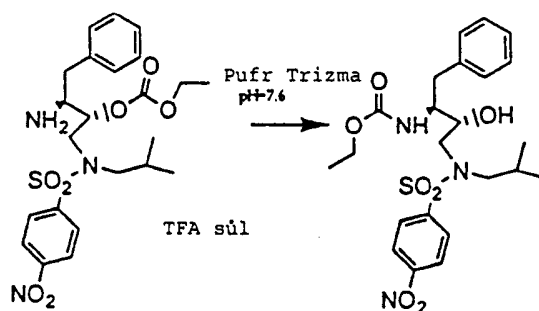
0,131 g výše uvedeného ethylkarbonátu se rozpustí ve 4 ml dichlormethanu a pak se přidá 4 ml trifluoroctové kyseliny. Rozpouštědla se po 45 minutách při teplotě místnosti odstraní a získá se sloučenina uvedená výše.

^1H (perdeuterodimethylsulfoxid): 8,37 (2H, d, $J=7,2$), 8,15 (2H, m), 8,00 (2H, d, $J=7,0$), 7,37 (5H, m), 5,04 (1H, d, $J=6,9$), 4,06 (2H, kv, $J=7,0$), 3,82 (1H, m), 3,35 (2H, m), 2,95 (4H, m), 1,82 (1H, m), 1,20 (3H, t, $J=7,0$), 0,72 (překryté doublety, 6H, $J=6,2$).

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) 1 pík na 4,76 min. ES+ 497,3 ($M+1$).

Příklad 34

O,N-Acyloxy přesmyk



233

234

C,H,N: vypočteno: 53,26, 6,14, 7,57

nalezeno 53,22, 6,14, 7,57 $C_{23}H_{33}N_5O_5S_1 \cdot 0,8CF_3COOH$

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií) (ES+)

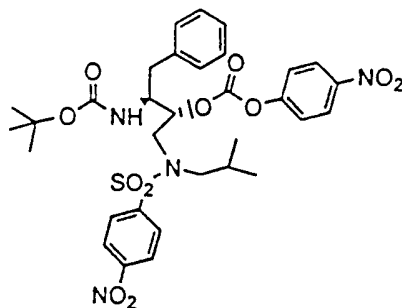
594 (M+1) 1 pík na 6,96 min.

Analytická HPLC(A) $t = 24,57$ min.

1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 8,34 (2H, d, $J=8,7$), 8,02 (2H, d, $J=8,0$), 7,19 (5H, m), 6,98 (1H, d, $J=7,2$), 5,00 (1H, m), 3,83 (2H, kv), 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).

^{13}C NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 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.

Příklad 35

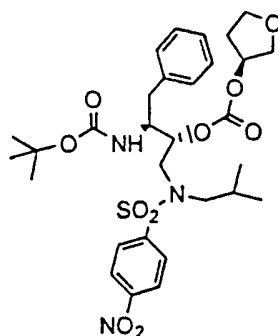


235

Syntéza látky 235 se provede analogickým postupem popsaným v příkladu 1. Výtěžek 15,2 %; $t_{HPLC} = 25,2$ min (A). $R_f = 0,54$ (B); ES+ 687,3 (M+1).

1H (deuterochloroform): 8,34 (překryté d+d, 4H), 7,97 (d, 2H, $J=8,9$), 7,35 (7H, m), 5,09 (1H, m), 4,56 (1H, d, $J=8,4$), 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).

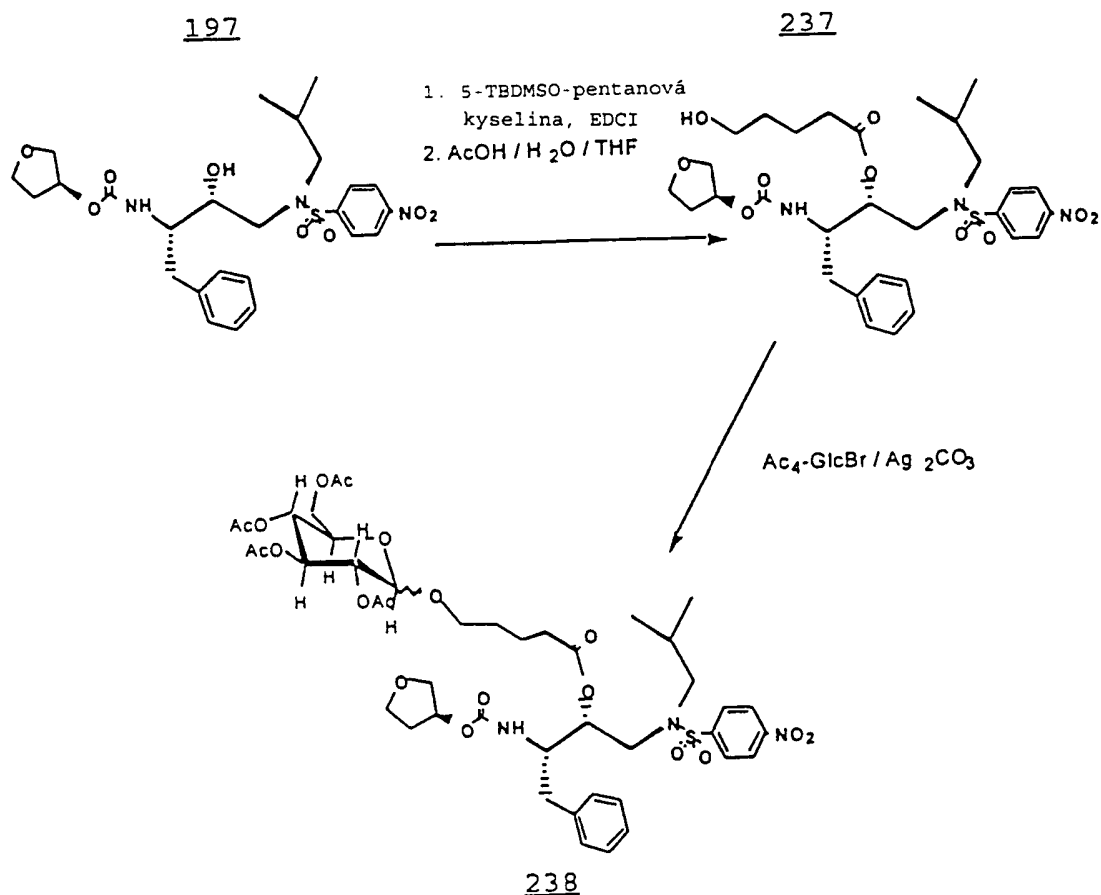
Příklad 36

236

150 mg látky 235 se rozpustí ve 3 ml bezvodého dioxanu, přidá se 0,35 ml S(+)-3-hydroxytetrahydrofuranu a 0,14 ml triethylaminu. Směs se v atmosféře dusíku opatrně zahřívá 2 dny k varu. Konverze na látku 236 je kvantitativní. Rozpouštědla se odstraní a sloučenina se chromatograficky čistí na silikagelu (B). $t_{\text{HPLC}}=22,98$ min (A); ES+ 636,2 (M+1).

^1H NMR (deuterochloroform): 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, překrytý), 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, dva překryté d).

Příklad 37



Směs 0,54 g (1 mmol) (3S)-Tetrahydro-3-furfuryl-N-((1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(N-isobutyl-4-aminobenzensulfonamido)propyl)karbamátu, 0,46 g (2 mmol) 5-dimethyl-t-butylsilyloxypentanové kyseliny, 0,346 g (1,8 mmol) EDCI a 0,556 ml (4 mmol) triethylaminu v 10 ml dimethylformamidu se 24 hodin míchá při teplotě místnosti. Pak se přidá po 3 mmol kyseliny, EDCI a triethylaminu a míchání pokračuje dalších 96 hodin. Pak se přidá třetí dávka 3 mmol kyseliny a 3 mmol EDCI a směs se míchá 72 hodin do úplné konverze. Reakční směs se pak zředí ethylacetátem a extrahuje 1N chlorovodíkovou kyselinou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Rozpouštědlo se odpaří a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (30 % ethylacetátu v hexanu). Získá se 500 mg požadovaného produktu ve formě vosku.

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií): 1
pík, 772,5 (M+Na)

^1H NMR (deuterochloroform): 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,šs), 5,2
(1H,šs), 7,2 (5H,m), 7,95 (2H,d), 8,36 (2H,d).

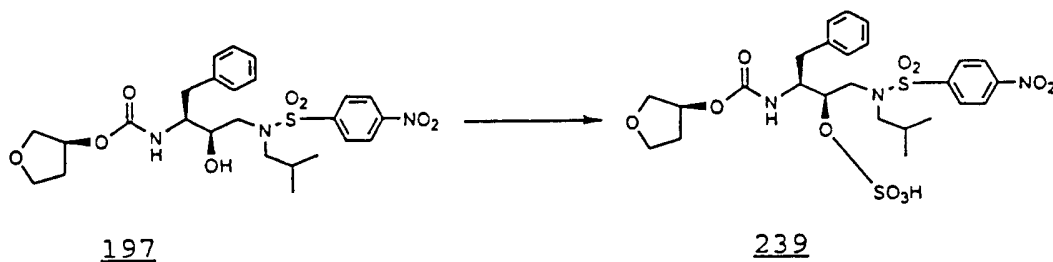
450 mg látky 238 se rozpustí ve 30 ml tetrahydrofuranu a přidá
se 20 ml vody a 50 ml octové kyseliny. Směs se míchá 2 hodiny
při teplotě místnosti a pak se odpaří. Titrace hexanem poskytne
290 mg požadovaného alkoholu ve formě pevné bílé látky.

Směs 0,15 g (0,24 mmol) alkoholu získaného z předešlé reakce,
0,205 g (0,5 mmol) tetraacetylglukosylbromidu a 0,191 g
(0,7 mmol) uhličitanu stříbrného se ve 3 ml dichlormethanu
míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Pak se přidá dalších
150 mg glukosylbromidu a 150 mg uhličitanu stříbrného a směs se
míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se nanese na desku
silikagelu a vyvine se 30% ethylacetátem v hexanu. Získá se 200
mg požadovaného chráněného proprolédčiva sacharidu ve formě bílé
pěny.

hmotnostní spektrum (detekce kapalinovou chromatografií): 1
pík, 966 (M+H).

^1H -NMR (deuterochloroform): 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,šd), 3,35 (2H,m), 3,45
(2H,m), 3,8 (5H,m), 4,1 (3H,m), 4,5 (1H,d), 4,9 (1H,šs),
4,95 (1H,t), 5,08 (4H,m), 2H,d), 8,35 (2H,d).

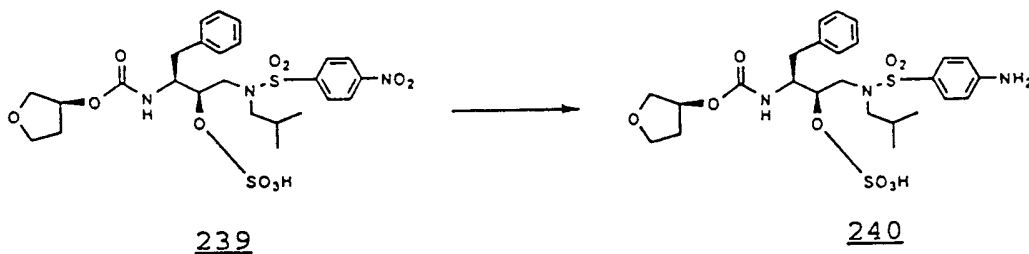
Příklad 38



1,5 g (9,4 mmol) komplexu SO_3 s pyridinem se přidá k míchanému roztoku 1 g (1,87 mmol) látky 197 v 25 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Směs se míchá 12 hodin při teplotě 20 °C a pak se zfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se nanese na kolonu se silikagelem za eluce čistým ethylacetátem a pak směsí ethylacetát:ethanol (4:1) za získání 471 mg (47 %) látky 239 jako bezbarvé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform): 0,80 (m, 6H), 1,8-2,1 (m, 3H), 4,15 (šs, 1H), 4,8 (t, 1H), 5,04 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum (ES-): 614 (M-1).



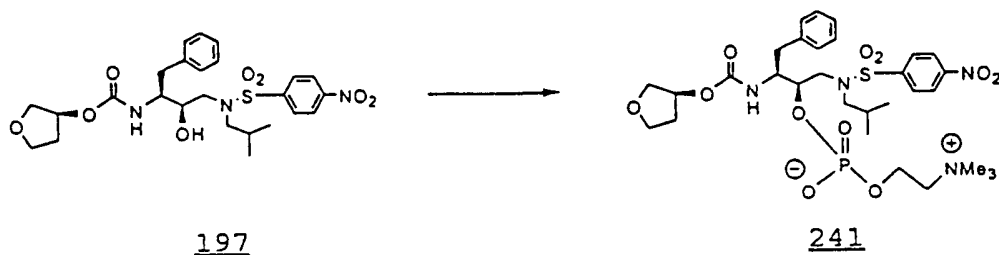
100 mg (0,162 mmol) látky 239 se rozpustí v 15 ml bezvodého tetrahydrofuranu a k roztoku se přidá 200 mg Pd/BaSO_4 (5% obsah palladia). Směs se míchá 8 hodin v atmosféře vodíku za normálního tlaku, pak se katalyzátor odfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se vysuší ve vakuu (130 Pa, 48 hodin) za získání 80 mg (81 %) látky 240 ve formě bezbarvé pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid): 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 (šs, 1H), 6,09 (s, 2H), 6,70 (d, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,15-7,40 (m, 4H), 7,51 (d, 2H).

Hmotnostní spektrum (ES⁻): 584 (M-1).

Příklad 39

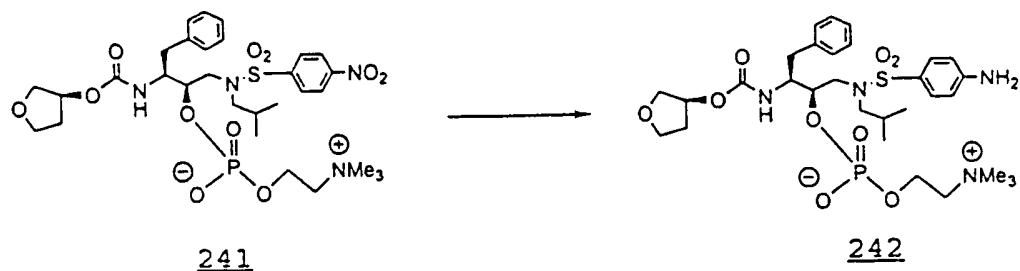


780 mg (3 mmol) 2-chlor-1,3,2-dioxafosfolanu se při 0 °C přidá k míchanému roztoku 1,07 g (2 mmol) látky 197 a 0,7 ml (4 mmol) N,N-diisopropylethylaminu v 25 ml dichlormethanu. Směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se 2 hodiny. Pak se ochladí na 0 °C a přidá se 1,5 g (9,3 mmol) bromu v 5 ml dichlormethanu. Směs se 1 hodinu míchá při 20 °C a pak se odpaří za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 50% vodný roztok 15 ml trimethylaminu a směs se míchá 12 hodin při 20 °C. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku a ke zbytku se přidá 50 ml směsi ethylacetát:ethanol (9:1). Pevná látka se odfiltruje, promyje směsí ethylacetát:ethanol (9:1) a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na 8cm sloupečku silikagelu, eluce čistým ethylacetátem a pak čistým methanolem za získání 1,15 g (82 %) látky 241 ve formě špinavě bílé pevné látky.

¹H-NMR (deuterochloroform): 0,60 (dd, 6H), 1,70 (m, 1H), 1,95 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,8-3,2 (m, 6H), 3,4 (šs, 9H), 5,09 (šs, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,83 (d, 2H), 8,28 (d, 2H).

Hmotnostní spektrum (ES⁺): 701 (M+1), 184 (fosfatidylcholin+).

Příklad 40

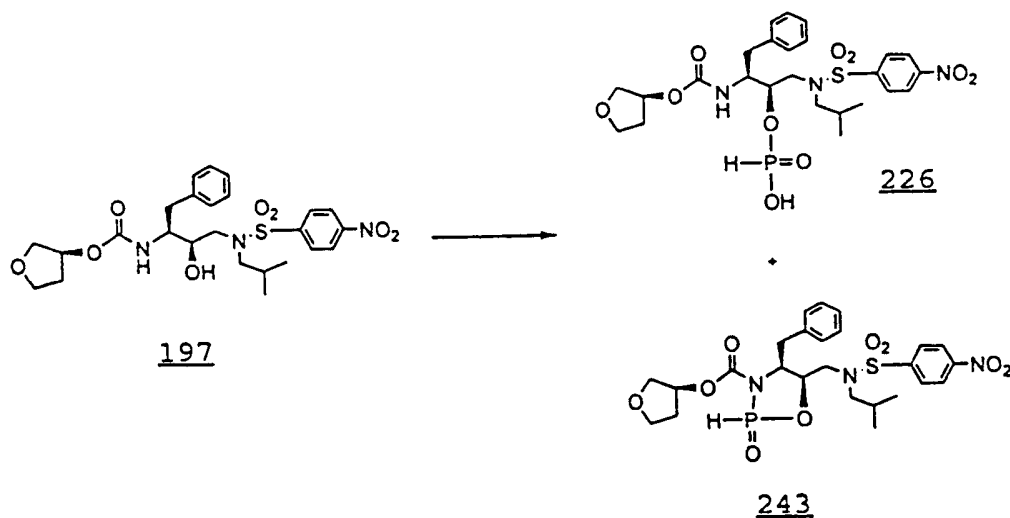


250 mg Pd/C (obsah palladia 10 %) se přidá k roztoku 250 mg (0,35 mmol) látky 241 v 10 ml methanolu a směs se míchá v atmosféře vodíku za normálního tlaku při teplotě 20 °C po dobu 4 hodin. Směs se zfiltruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 10 ml vody a lyofilizuje se za získání 174 mg (74 %) bílé látky 242.

¹H-NMR(perdeuterodimethylsulfoxid): 0,82 (dd, 6H), 1,80-2,00 (m, 2H), 2,10 (m, 1H), 2,80 (m, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,2 (šs, 9H), 4,0-4,3 (m, 4H), 4,91 (šs, 1H), 6,08 (šs, 2H), 6,67(d, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,48 (d, 2H), 8,12 (d, 1H).

Hmotnostní spektrum (ES⁺): 671 (M+1), 184 (fosfatidylcholin+).

Příklad 41



0,175 ml (2 mmol) chloridu fosforitého se při teplotě 20 °C za míchání přidá k roztoku 1,07 g (2 mmol) látky 197 a 0,35 ml (2 mmol) N,N-diisopropylethylaminu v 25 ml dichlormethanu. Směs se míchá při 20 °C 4 hodiny, pak se přidá 1 ml vody a míchá se dalších 12 hodin (při stejné teplotě). Pak se ke směsi přidají 3 g bezvodého síranu hořečnatého a směs se míchá 30 minut a pak se zfiltruje. Filtrát se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu za eluce směsí ethylacetát:hexan (4:1) a pak ethylacetát:ethanol (1:1) za získání 402 mg (48 %) látky 226 a 427 mg (36 %) látky 243.

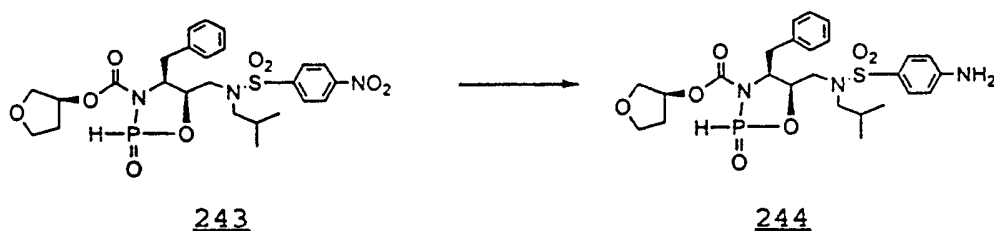
Látka 226: ¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 0,82 (dd, 6H), 1,84 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,68 (dd, 1H), 2,9-3,2 (m, 4H), 3,6-3,8 (m, 3H), 3,94 (t, 1H), 4,30, (šs, 1H), 4,97 (šs, 1H), 7,30 (m, 5H), 8,14 (d, 2H), 8,43 (d, 2H).

Hmotnostní spektrum (ES⁻): 598 (M-1).

Látka 243: (směs 1:1 diastereomerů): ¹H-NMR(deuterochloroform): 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, 5,72 (dd, 1H), 7,25 (m, 5H), 7,95 (dd, 2H), 8,35 (m, 2H).

Hmotnostní spektrum (ES⁻): 580 (M-1), 598 ((M+H₂O)-1).

Příklad 42

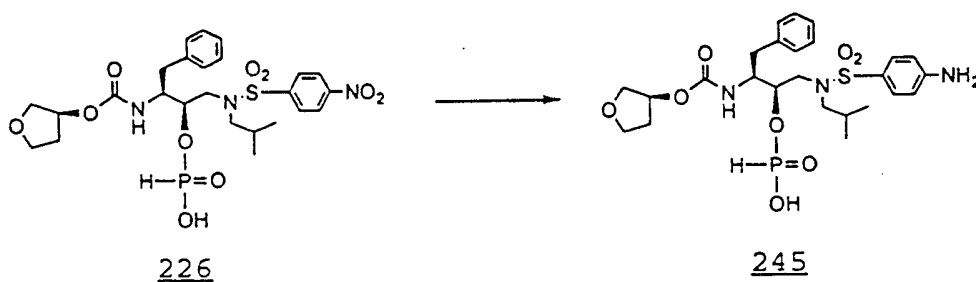


Redukce se provede postupem popsaným v příkladu 40 s výtěžkem 79 %.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 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 (šs, 1H), 6,07 (s, 2H), 6,65 (d, 2H), 7,25 (m, 5H), 7,42 (d, 2H).

Hmotnostní spektrum (ES⁻): 568 (M-1).

Příklad 43



Redukce se provede postupem popsaným v příkladu 40 s výtěžkem 98 %; směs 1:1 diastereomerů.

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 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, 4,22 (m, t, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,90, 5,01 ((d,d), 1H), 6,12 (s, 1H), 6,68 (d, 2H), 7,30 (m, 5H), 7,49 (d, 2H).

Hmotnostní spektrum(ES⁻): 550 (M-1), 568 ((M+H₂O)-1).

Příklad 44

Farmakokinetika u krys Sprague-Dawley po jednorázové perorální dávce

Za účelem studia farmakokinetiky proléčiva podle předkládaného vynálezu se podává samcům a samicím krys Sprague-Dawley jednorázová perorální dávka série proforem podle předkládaného vynálezu a látky VX-478. Testuje se podávání stejného látkového množství řady proforem podle předkládaného vynálezu s různými farmaceutickými nosiči.

Oddělené skupiny samců a samic krys Sprague-Dawley (3/pohlaví/skupina) obdržely perorální dávku sloučeniny 229 v různých nosičích (vždy stejný molární ekvivalent 40 mg/kg látky VX-478). Nosiče sloučeniny 229 byly: 1) voda; 2) 5/4/1; 3) PEG 400; 4) TPGS/PEG 400; a 5) PEG. Nosiče látky VX-478 byly: 1) 33% TPGS/PEG400/PEG; a 2) 12,5 % TPGS/PEG 400/PEG.

V různých časových intervalech po podání byly odebírány vzorky krve a byly analyzovány prostřednictvím HPLC a hmotnostního spektra na přítomnost jak látky 229 tak jejího metabolitu a látky VX-478. Výsledky této studie jsou uvedeny níže v tabulce IV.

Tabulka IV

Sloučenina	229	229	229	229	VX-478	VX-478
nosič	H ₂ O	H ₂ O:PG:EtOH 5:4:1	PEG 400	TPGS/PEG 400/PG	33% TPGS/ PEG 400/ PG	12.5% TPGS/ PEG 400/PG
počet krys	3	3	3	3	6	13
molární ekviv. dávka/dávka 478 (mg/kg)	40 PO	40 PO	40 PO	40 PO	41 PO	50 PO
AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)	11.7 ± 4.8	10.6 ± 7.4	7.4 ± 1.8	8.2 ± 1.6	29.6 ± 5.8	16.2 ± 1.8
C _{max} (μM)	7.1 ± 1.7	3.3 ± 0.6	3.1 ± 0.3	3.0 ± 0.7	14.0 ± 2.2	6.0 ± 1.0
poločas (h)	1.7*	3.4*	2.8*	2.8*	2.5 ± 0.9	2.2 ± 1.0
rel. dost. VX-478	39.5† 90.2††	35.8† 81.8††	25.0† 57.1††	27.7† 63.3††	referenční	referenční

- ekvivalentem 40 mg/kg látky VX-478 je 50 mg/kg látky 229
- po 15 minutách nebyla nebyla v plasmě nalezena žádná látka 229 (první datový bod)

představuje harmonický střed

† relativní dostupnost látky VX-478 v porovnání s prototypem klinické formulace

†† relativní dostupnost látky VX-478 v porovnání s prototypem toxikologické formulace

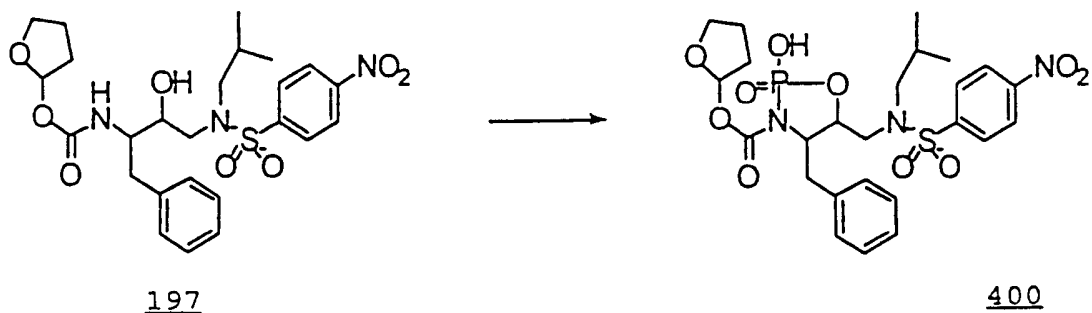
Podobná studie byla provedena u psů za použití kapsulí sloučeniny 229 a roztoku ethanol/methylcelulosa. Srovnávací byl TPGS obsahující roztok látky VX-478. Výsledky této studie jsou uvedeny níže v tabulce V.

Tabulka V

Sloučenina	229	229	VX-478
nosič	pevné kapsule	methylcelulosa ve směsi 5 % ethanolu a vody	22% TPGS/PEG 400/PG
počet psů	2	2	>2
molární ekviv. dávka/dávka 478 (mg/kg)	17 PO	17 PO	17 PO
AUC (μgh/ml)	16,7±2,7	14,2±3,2	23,5±7,4
Cmax (μg/ml)	6,1±1,7	6,3±0,3	6,8±1,1
Tmax (h)	2,3±0,6	0,5±0,5	1,0±0,8
rel. dostup. VX-478 (%)	71,1	60,4	referenční

Výsledky dokazují, že perorální podávání sloučeniny 229 jako vodného roztoku vede v porovnání s ostatními studovanými nosiči ke zlepšené biologické dostupnosti. Rovněž po podání sloučeniny 229 nebyla v krevním vzorku z prvního intervalu detekována žádná látka 229 (nebo pozdější vzorek), což ukazuje na první metabolickou cestu k VX-478. Srovnání vodné dávky sloučeniny 229 se dvěmi nevodnými prostředky použitými pro VX-478 ukázalo ekvivalenci v dodávce, což ilustruje rozsah nalezený pro biologickou dostupnost.

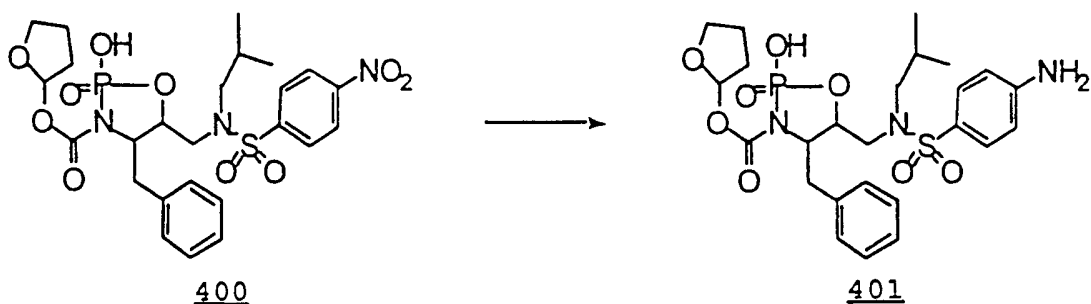
Příklad 45



K míchanému roztoku 1,07 g (2,0 mmol) sloučeniny 197 v 10 ml bezvodého pyridinu se při 5 °C přidá 0,28 ml (3,0 mmol) fosforylchloridu. Směs se vytemperuje na teplotu místnosti a míchá se při 20 °C po dobu 3 hodin. Pak se ochladí na 0 °C a rozloží 10 ml vody. Rozpouštědla se odstraní za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí ve 100 ml ethylacetátu a promyje se 20 ml 1M roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (ethylacetát) poskytne 280 mg sloučeniny 400 (výtěžek 23 %).

¹H-NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): 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).

Hmotnostní spektrum (ES⁻): 596 (M-1).

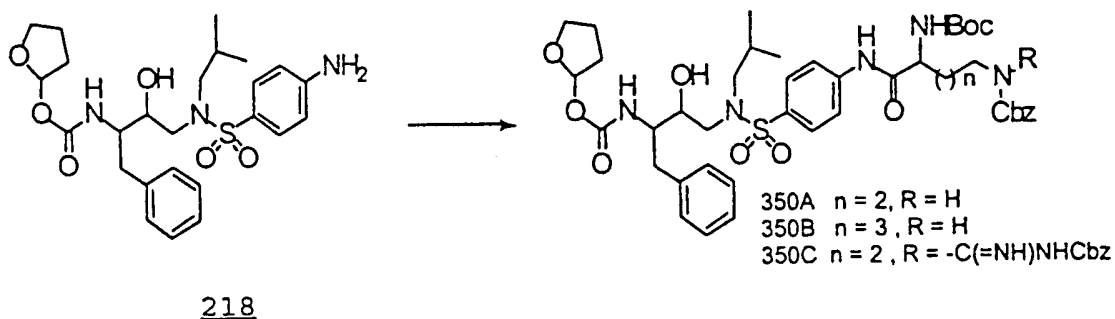


Sloučenina 400 se převede na sloučeninu 401 za použití standardní hydrogenace popsané výše s H₂/Pd/C (10 % palladia na uhlí) za atmosférického tlaku po dobu 4 hodin při teplotě místnosti v rozpouštědle methanol:voda (5:1). Získá se 68 % sloučeniny 401.

¹H-NMR(perdeuterodimethylsulfoxid): 0,85 (dd, 6H), 2,0 (m, 2H), 2,6-3,1 (m, 4H), 4,15 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 6,1 (šs, 1H), 6,61 (m, 2H), 7,2-7,5 (m, 7H).

Hmotnostní spektrum(ES-): 566 (M-1).

Příklad 46



K míchanému roztoku 1,2 g (3,15 mmol) HATU, 0,2 g (1,47 mmol) HOAt a 0,4 g (4,0 mmol) NMM v 10 ml DMF se přidá 1,0 g (2,8 mmol) Na-t-Boc-nd-Cbz-L-ornithinu. Směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti a pak se přidá 0,5 g (1,0 mmol) sloučeniny 218. Roztok se míchá 12 hodin při teplotě 50 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti, přidá se 100 ml etheru a směs se extrahuje 5 x 50 ml vody. Organická fáze se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (hexan-ethylacetát (1:1), pak čistý ethylacetát) za získání 410 mg (48 %) sloučeniny 350.

Sloučenina 350 A; $^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform): 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).

Hmotnostní spektrum (ES-): 852 (M-1).

Hmotnostní spektrum (ES+): 854 (M+1).

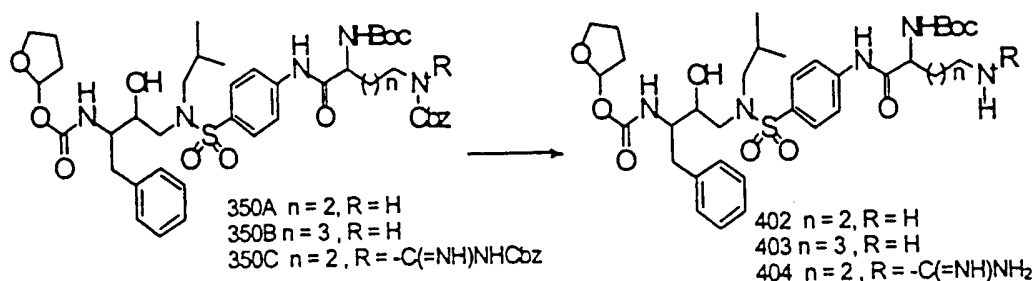
Sloučenina 350 B; $^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform): 0,81 (dd, 6H), 1,39 (s, 9H), 1,40-2,10 (m, 9H), 2,70-3,20 (m, 8H), 3,60-3,90 (m, 6H), 4,10 (m, 1H), 4,80 (d, 1H), 5,04 (šs, 2H), 7,1-7,3 (m, 10H), 7,61 (s, 4H).

Hmotnostní spektrum (ES⁻): 866 (M-1).

Hmotnostní spektrum (ES⁺): 868 (M+1).

Sloučenina 350 C; ¹H-NMR (deuterochloroform): 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).

Hmotnostní spektrum (FAB⁺): 1030 (M+1), 1052 (M+Na).



Sloučeniny 350A, 350B a 350C se převedou na sloučeniny 402, 403 a 404 za použití standardní hydrogenace uvedené výše: H₂/Pd/C(10 %), atmosférický tlak, 4 hodiny, teplota místnosti, rozpouštědlo: ethanol, výtěžek: 81 %.

Sloučenina 402; ¹H-NMR (deuterochloroform): 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 (šs, 1H), 7,2 (m, 5H), 7,60 (d, 2H), 7,81 (d, 2H).

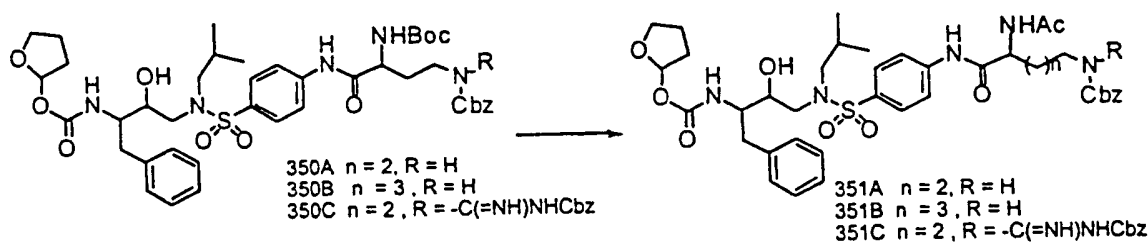
Hmotnostní spektrum (ES⁺): 720 (M+1).

Sloučenina 403; ¹H-NMR (deuterochloroform): 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 (šs, 1H), 4,92 (d, 1H), 5,11 (m, 1H), 5,27 (šs, 1H), 7,28-7,35 (m, 5H), 7,70 (s, 4H).

Hmotnostní spektrum (ES⁺): 734 (M+1).

Sloučenina 404; ¹H-NMR (deuterochloroform) : 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 (šs, 1H), 7,05-7,2 (m, 5H), 7,50-7,80 (m, 4H). hmotnostní spektrum (ES⁺): 762 (M+1).

Příklad 47



K míchanému roztoku 260 mg (0,3 mmol) sloučeniny 350A, 350B nebo 350C ve 20 ml chloroformu se přidá 5 ml trifluoroctové kyseliny. Směs se míchá 5 hodin při teplotě místnosti a pak se rozpouštědla odstraní za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 20 ml dichlormethanu a k reakční směsi se přidají 2 ml (11 mmol) N,N-diisopropylethylaminu a 1 ml (10 mmol) acetanhydridu. Roztok se 1 hodinu míchá a pak se odstraní rozpouštědla. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluent ethylacetát-ethanol 9:1) za získání 170 mg (71 %) sloučeniny 351A, 351B nebo 351C.

Sloučenina 351A; ¹H-NMR (deuterochloroform): 0,85 (dd, 6H), 1,60 (m, 3H), 1,80-2,00 (m, 3H), 2,06 (d, 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).

Hmotnostní spektrum (ES⁺): 796 (M+1), 818 (M+Na).

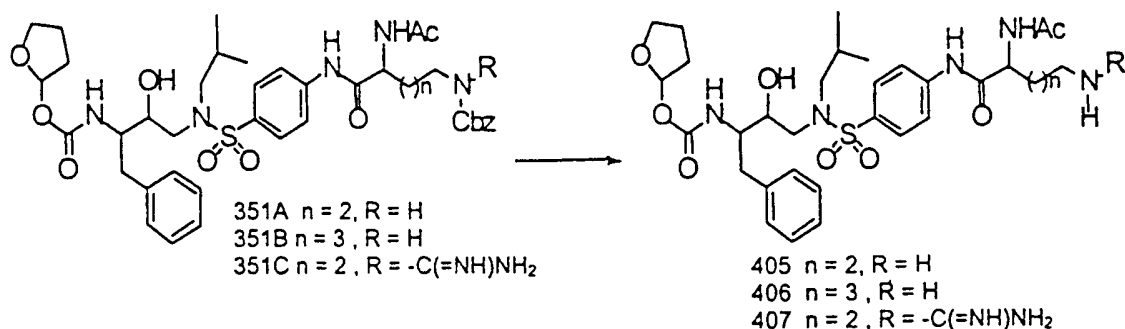
Sloučenina 351B; ¹H-NMR (deuterochloroform) 0,80 (dd, 6H), 1,38 (m, 2H), 1,50 (m, 2H), 1,70 (m, 2H), 1,85 (m, 2H), 2,00 (s,

3H), 2,70 (dd, 1H), 2,75-3,20 (m, 7H), 3,55 (d, 1H), 3,75 (m, 6H), 4,45 (kv, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,95 (t, 1H), 5,03 (šs, 3H), 6,46 (d, 1H), 7,20 (m, 10H), 7,61 (s, 4H), 9,29 (s, 1H).

Hmotnostní spektrum (ES⁺): 810 (M+1), 832 (M+Na).

Sloučenina 351C; ¹H-NMR (deuterochloroform): 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 (kv, 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 (šs, 1H), 9,45 (šs, 1H), 9,56 (šs, 1H).

Hmotnostní spektrum (FAB⁺): 972 (M+1), 994 (M+Na).



Konverze sloučenin 351A, 351B a 351C na sloučeniny 405, 406 a 407 se provede za použití standardní hydrogenace uvedené výše: H₂/Pd/C (10 %), atmosférický tlak, 4 hodiny, teplota místnosti, rozpouštědlo ethanol, výtěžek = 46 %.

Sloučenina 405; ¹H-NMR(perdeuterodimethylsulfoxid): 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).

Hmotnostní spektrum (ES⁺): 662 (M+1).

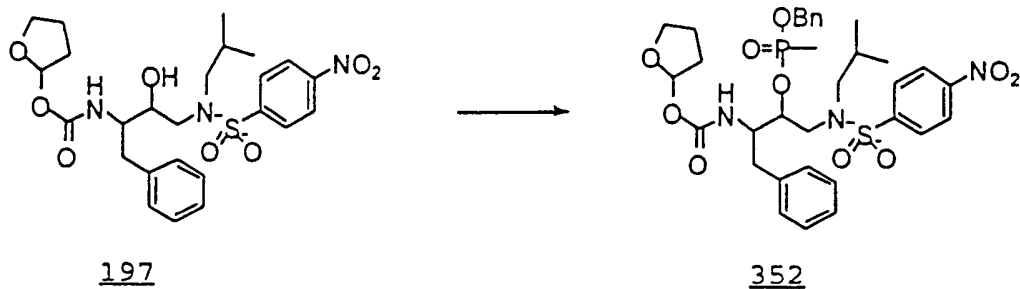
Sloučenina 406; $^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid): 0,80 (dd, 6H), 1,30-1,80 (m, 7H), 1,85 (s, 3H), 1,95-2,10 (m, 2H), 2,70 (m, 4H), 2,99 (m, 2H), 3,30 (m, 5H), 3,40-3,80 (m, 4H), 4,35 (m, 1H), 4,90 (s, 1H), 5,00 (d, 1H), 7,08-7,25 (m, 5H), 7,50 (šs, 1H), 7,71 (d, 2H), 7,79 (d, 2H), 10,54 (s, 1H).

Hmotnostní spektrum (ES⁺): 676 (M+1).

Sloučenina 407; $^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid): 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 (kv, 2H), 3,40-3,70 (m, 5H), 4,39 (kv, 1H), 4,92 (šs, 1H), 5,01 (d, 1H), 7,20 (m, 5H), 7,70 (d+m, 3H), 7,81 (d, 2H), 8,30 (d, 1H), 10-60 (s, 1H)

Hmotnostní spektrum (ES⁺): 704 (M+1).

Příklad 48

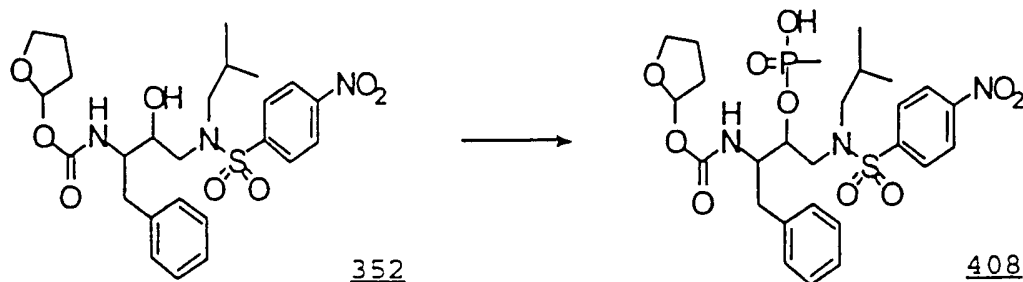


K míchanému roztoku 2,14 g (4,00 mmol) sloučeniny 197 ve 20 ml toluenu obsahujícího 10 % pyridinu se přidá 1,0 g (7,5 mmol) methanfosfonyldichloridu. Směs se míchá 5 hodin při 100 °C, pak se ochladí na 40 °C a přidají se 2 g (18,5 mmol) benzylalkoholu a směs se míchá 12 hodin při 20 °C. Pevná látka se odfiltruje, dvakrát promyje 10 ml toluenu a filtrát se zahustí za sníženého tlaku. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluenty:

hexan-ethylacetát (1:1) a pak čistý ethylacetát) za získání 550 mg (20 %) sloučeniny 352.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform): 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 (kv, 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).

Hmotnostní spektrum (ES⁺): 704 (M+1), 726 (M+Na).



Sloučenina 352 se převede na sloučeninu 408 za použití standardní hydrogenace uvedené výše: $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ (10 %), atmosférický tlak, 2 hodiny, teplota místnosti, rozpouštědlo methanol, výtěžek: 78 %.

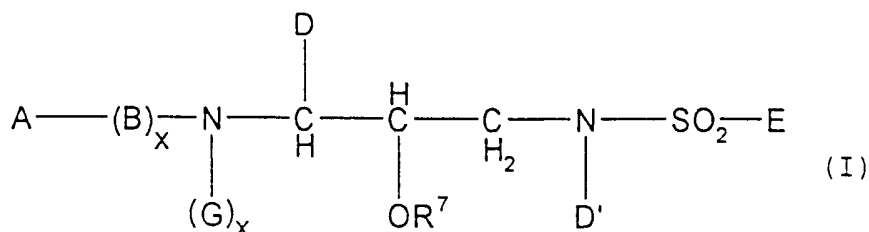
$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimethylsulfoxid): 0,84 (dd, 6H), 1,44 (d, 3H), 1,82 (m, 1H), 1,90-2,10 (m, 2H), 2,62 (m, 2H), 2,95 (m, 2H), 3,10 (d, 1H), 3,39 (d, 1H), 3,45-3,80 (m, 4H), 4,14 (t, 1H), 4,53 (m, 1H), 5,00 (šs, 1H), 6,68 (d, 2H), 7,2-7,4 (m, 5H), 7,50 (d, 2H).

Hmotnostní spektrum (ES⁻): 582 (M-1).

I když byla popsána celá řada provedení předkládaného vynálezu, je zřejmé, že základní interpretaci lze pozměnit za získání dalších provedení, která používají produkty a postupy předkládaného vynálezu. Proto je logické, že je rámec vynálezu definován připojenými nároky přesněji než specifickými provedeními, která byla prezentována příklady.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce I:



kde:

skupina A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; skupina Ht; skupina $-\text{R}^1\text{-Ht}$; $-\text{R}^1$ -alkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-\text{O-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-CO-N(R}^2)_2$ nebo skupina $-\text{CO-N(R}^2)_2$; $-\text{R}^1$ -alkenylová skupina obsahující v alkenylové části 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, alkoxy skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, skupina Ht, skupina $-\text{O-Ht}$, skupina $-\text{NR}^2\text{-CO-N(R}^2)_2$ nebo skupina $-\text{CO-N(R}^2)_2$; nebo skupina R^7 ;

každá skupina R^1 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-\text{C(O)-}$, skupina $-\text{S(O)}_2-$, skupina $-\text{C(O)-C(O)-}$, skupina $-\text{O-C(O)-}$, skupina $-\text{O-S(O)}_2-$, skupina $-\text{NR}^2\text{-S(O)}_2-$, skupina $-\text{NR}^2\text{-C(O)-}$ nebo skupina $-\text{NR}^2\text{-C(O)-C(O)-}$;

každá skupina Ht je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku; cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 7 atomů uhlíku; arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku; nebo pětičlenný až

sedmičlenný nasycený nebo nenasyčený heterocyklus obsahující jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom dusíku, skupina $N(R^2)$, atom kyslíku, atom síry a skupina $S(O)_n$; kde jmenovaná arylová skupina nebo jmenovaná heterocyklická skupina je popřípadě kondenzována ke skupině Q; a kde je libovolný člen uvedených skupin Ht popřípadě substituovaný jedním nebo několika substituenty nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina SR^2 , skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-R^2-OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)-R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina $-OCF_3$, skupina $S(O)_n-Q$, methylenedioxykupina, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, skupina $-CF_3$, skupina $-NO_2$, skupina Q, skupina $-OQ$, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-R^7$, skupina $-N(R^2)(R^7)$ nebo skupina $-N(R^7)_2$;

každá skupina R^2 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku popřípadě substituovaná skupinou Q;

pokud je přítomna skupina B, je to skupina $-N(R^2)-C(R^3)_2-C(O)$;

každé x je nezávisle 0 nebo 1;

každá skupina R^3 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina Ht, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku; kde libovolný člen uvedené skupiny R^3 , kromě atomu vodíku, je popřípadě substituovaný jedním nebo několika substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NH-R^2$, skupina $-S(O)_n-N(R^2)_2$, skupina Ht, skupina $-CN$, skupina $-SR^2$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $NR^2-C(O)-R^2$;

každé n je nezávisle 1 nebo 2;

pokud je přítomna skupina G , je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina R^7 nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, nebo, pokud G je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, jsou k sobě skupina G a skupina R^7 vázané buď přímo nebo přes alkylový můstek obsahující 1 až 3 atomy uhlíku za vzniku heterocyklického kruhu; nebo

pokud skupina G není přítomna, pak je atom, ke kterému je skupina G připojena, navázán přímo ke skupině R^7 ve zbytku $-OR^7$ za nahrazení jedné skupiny $-ZM$ z R^7 ;

D a D' jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny, kterou tvoří skupina Q ; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q ; alkenylová skupina obsahující 2 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q ; cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou Q nebo kondenzovaná ke skupině Q ; nebo cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou Q nebo kondenzovaná ke skupině Q ;

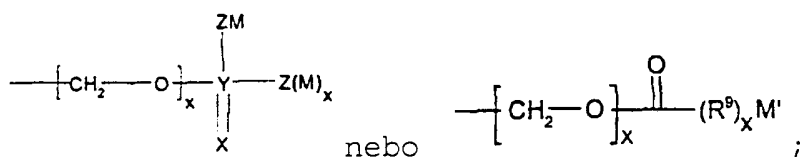
každá skupina Q je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří tříčlenný až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený karbocyklický kruhový systém; nebo pětičlenný až sedmičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený heterocyklický kruh obsahující jeden nebo několik heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, dusíku, síry,

skupina $S(O)_n$ nebo skupina $N(R^2)$; kde Q je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-R^2-OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, atom halogenu nebo skupina $-CF_3$;

E je skupina vybraná z množiny, kterou tvoří skupina Ht; skupina O-Ht; skupina Ht-Ht; skupina $-O-R^3$; skupina $-N(R^2)(R^3)$; alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; nasycený uhlíkatý cyklus obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, který je popřípadě substituovaný jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupinami, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht; nebo nenasycený uhlíkatý cyklus obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, který je popřípadě substituovaná jednou nebo několika skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina R^4 nebo skupina Ht;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)-NHR^2$, skupina $-S(O)_2-NHR^2$, atom halogenu, skupina $-NR^2-C(O)-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$ nebo skupina $-CN$;

každá skupina R^7 je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří



kde každá skupina M je nezávisle vybraná z množiny, kterou tvoří atom vodíku, lithia, sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku, barya, skupina $-N(R^2)_4$, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina $-R^6$; kde 1 až 4 zbytky $-CH_2$ alkylové nebo alkenylové skupiny jiné než skupina $-CH_2$, která je vázaná ke skupině Z, jsou popřípadě nahrazeny heteroskupinou vybranou ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, síry, skupina $S(O)$, skupina $S(O)_2$, nebo skupina $N(R^2)$; a kde je libovolný atom vodíku v uvedené alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 popřípadě nahrazen substituentem vybraným z množiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $N(R^2)_2$, skupina $N(R^2)_3$, skupina R^2OH , skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $C(O)R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, skupina OCF_3 , skupina $-S(O)_n-R^6$, skupina $N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, skupina $-CF_3$ nebo skupina $-NO_2$;

M' je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 12 atomů uhlíku nebo skupina $-R^6$; kde jsou 1 až 4 skupiny $-CH_2$ alkylové nebo alkenylové skupiny popřípadě nahrazeny heteroskupinou vybranou z množiny, kterou tvoří atomy kyslíku, síry, skupina $S(O)$, skupina $S(O)_2$ nebo skupina $N(R^2)$; a kde je libolný atom vodíku v uvedené alkylové skupině, alkenylové skupině nebo skupině R^6 popřípadě nahrazen substituentem vybraným z množiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $N(R^2)_3$, skupina $-R^2OH$, skupina $-CN$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, skupina $-S(O)_2-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-C(O)R^2$, skupina $-S(O)_n-R^2$, $-OCF_3$, $-S(O)_n-R^6$, $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atom halogenu, skupina $-CF_3$ nebo nitroskupina;

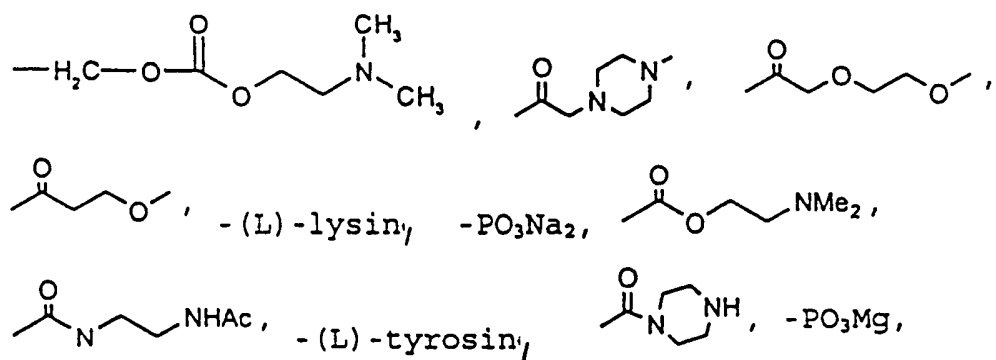
Y je atom fosforu nebo síry;

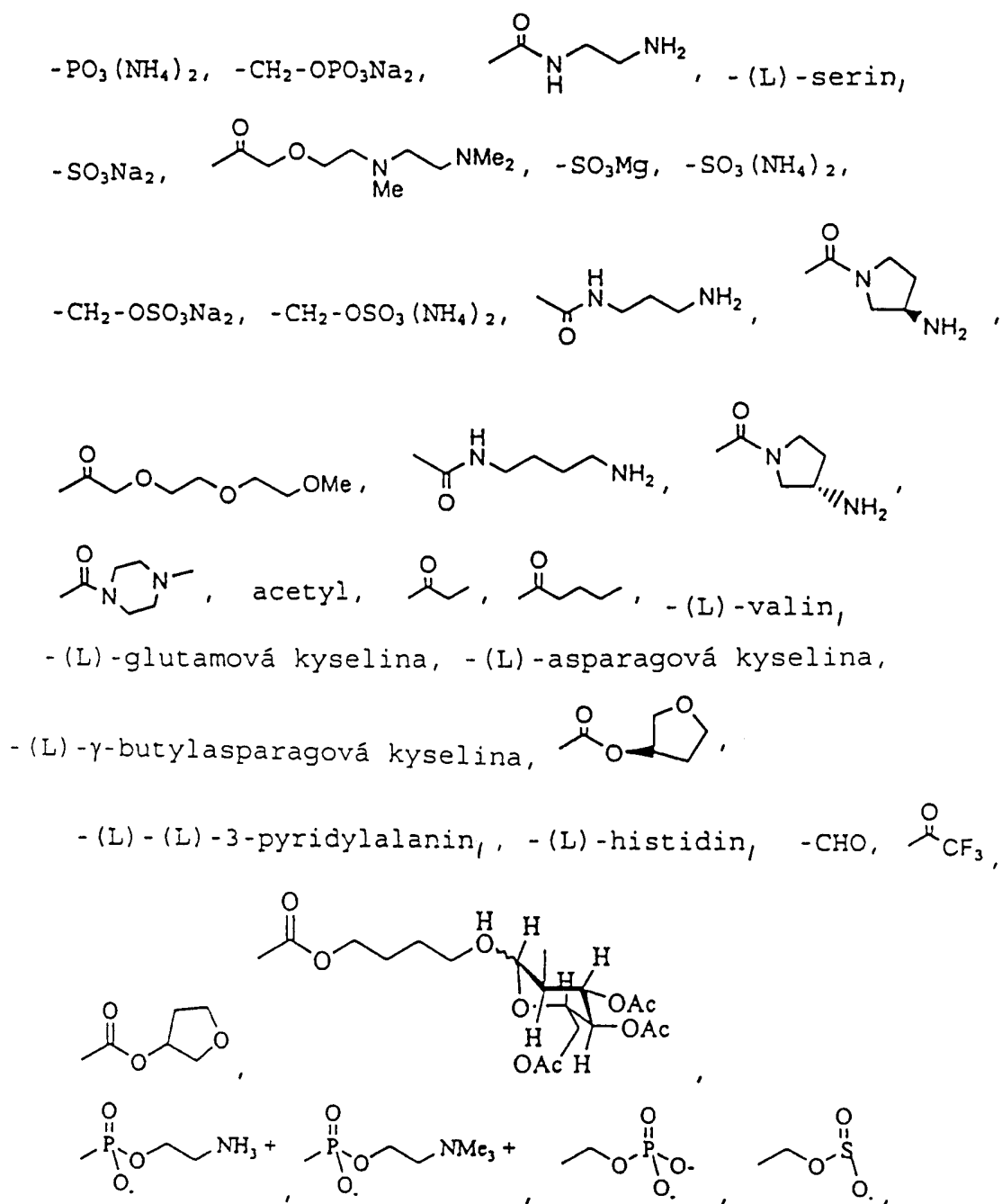
X je atom kyslíku nebo síry; a

R^9 je skupina $C(R^2)_2$, atom kyslíku nebo skupina $N(R^2)$; a pokud Y je atom síry, Z není atom síry; a

R⁶ je pětičlenný až šestičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený uhlíkatý nebo heterocyklický kruhový systém, nebo osmičlenný až desetičlenný nasycený, částečně nasycený nebo nenasycený bicyklický kruhový systém; kde libovolný uvedený heterocyklický kruhový systém obsahuje jeden nebo několik heteroatomů vybraných ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, dusíku, síry, skupina S(O)_n nebo skupina N(R²); a kde libovolný uvedený kruhový systém obsahuje popřípadě 1 až 4 substituenty nezávisle vybrané ze skupiny, kterou tvoří hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, O-alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo OC(O)-alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

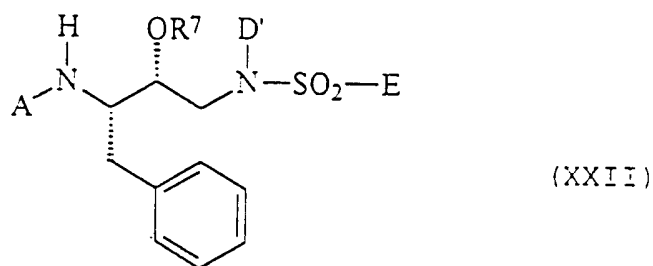
2. Sloučenina podle nároku 1, kde nejméně jedna skupina R^7 je vybraná ze skupiny, kterou tvoří:





PO_3K_2 , PO_3Ca , $\text{PO}_3\text{-spermin}$, $\text{PO}_3\text{-(spermidin)}_2$ nebo $\text{PO}_3\text{-(meglamin)}_2$.

3. Sloučenina podle nároku 2, kde jmenovaná sloučenina má obecný vzorec XXII:



kde A, D', R⁷ a E jsou definovány podle nároku 1.

4. Sloučenina podle nároku 3, kde

A je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina 3-tetrahydrofuryl-O-C(O)-, skupina 3-(1,5-dioxan)-O-C(O)- nebo skupina 3-hydroxyhexahydrofura[2,3-b]furanyl-O-C(O)-;

D' je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina -OR², skupina -R³, skupina -O-Q a Q;

E je arylová skupina obsahující 6 až 10 atomů uhlíku popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří oxoskupina, skupina -OR², skupina SR², skupina -R², skupina -N(R²)₂, skupina -R²-OH, skupina -CN, skupina -CO₂R², skupina -C(O)-N(R²)₂, skupina -S(O)₂-N(R²)₂, skupina -N(R²)-C(O)-R², skupina -C(O)-R², skupina -S(O)_n-R², skupina -OCF₃, skupina -S(O)_n-Q, methylenedioxy skupina, skupina -N(R²)-S(O)₂(R²), haloskupina, skupina -CF₃, skupina -NO₂, skupina Q, skupina -OQ, skupina -OR⁷, skupina -SR⁷, skupina -R⁷, skupina -N(R²)(R⁷) nebo skupina -N(R⁷)₂; nebo pětičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden atom síry a popřípadě obsahující atom dusíku jako další heteroatom, kdy jmenovaný heterocyklický kruh je popřípadě substituovaný jednou až dvěma skupinami nezávisle

na sobě vybranými ze skupiny, kterou tvoří methylová skupina, skupina R^4 nebo skupina Ht;

Ht, pokud je definována jako část skupiny R^3 , je definována podle nároku 1 až na vyloučení heterocyklů.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde

A je skupina 3-tetrahydrofuryl-O-C(O)-;

G je atom vodíku;

D' je isobutylová skupina;

E je fenylová skupina substituovaná skupinou $N(R^7)_2$;

každá skupina M je nezávisle vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, lithia, sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku, barya, alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-N(R^2)_4$; a

každá skupina M' je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

6. Sloučenina podle nároku 3, kde:

E je pětičlenný heterocyklický kruh obsahující jeden atom síry a popřípadě obsahující atom dusíku jako další heteroatom, kdy jmenovaný heterocyklický kruh je popřípadě substituovaný jednou nebo dvěma skupinami nezávisle vybranými ze skupiny, kterou tvoří methylová skupina, skupina R^4 nebo skupina Ht.

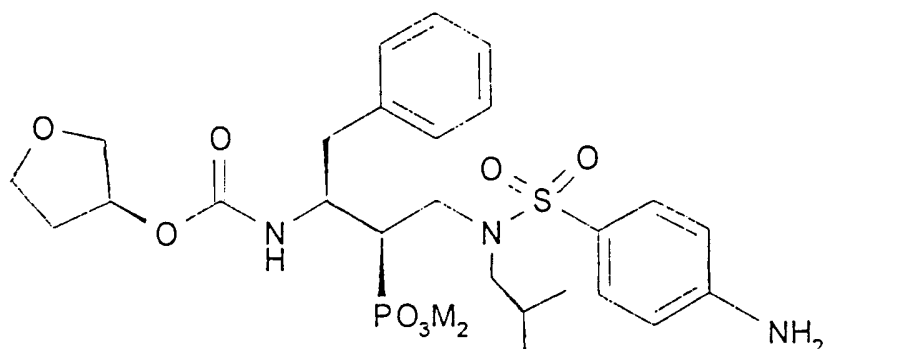
7. Sloučenina podle nároku 3, kde

E je skupina Ht substituovaná skupinou $N(R^7)_2$;

R^7 ve skupině $-OR^7$ uvedené ve vzorci XXII je skupina $-PO(OM)_2$ nebo skupina $C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, a obě skupiny R^7 v

substituentu $-N(R^7)_2$ skupiny Ht jsou atom vodíku; nebo R^7 ve skupině $-OR^7$ uvedené ve vzorci XXII je skupina $C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, jedna ze skupin R^7 je skupina $C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ a druhá ze skupin R^7 v substituentu $-N(R^7)_2$ skupiny Ht je atom vodíku; a kde M je atom vodíku, lithia, sodíku, draslíku nebo alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku.

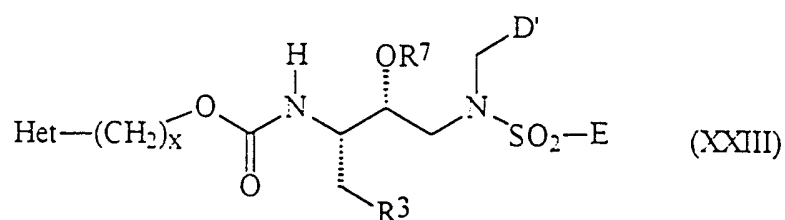
8. Sloučenina podle nároku 3, která má strukturu



kde každé M je atom sodíku nebo atom draslíku.

9. Sloučenina podle nároku 8, kde M je atom sodíku.

10. Sloučenina podle nároku 2, kde jmenovaná sloučenina má obecný vzorec XXIII:



11. Sloučenina podle nároku 10, kde

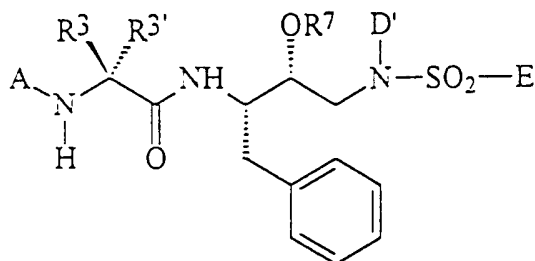
R^3 je alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku, cykloalkenylová skupina obsahující 5 až 6 atomů uhlíku nebo pětičlenný až šestičlenný nasycený nebo nenasycený heterocyklus; kde jakákoli ze skupin

R^2 je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NH-R^2$, skupina $S(O)_nN(R^2)(R^2)$, skupina Ht, skupina $-CN$, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)_2R^2$ a skupina $NR^2-C(O)-R^2$; a

D' je alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku nebo alkenylová skupina obsahující 3 atomy uhlíku, kde skupina D' je popřípadě substituovaná jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-OR^2$, skupina $-O-Q$ nebo skupina Q .

12. Sloučenina podle nároku 11, kde R^7 ve skupině $-OR^7$ zobrazené ve vzorci XXIII je skupina $-PO(OM)_2$ nebo skupina $-C(O)-M'$.

13. Sloučenina podle nároku 2, kde jmenovaná sloučenina má vzorec XXXI:



(XXXI)

14. Sloučenina podle nároku 13, kde

A je skupina R^1-Ht ,

každá skupina R^3 je nezávisle alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná substituentem vybraným ze skupiny, kterou tvoří skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NH-R^2$, skupina $-S(O)_nN(R^2)(R^2)$, skupina Ht, skupina $-CN$, skupina $-SR^2$, skupina $-CO_2R^2$ nebo skupina $-NR^2-C(O)-R^2$; a

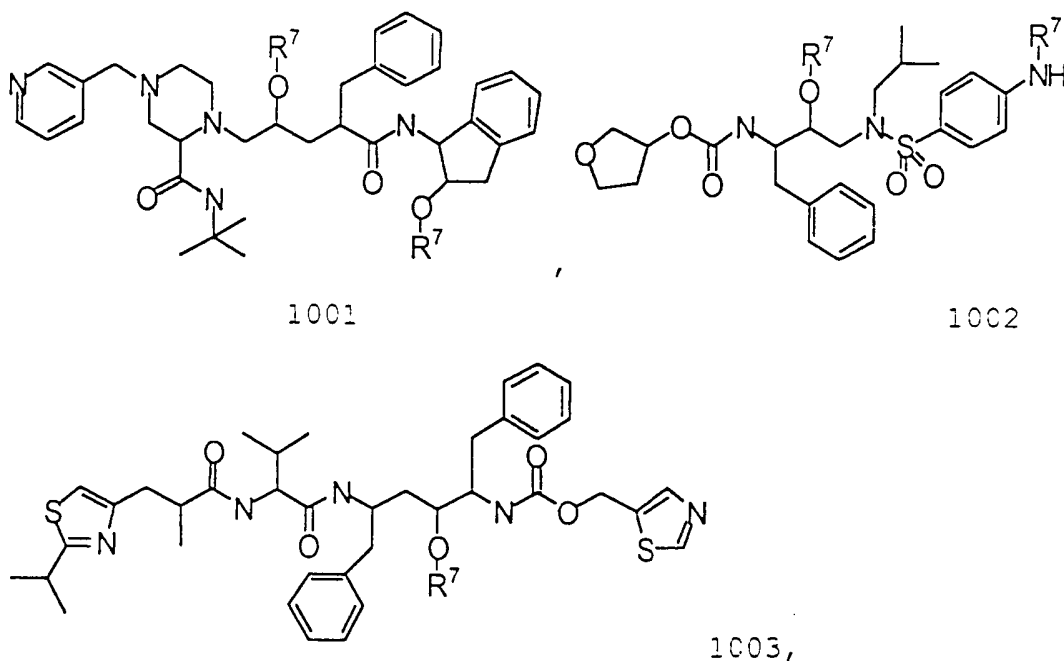
D' je alkylová skupina obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou vybranou z množiny, kterou tvoří cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, skupina $-OR^2$, skupina $-O-Q$; a E je skupina Ht, skupina Ht-Ht a skupina $-NR^2R^3$.

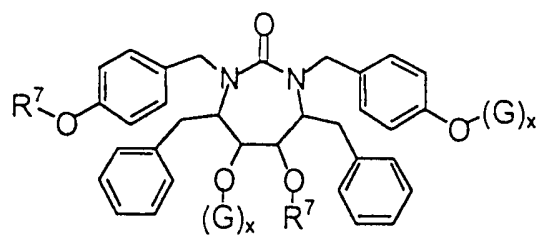
15. Sloučenina podle nároku 14, kde

R^7 ve skupině $-OR^7$ zobrazené ve vzorci XXXI je skupina $-PO(OM)_2$ nebo skupina $-C(O)-M'$.

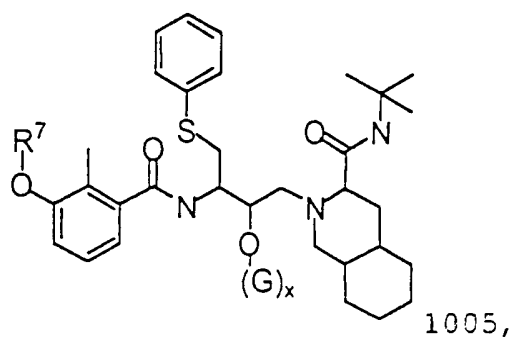
16. Sloučenina podle nároku 1, kde jmenovaná sloučenina je vybrána z jakýchkoli sloučenin číslo 198 až 231, 237 až 242, 245 až 267 nebo 308 zobrazených v tabulce I; z jakýchkoli sloučenin číslo 232 až 236 zobrazených v tabulce II; nebo z jakýchkoli sloučenin číslo 243 až 244 zobrazených v tabulce III.

17. Sloučenina podle nároku 1 vybraná ze skupiny, kterou tvoří:

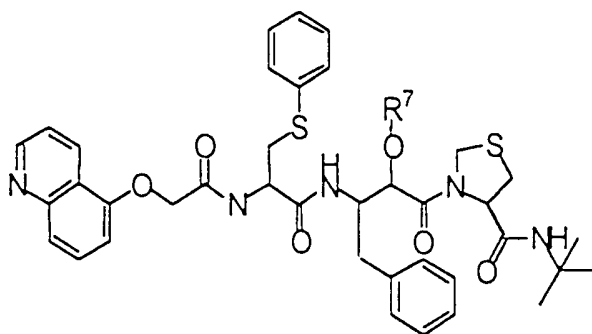




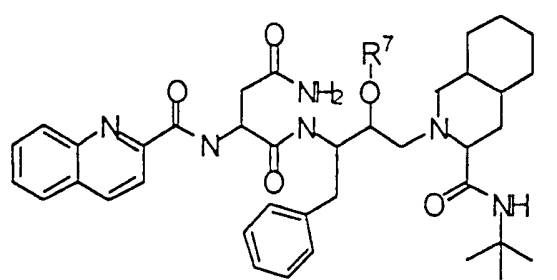
1004,



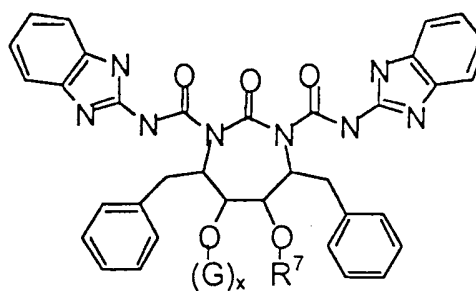
1005,



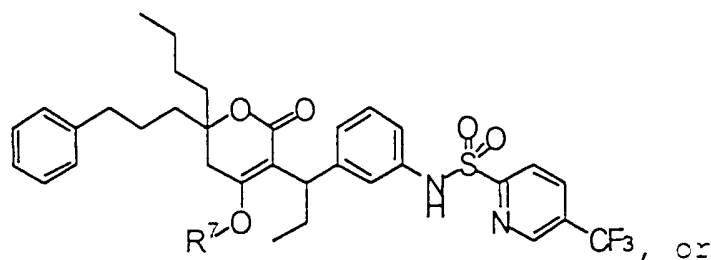
1006



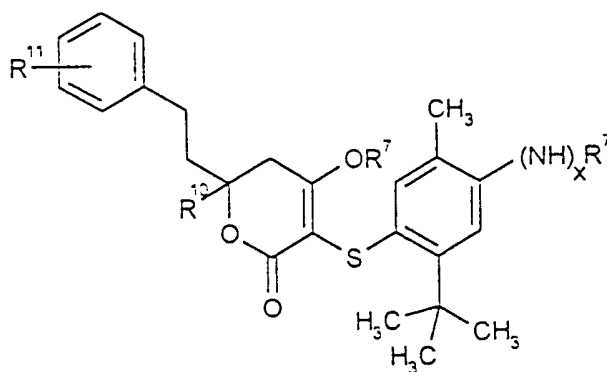
1007



1008



1009



1010 ,

kde:

R^{10} je vybrána z isopropyllové skupiny nebo cyklopentyllové skupiny;

R^{11} je vybrána ze skupiny NHR^7 nebo OR^7 ;

pokud ve sloučenině 1005 je R^7 skupina PO_3M , $(G)_x$ není atom vodíku; a x , R^7 a G jsou definovány podle nároku 1.

18. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 17 v množství účinném pro léčení infekce virem, který je charakterizován aspartylproteázou; a farmaceuticky přijatelný nosič, adjuvant nebo vehikulum.

19. Farmaceutická kompozice podle nároku 18, vyznačující se tím, že jmenovaným virem je HIV.

20. Farmaceutická kompozice podle nároku 18, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že farmaceutický prostředek je formulován pro orální podávání.

21. Farmaceutická kompozice podle nároku 18, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že dále obsahuje jedno nebo více činidel vybraných z antivirového činidla, inhibitoru HIV proteázy jiného než sloučenina podle nároku 1 a imunostimulátoru.

22. Farmaceutická kompozice podle nároku 21, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že dále obsahuje jedno nebo více činidel vybraných ze skupiny, kterou tvoří zidovudin (AZT), zalcitabin (ddC), didanosin (ddI), stavudin (d4T), 3TC, 935U83, 1592U89, 524W91, saquinavir (Ro 31-8959), L-735,524, SC-52151, ABT 538 (A80538), AG 1341, XM 412, XM 450, CPG 53,437, nebo tuscarasol.

23. Způsob inhibice aktivity aspartylproteázy u savce, v y z - n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje krok kontaktního podávání farmaceutické kompozice podle nároku 18 jmenovanému savci.

24. Způsob léčení HIV infekce u savce, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje krok podávání farmaceutické kompozice podle nároku 18 jmenovanému savci.

25. Způsob podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se jmenovanému savci dále podává jedno nebo více dalších činidel vybraných z antivirového činidla, inhibitoru HIV proteázy jiného než sloučenina podle nároku 1 a imunostimulátoru buď jako součást jedné dávkovací formy se jmenovanou farmaceutickou kompozicí nebo jako samostatná dávkovací forma.

26. Způsob podle nároku 25, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jmenované další činidlo je vybráno ze skupiny, kterou tvoří

zidovudin (AZT), zalcitabin (ddC), didanosin (ddI), stavudin (d4T), 3TC, 935U83, 1592U89, 524W91, saquinavir (Ro 31-8959), L-735,524, SC-52151, ABT 538 (A80538), AG 1341, XM 412, XM 450, CPG 53,437, nebo tuscarasol.

27. Způsob podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m ,
že jmenovaný krok podávání zahrnuje perorální podávání.