



HU000230192B1

(19) **HU**(11) Lajstromszám: **230 192**(13) **B1****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 04 01346**(22) A bejelentés napja: **2002. 08. 09.**(40) A közzététel napja: **2004. 12. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértesítőben: **2015. 09. 28.**(51) Int. Cl.: **C07D 403/12** (2006.01)**A61K 315/05** (2006.01)**A61P 31/18** (2006.01)**C07D 233/96** (2006.01)**C07D 409/12** (2006.01)**C07D 417/12** (2006.01)**C07D 413/12** (2006.01)**C07D 407/12** (2006.01)**C07D 239/46** (2006.01)**C07D 401/12** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/EP 02/08953

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 03016306

(30) Elsőbbségi adatok:

01203090.4 2001. 08. 13. EP**02077748.8** 2002. 06. 10. EP

(72) Feltalálók(k):

Guillemont, Jérôme Emile Georges, Issy-les-Moulineaux (FR)**Palandjian, Patrice, Issy-les-Moulineaux (FR)****de Jonge, Marc René, Beerse (BE)****Koymans, Lucien Maria Henricus, Beerse (BE)****Vinkers, Hendrik Maarten, Beerse (BE)****Daeyaert, Frederik Frans Desiré, Beerse (BE)****Heeres, Jan, Beerse (BE)****van Aken, Koen Jeanne Alfons, Kortrijk (BE)****Lewi, Paulus Joannes, Beerse (BE)****Janssen, Paul Adriaan Jan, Beerse (BE)**

(73) Jogosult(ak):

Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (BE)

(74) Képviselő:

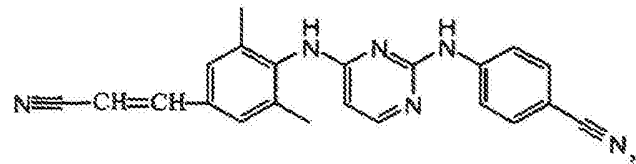
DANUBIA Szabadalmi és Jogi Iroda Kft,**Budapest**

(54)

HIV-gátló pirimidinszármazékok

(57) Kivonat

A jelen találmány tárgya HIV (humán immunhiányos vírus) replikációt gátló tulajdonságokkal rendelkező 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]-benzonitril vegyület, amelynek szerkezete:



ennek N-oxidja, gyógyászati lag elfogadható addíciós sója, kvaterner aminja és sztereokémiai izomer formája.
A találmány kiterjed a vegyületek gyógyszerként történő alkalmazására, az előállításukhoz szükséges eljárásra és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre is.

HIV-gátló pirimidinszármazékok

A jelen találmány tárgya HIV (humán immunhiányos vírus) replikációt gátló tulajdonságokkal rendelkező pirimidinszármazékok. A találmány kiterjed a vegyületek előállítására és a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményekre. A találmány tárgya továbbá a vegyületek alkalmazása gyógyszer előállítására, HIV fertőzés megelőzésére vagy kezelésére.

A jelen vegyületekhez szerkezetileg hasonló vegyületek leírása megtalálható az irodalomban.

A WO 99/50250 és WO 00/27825 sz. nemzetközi közzétételi iratok HIV replikációt gátló tulajdonságú szubsztituált amino-pirimidineket írnak le.

A WO 97/19065 sz. iratban protein kináz inhibitoroként hasznos szubsztituált 2-anilino-pirimidinek leírása található.

A WO 00/62778 sz. irat ciklusos protein tirozin kináz inhibitorokra vonatkozik.

A WO 98/41512 sz. iratban protein kináz inhibitoroként hasznos szubsztituált 2-anilino-pirimidineket írnak le.

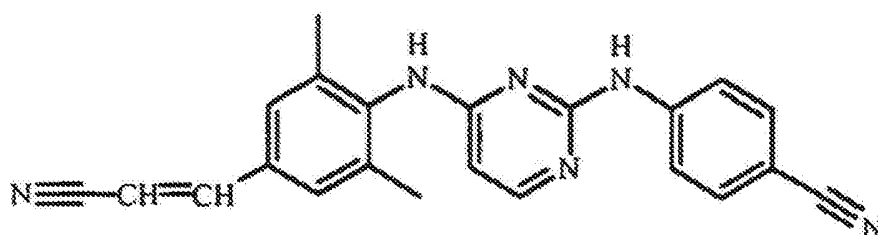
Az 5 691 364 sz. USA szabadalmi bejelentés benzamidinszármazékokra és véralvadásgátló szerként történő alkalmazásukra vonatkozik.

A WO 00/78731 sz. iratban 5-ciano-2-amino-pirimidin-származékok, mint KDR kináz vagy FGFR kináz inhibitorok leírása található, melyek az angiogenezissel kapcsolatos betegségek megelőzésére és kezelésére alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek az irodalomból ismert vegyületektől szerkezetükben, farmakológiai hatásukban és/vagy farmakológiai hatásosságukban különböznek.

Váratlanul azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek hatásosabban képesek gátolni a humán immunhiányos vírus (HIV) replikációt, különösen a mutáns törzsek, azaz olyan törzsek replikációját, amelyek az irodalomból ismert gyógyszer vagy gyógyszerek iránt rezisztenssé váltak (gyógyszer vagy multi-gyógyszer rezisztens HIV törzsek).

A jelen találmány (I) képletű vegyületre, N-oxidjára, gyógyászatilag elfogadható addíciós sójára, kvaterner aminjára vagy sztereokémiai izomer formájára vonatkozik, amely 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitril, és szerkezete:



A fentiekben és az alábbiakban az 1-4 szénatomos alkil jelentése csoportként vagy egy csoport részeként egyenes vagy elágazó láncú, telített, 1-4 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoport, pl. metil-, etil-, propil-, 1-metil-etil-, butilcsoport. Az 1-6 szénatomos alkil jelentése csoportként vagy egy csoport részeként egyenes vagy elágazó láncú, telített, 1-6 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoport, pl. az 1-4 alkilcsoportnál megadott csoportok, valamint pentil-, hexil-, 2-metil-butil-csoport stb. A 2-6 szénatomos alkil csoportként vagy egy csoport részeként egyenes vagy elágazó láncú, telített, 2-6 szénatomot tartalmazó szénhidrogén-csoport, pl. etil-, propil-, 1-metil-etil-, butil-, pentil-, hexil-, 2-metil-butil-csoport stb.

Az (=O) karbonilcsoportot képez, ha egy szénatomhoz kapcsolódik.

A halogén kifejezés fluor-, klór-, bróm- vagy jódatomra vonatkozik.

Gyógyászati alkalmazásra az (I) képletű vegyületek azon sói megfelelőek, amelyeknél az ellenion gyógyászatiilag elfogadható. Azonban a gyógyászatiilag nem elfogadható savak és bázisok sói is felhasználhatók például a gyógyászatiilag elfogadható vegyület előállításánál vagy tisztításánál. Valamennyi gyógyászatiilag elfogadható és nem elfogadható só a találmányhoz tartozik.

A fenti gyógyászatiilag elfogadható addíciós sókhoz tartoznak a gyógyászatiilag aktív, nem toxikus addíciós sóformák, amelyeket az (I) képletű vegyületek képeznek. Az utóbbit általában úgy kapjuk, hogy a bázisformát megfelelő savakkal kezeljük, pl. szervetlen savakkal, pl. hidrogén-halogenidekkel, pl. sósavval, hidrogén-bromiddal stb.; kénsavval, salétromsavval, foszforsavval stb.; szerves savakkal, pl. ecetsavval, propánsavval, hidroxiecetsavval, 2-hidroxi-propánsavval, 2-oxo-propánsavval, oxálsavval, malonsavval, borostyánkőssavval, maleinsavval, fumársavval, almasavval, borkőssavval, 2-hidroxi-1,2,3-propán-trikarbonsavval, metánszulfonsavval, etánszulfonsavval, benzolszulfonsavval, 4-metil-benzolszulfonsavval, ciklohexán-szulfaminsavval, 2-hidroxi-benzoésavval, 4-amino-2-hidroxi-benzoésavval stb. Megfordítva, a sóformát lúgos kezeléssel szabad bázis formává alakíthatjuk.

A savas protonokat tartalmazó (I) képletű vegyületeket átalakíthatjuk gyógyászatiilag aktív, nem toxikus fém- vagy amin-addíciós sóformákká a megfelelő szerves vagy szervetlen bázisokkal történő kezeléssel. Bázikus sóformaként megfelelőek pl. az ammóniumsók, az alkáli- és alkáliföldfém-sók, pl. lítium-, nátrium-, kálium-, magnézium-, kalciumsók stb.; szervetlen bázisokkal képezett sók, pl. primer, szekunder és tercier alifás és aromás aminok, pl. metil-amin, etil-amin, propil-amin, izopropil-amin, a négy butil-amin izomer, dimetil-amin, dietil-amin, dietanol-amin, dipropil-amin, diizopropil-amin, di-n-butil-amin, pirrolidin, piperidin, morfolin, trimetil-amin, trietil-amin, tripropil-amin, kinuktidin, pir-

din, kinolin és izokinolin, benzatin, N-metil-D-glukamin, 2-amino-2-(hidroxi-metil)-1,3-propán-diol, hidrabamin sók, valamint az aminosavakkal képezett sók, pl. arginin, lizin stb. Megfordítva, a sóformát savas kezeléssel a szabad savformává alakíthatjuk.

Az addíciós só kifejezés magában foglalja a hidrátokat és az oldószer addíciós formákat is, amelyeket az (I) képletű vegyületek képezhetnek. Ilyen formák például a hidrátok, alkoholátok stb.

A "kvaterner amin" kifejezés olyan kvaterner ammóniumsókra vonatkozik, amelyeket az (I) képletű vegyületek képeznek az (I) képletű vegyület bázikus nitrogénjének és egy megfelelő kvaternerizáló szernek, pl. egy adott esetben szubsztituált alkil-halogenidnek, aril-halogenidnek vagy aril-alkil-halogenidnek, pl. metil-jodidnak vagy benzil-jodidnak a reakciójával. Jó kilépőcsoportokkal rendelkező egyéb reagenseket is használhatunk, ilyenek például a trifluor-metánszulfonátok, alkil-metánszulfonátok és alkil-para-toluolszulfonátok. A kvaterner amin pozitív töltésű nitrogénnel rendelkezik. A gyógyászatiilag elfogadható ellenionok közé tartozik a klór, bróm, jód, trifluor-acetát és acetát. A kiválasztott ellenion ioncserélő gyanta alkalmazásával vezethető be.

A találmány szerinti vegyületek N-oxid formái olyan (I) képletű vegyületek, amelyekben egy vagy több tercier nitrogénatom úgynevezett N-oxiddá oxidálódik.

Az (I) képletű vegyületek és N-oxidjaik, addíciós sóik, kvaterner aminjaik és sztereokémiai izomer formáik némelyike egy vagy több királis centrumot tartalmazhat és sztereokémiai izomer formában létezhet.

A "sztereokémiai izomer formák" kifejezés az (I) képletű vegyületek, N-oxidjaik, addíciós sóik, kvaterner aminjaik vagy fiziológiailag elfogadható származékaik valamennyi lehetséges sztereoizomer formáját magában foglalja. Ellenkező megjegyzés hiányában a vegyületek kémiai megnevezése magában foglalja az összes lehetséges sztereokémiai izomer forma elegyét, mely elegyek a bázikus molekulaszervezet összes diasztereomerjét és enantiomerjét tartalmazzák, valamint kiterjed az (I) képletű egyedi izomer formák mindegyikére, N-oxidjaikra, sóikra, szolvátjaikra vagy lényegében szabad kvaterner aminjaikra, amelyek kevesebb mint 10 %, előnyösen kevesebb mint 5 %, különösen kevesebb mint 2 %, és legelőnyösebben kevesebb mint 1 % egyéb izomert tartalmaznak. Így, ha egy (I) képletű vegyületet például (E)-ként jellemzünk, akkor ez azt jelenti, hogy a vegyület lényegében (Z) izomertől mentes.

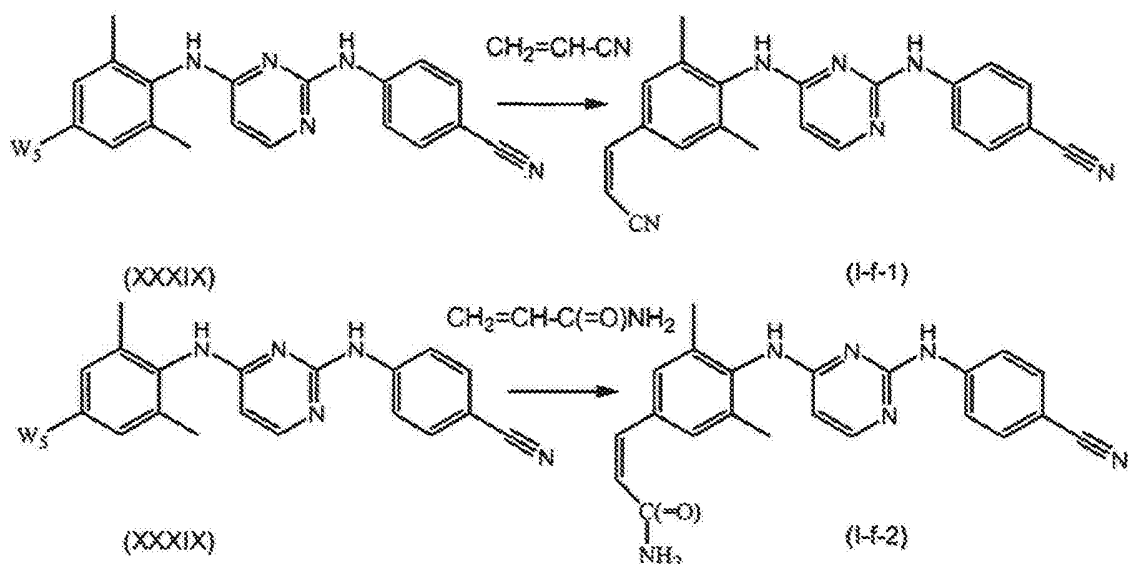
Közelebbről, a sztereogén központok R- vagy S-konfigurációjuk lehetnek; a kétértékű, ciklusos (részben) telítetett csoportokon levő szubsztituensek cisz- vagy transz-konfigurációjuk lehetnek. A kettős kötést tartalmazó vegyületek E (entgegen) vagy Z (zusammen) sztereokémiát mutathatnak a kettős kötésnél. A cisz, transz, R, S, E és Z kifejezések a szakember számára jól ismertek.

Az (I) képletű vegyületek sztereokémiai izomer formái is a találmányhoz tartoznak.

Néhány (I) képletű vegyület, prodrugjaik, N-oxidjaik, sóik, szolvátjaik, kvaterner aminaik vagy fémkomplexeik és az előállításukhoz használt intermedierek esetében az abszolút sztereokémiai konfigurációt kísérletileg nem határoztuk meg. Ezekben az esetekben az elsőként izolált sztereokémiai formát "A"-nak, a másodikként izoláltat pedig "B"-nek nevezzük, a tényleges sztereokémiai konfigurációra történő további utalás nélkül. Azonban az "A" és "B" sztereoizomer formák egyértelműen jellemezhetők például optikai forgatóképességükkel, ha az "A" és "B" formák enantiomer kapcsolatban vannak. A szakember az irodalomból ismert módon, pl. röntgensugár diffrakcióval képes meghatározni az ilyen vegyületek abszolút konfigurációját. Abban az esetben, ha az "A" és "B" sztereoizomer elegyek, akkor ezek szétválaszthatók, ahol az elsőként izolált megfelelő frakciókat "A1"-nek és "B1"-nek, a másodikként izoláltakat pedig "A2"-nek és "B2"-nek nevezzük, a tényleges sztereokémiai konfigurációra történő további utalás nélkül.

Az alábbiakban az (I) képletű vegyület kifejezés magában foglalja N-oxid formáit, sóit, kvaterner aminaikat és sztereokémiai izomer formáit. Különösen érdekesek a sztereokémiai tiszta (I) képletű vegyületek.

Az alábbi (I-f-1) és (I-f-2) képletű vegyületeket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XXXIX) képletű intermediert vagy megfelelő addíciós sóját, ahol W₅ jelentése megfelelő kilépőcsoport, akrilonitrillel vagy akril-amiddal reagáltatunk megfelelő palládium katalizátor, megfelelő bázis és megfelelő oldószer jelenlétében.



A fenti reakcióhoz kilépőcsoportként használhatunk pl. halogénatomot, triflátot, tozilátot, mezilátot stb. W₅ jelentése előnyösen halogénatom, közelebbről jód- vagy bróm-atom.

A palládium (Pd) katalizátor lehet homogén Pd katalizátor, például $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 , $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, bisz(dibenzilidén-aceton)-palládium, palládium-tiometil-fenil-glutáramid-metallacikus stb., vagy heterogén Pd katalizátor, pl. palládium-csontszén, palládium-fémoxid, palládium-zeolit.

A palládium katalizátor előnyösen heterogén Pd katalizátor, még előnyösebben palládium-csontszén (Pd/C). A Pd/C egy visszanyerhető katalizátor, stabil és viszonylag olcsó. Könnyen elválasztható szűréssel a reakcióelegyből, ami csökkenti a Pd nyomok kockázatát a végtermékben. A Pd/C használata szükségtelenné teszi a ligandumokat, pl. a foszfin ligandumokat, amelyek költségesek, toxikusak és szintetikus termékek szennyezőanyagai.

A fenti reakcióhoz bázisként használhatunk például nátrium-acetátot, kálium-acetátot, N,N-dietil-etán-amint, nátrium-hidrogén-karbonátot, nátrium-hidroxidot stb.

Ehhez a reakcióhoz oldószerként megfelelő például az acetonitril, N,N-dimetil-acetamid, ionos folyadék, pl. $[\text{bmim}]\text{PF}_6$, N,N-dimetil-formamid, víz, tetrahydrofuran, dimetil-szulfoxid, 1-metil-2-pirrolidinon stb.

Ebben és a következő előállítási eljárásokban a reakciótermékek izolálhatók a reakcióelegyből, és kívánt esetben tovább tisztíthatók a területen általánosan ismert módszerekkel, így például extrahálással, kristályosítással, desztillálással, elkeveréssel és kromatográfiával.

Az (I) képletű vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy az (I) képletű vegyületeket az irodalomból ismert csoport átalakítási reakciókkal egymásba alakítjuk.

Az (I) képletű vegyületeket a megfelelő N-oxid formákká alakíthatjuk az irodalomból a háromértékű nitrogén N-oxid formájává történő átalakítására ismert eljárásokkal. Az N-oxidálási reakciót általában úgy végezzük, hogy az (I) képletű kiindulási anyagot megfelelő szerves vagy szervetlen peroxiddal reagáltatjuk. Szervetlen peroxidként használhatunk pl. hidrogén-peroxidot, alkálifém- vagy alkáliföldfém-peroxidokat, pl. nátrium-peroxidot, kálium-peroxidot; szerves peroxidként használhatunk peroxisavakat, pl. benzol-karbo-peroxosavat vagy halogén-szubsztituált benzol-karbo-peroxosavat, pl. 3-klór-benzol-karbo-peroxosavat, peroxo-alkánsavakat, pl. peroxo-ecetsavat, alkil-hidroperoxidokat, pl. terc-butil-hidroperoxidot. Oldószerként megfelelő pl. a víz, rövid szénláncú alkoholok, pl. etanol stb., szénhidrogének, pl. toluol, ketonok, pl. 2-butanon, halogénezett szénhidrogének, pl. diklór-metán, és az ilyen oldószerek elegyei.

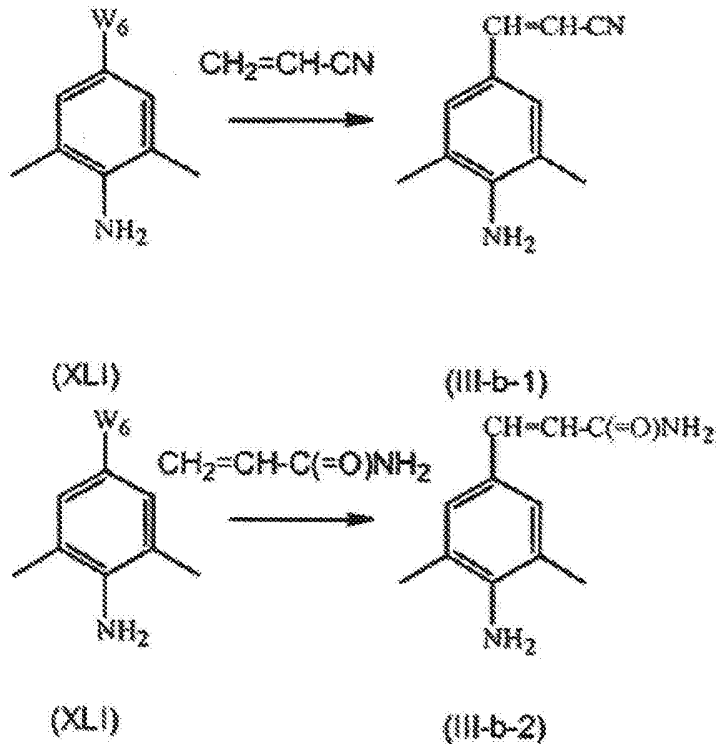
A találmány szerinti néhány (I) képletű vegyületek és néhány intermedier tartalmazhat egy aszimmetrikus szénatomot. Ezen vegyületek és intermedierek tiszta, sztereokémiai izomer formáit irodalomból ismert módon állíthatjuk elő. Így például a diasztereoizomereket fizikai módszerekkel, pl. szelektív kristályosítással vagy kromatográ-

fiás módszerekkel, pl. ellenáramú eloszlással, folyadékkromatográfiával stb. választhatjuk külön. Az enantiomereket racém elegyekből kaphatjuk úgy, hogy először a racém elegyet megfelelő rezolváló szerekkel, pl. királis savakkal diasztereomer sók vagy vegyületek elegyeivé alakítjuk, majd a diasztereomer sók vagy vegyületek elegyeit például szelektív kristályosítással vagy kromatográfiás módszerekkel, pl. folyadékkromatográfiával szétválasztjuk, végül az izolált diasztereomer sókat vagy vegyületeket a megfelelő enantiomekké alakítjuk. Tiszta, sztereokémiai izomer formákat a megfelelő intermedierek és kiindulási anyagok tiszta, sztereokémiai izomer formáiból kaphatunk, feltéve, hogy a reakciók sztereospecifikusan mennek végbe.

Az (I) képletű vegyületek és intermedierek enantiomer formáinak izolálására alternatív módszerként alkalmazhatunk folyadékkromatográfiát, különösen királis stacioner fázist felhasználó folyadékkromatográfiát.

Az intermedierek és kiindulási anyagok némelyike ismert vegyület, és a kereskedelemben beszerezhető vagy irodalomból ismert módon előállítható, vagy bizonyos (I) képletű vegyületek vagy a leírt intermedierek a WO 99/50250 és a WO 00/27825 sz. nemzetközi közzétételi iratban ismertetett eljárásokkal állíthatók elő.

A (III-b-1) és (III-b-2) képletű intermediereket úgy állíthatjuk elő, hogy egy (XLI) képletű intermediert vagy megfelelő savaddíciós sóját, ahol W_6 jelentése megfelelő kilépőcsoport, akrilonitrillel vagy akril-amiddal reagáltatunk megfelelő palládium-katalizátor, megfelelő bázis és megfelelő oldószer jelenlétében.



A fenti reakcióhoz kilépőcsoportként megfelelőek pl. a halogénatom, triflát, tozilát, mezilát stb. Előnyösen W_5 jelentése halogénatom, még előnyösebben jód- vagy bróm-atom.

A palládium (Pd) katalizátor lehet homogén Pd katalizátor, pl. $Pd(OAc)_2$, $PdCl_2$, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, bisz(dibenzilidén-aceton)-palládium, palládium-tio-metil-fenil-glutáramid-metallaciklus stb. vagy heterogén Pd katalizátor, pl. palládium-csontszén, palládium-fémoxid, palládium-zeolit.

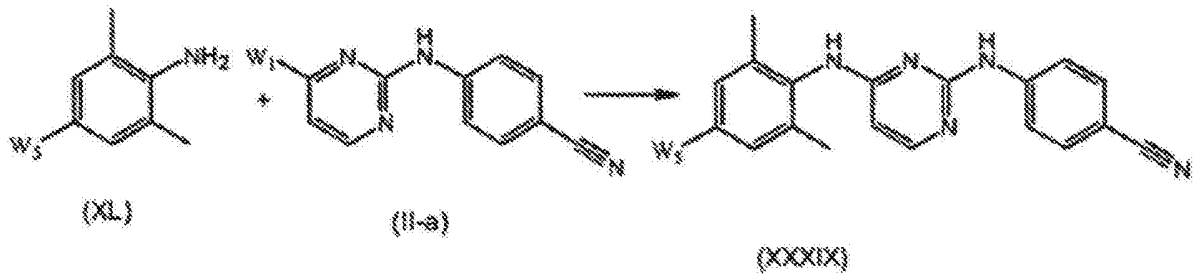
A palládium katalizátor előnyösen heterogén Pd katalizátor, még előnyösebben palládium-csontszén (Pd/C). A Pd/C egy visszanyerhető katalizátor, stabil és viszonylag olcsó. Könnyen elválasztható (szűréssel) a reakcióelegyből, ezáltal csökkentve a végtermékben a Pd nyomok rizikóját. A Pd/C alkalmazása szükségtelenné teszi a ligandumokat is, pl. a foszfin-ligandumokat, amelyek drágák, toxikusak és a szintetizált termékek szennyezőanyagai.

A fenti reakcióhoz bázisként használhatunk például nátrium-acetátot, kálium-acetátot, N,N-dietil-etán-amint, nátrium-hidrogén-karbonátot, nátrium-hidroxidot stb.

A fenti reakcióhoz oldószerként használhatunk például acetonitrilt, N,N-dimetil-acetamidot és ionos folyadékot, pl. [bmim]PF₆-ot, N,N-dimetil-formamidot, vizet, tetrahidrofuránt, dimetil-szulfoxidot, 1-metil-2-pirrolidinont stb.

A (III-b-2) képletű intermediereket átalakíthatjuk (III-b-1) képletű intermedierekké megfelelő dehidrááló szer jelenlétében. A dehidráálást a szakember számára ismert módszerekkel végezhetjük, pl. a "Comprehensive Organic Transformations. A guide to functional group preparations" című műben leírtak szerint (Richard C. Larock, John Wiley & Sons, Inc., 1999, 1983-1985.o.). Különböző megfelelő reagensek felsorolása is található ebben az irodalomban, pl. $SOCl_2$, $HOSO_2NH_2$, $ClSO_2NCO$, MeO_2CNSO_2 , NEt_3 , $PhSO_2Cl$, $TsCl$, P_2O_5 , $(Ph_3PO_3SCF_3)_3O_3SCF_3$, polifoszfát-észter, $(Et)_2POP(OEt)_2$, $(EtO)_3PI_2$, 2-klór-1,3,2-dioxa-foszfólán, 2,2,2-triklór-2,2-dihidro-1,3,2-dioxa-foszfólán, $POCl_3$, PPh_3 , $P(NCl_2)_3$, $P(NEt_2)_3$, $COCl_2$, $NaCl \cdot AlCl_3$, $ClCOCOCI$, $ClCO_2Me$, Cl_3CCOCl , $(CF_3CO)_2O$, $Cl_3CN=CCl_2$, 2,4,6-triklór-1,3,5-triazin, $NaCl \cdot AlCl_3$, $HN(SiMe_2)_3$, $N(SiMe_2)_4$, $LiAlH_4$ stb. Itt referenciaként hivatkozunk valamennyi, az említett publikációkban felsorolt reagensre.

A (XXXIX) általános képletű intermediereket úgy kapjuk, hogy egy (XL) általános képletű intermediert (II-a) általános képletű intermedierrel reagáltatunk, ahol W_5 jelentése a fenti, és W_1 jelentése lehasadó csoport, így például halogénatom, triflát-, tozilát-, metilszulfonilcsoport, stb.



A fenti eljárásokkal előállított (I) képletű vegyületeket sztereoizomer formák elegyeként szintetizálhatjuk, különösen enantiomerek racém elegyeiként, amelyek egymástól az alábbi, irodalomból ismert rezolválási módszerekkel választhatók szét. Az (I) képletű racém vegyületeket átalakíthatjuk a megfelelő diasztereomer sóformákká megfelelő királis savval végzett reagáltatással. Ezeket a diasztereomer sóformákat ezután például szelektív vagy frakcionális kristályosítással szétválasztjuk, és az enantiomereket lúggal felszabadítjuk. Az (I) képletű vegyületek enantiomer formáinak elválasztása alternatív módon királis stacionárius fázist alkalmazó folyadékkromatográfiával is történhet. A tiszta, sztereo-kémiai izomer formákat a megfelelő kiindulási anyagok megfelelő tiszta, sztereo-kémiai izomer formáiból is származtathatjuk, feltéve, hogy a reakció sztereospecifikusan megy végbe. Előnyösen, ha speciális sztereoizomer kívánatos, akkor a vegyületet sztereospecifikus előállítási módszerekkel szintetizáljuk. Ezek a módszerek előnyösen enantiomerikusan tiszta kiindulási anyagok alkalmazását foglalják magukban.

A szakember számára nyilvánvaló, hogy a fent leírt eljárásokban az intermedier vegyületek funkciós csoportjainak blokkolása válhat szükségessé védőcsoportok alkalmazásával.

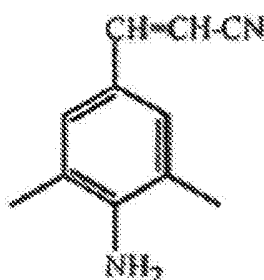
A védeni kívánt funkciós csoport lehet hidroxil-, aminocsoport és karbonsav. A hidroxilcsoport esetén védőcsoportként használhatunk trialkil-szilil-csoportokat, pl. terc-butil-dimetil-szilil-, terc-butil-difenil-szilil- vagy trimetil-szilil-csoportot, továbbá benzil- és tetrahidropiranilcsoportot. Az aminocsoport esetén védőcsoportként használhatunk terc-butoxi-karbonil- vagy benzil-oxi-karbonil-csoportot. A karbonsav esetén a megfelelő védőcsoport lehet 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy benzilészterek.

A funkciós csoportok megvédése és a védőcsoport eltávolítása a reakciólépés előtt vagy után történhet.

A védőcsoportok használatának teljes körű leírása az alábbi irodalmi helyeken található: "Protective Groups in Organic Chemistry", J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) és "Protective Groups in Organic Synthesis", 2. kiadás, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley Interscience (1991).

Az alábbiakban részletezett (III-b-1) képletű vegyület részt vesz a (I) képletű vegyületek szintézisében.

Így tehát a jelen találmány kiterjed a (III-b-1) képletű vegyületre, N-oxidjára, gyógyászatilag elfogadható addíciós sójára, kvaterner aminjára és sztereokémiai izomer formájára is.



(III-b-1)

Az (I) képletű vegyületek retrovírus-ellenes tulajdonságokat mutatnak (reverz transzkriptáz gátló tulajdonságokat), különösen a Humán Immunhiányos Vírus (HIV) ellen, ami embereknél a szerzett immunhiány szindróma (AIDS) aetiológiai közvetítője. A HIV vírus leginkább a humán T-4 sejteket fertőzi meg, és szétroncsolja őket vagy megváltoztatja normális funkcióikat, különösen az immunrendszer koordinálását. Ennek eredményeképpen egy fertőzött páciensnél a T-4 sejtek száma állandóan csökken, és a sejtek ezenkívül abnormálisan viselkednek. Így az immunológiai védelmi rendszer nem képes a fertőzések és neoplazmák legyőzésére, és a HIV-fertőzött személy rendszerint alkalmazkodó fertőzések, pl. tüdőgyulladás, vagy rák következtében meghal. A HIV fertőzéssel összefüggő egyéb állapotok lehetnek thrombocytopaenia, Kaposi szarkóma és a központi idegrendszer fertőzése, amelyet progresszív mielin sorvadás jellemez, ami demenciát és olyan tüneteket eredményez, mint a progresszív dysarthria (beszédzavar), ataxia (végtagok mozgási zavara) és dezorientáció. A HIV fertőzéshez ezenkívül kapcsolódik még perifériás neuropátia, progresszív általános lymphadenopátia (nyirokcsomó daganat) (PGL) és AIDS-szel összefüggő komplexum (ARC).

A jelen vegyületek hatásosak (multi)gyógyszer-rezisztens HIV törzsek ellen is, különösen (multi)gyógyszer-rezisztens HIV-1 törzsek ellen, azaz a vegyületek hatásosak olyan HIV törzsek, különösen olyan HIV-1 törzsek ellen, amelyek rezisztenssé váltak egy vagy több, irodalomból ismert nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorral szemben. Az irodalomból ismert, nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok azok a jelen vegyületektől eltérő nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok, amelyek leginkább a kereskedelemben kapható, nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok. A jelen vegyületek a humán α -1-sav-glikoproteinhez kevésbé vagy egyáltalán nem mutatnak kötődési affinitást; a humán α -1-sav-glikoprotein nem vagy csak gyengén befolyásolja a jelen vegyületek HIV-ellenes hatását.

Anti-retrovirális, különösen HIV-ellenes, még inkább HIV-1-ellenes tulajdonságaik miatt az (I) képletű vegyületek, N-oxidjaik, gyógyászatilag elfogadható addíciós sóik, kvaterner aminjaik és sztereokémiai izomer formáik hasznosak a HIV-fertőzött egyének kezelésére és ezen fertőzések megelőzésére. A találmány szerinti vegyületek általában hasznosak lehetnek olyan vírusok által fertőzött melegvérű állatok kezelésére, mely vírusok létezését az enzim reverz transzkriptáz közvetíti vagy annak függvénye. A találmány szerinti vegyületekkel megelőzhető vagy kezelhető állapotok különösen a HIV-vel és más patogén retrovírusokkal kapcsolatos állapotok, ilyen pl. az AIDS, AIDS-szel kapcsolatos komplexum (ARC), progresszív általános nyirokcsomó daganat (PGL), valamint retrovírusok által okozott krónikus központi idegrendszeri betegségek, pl. a HIV által közvetített demencia és a multiplex szklerózis.

A találmány szerinti vegyületek vagy bármelyik alcsoportjuk tehát gyógyszerként használható a fenti állapotok ellen. Az ilyen gyógyszerként történő alkalmazás vagy kezelési eljárás magában foglalja a HIV-fertőzött személyeknek olyan mennyiség adagolását, amely képes hatásosan legyőzni a HIV-vel és más patogén retrovírusokkal, különösen a HIV-1-gyel kapcsolatos állapotokat. Az (I) képletű vegyületek különösen HIV fertőzések kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszer előállítására használhatók.

Az (I) képletű vegyületek hasznosságának fényében vírusfertőzésektől, különösen HIV fertőzésektől szenvedő melegvérű állatok, ideértve az embert, kezelhetők vagy az ilyen fertőzések megelőzhetők ezen vegyületekkel. Az eljárás magában foglalja az (I) képletű vegyület, N-oxid formája, gyógyászatilag elfogadható addíciós sója, kvaterner aminja vagy lehetséges sztereoizomer formája hatásos mennyiségének adagolását, előnyösen orális adagolását melegvérű állatoknak, ideértve az embert.

A jelen találmány kiterjed vírusfertőzések kezelésére szolgáló készítményekre, amelyek az (I) képletű gyógyászatilag hatásos mennyiségét és egy gyógyászatilag elfogadható hordozót vagy hígítót tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületek vagy bármelyik alcsoportjuk különböző gyógyászati formában szerelhetők ki adagolási célokra. Készítményként megfelelő valamennyi, a gyógyszerek szisztémikus adagolására rendszerint alkalmazott készítmény. A találmány szerinti gyógyszerkészítmények előállítására a hatóanyagként alkalmazott vegyület, adott esetben addíciós sóformájának hatásos mennyiségét alaposan összekeverjük egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval, amely hordozó különböző formájú lehet, az adagolni kívánt készítmény formájától függően. Ezek a gyógyszerkészítmények előnyösen egységdózis formájúak, amelyek különösen orális, rektális, perkután vagy parenterális injekció útján történő adagolásra alkalmasak. Így például orális dózisformájú készítmény előállításához bármilyen szokásos gyógyászati közeget használhatunk, pl. vizet, glikolokat,

olajokat, alkoholokat stb. orális folyékony készítmények, pl. szuszpenzió, szirup, elixír, emulzió és oldat esetén; vagy szilárd hordozókat, pl. keményítőt, cukrot, kaolint, hígítókat, kenőanyagokat, kötőanyagokat, szétesést elősegítő szert stb. porok, pirulák, kapszulák és tabletták esetén. Az adagolás könnyősége miatt a tabletták és kapszulák a legelőnyösebb orális dózisegység formák, ezekben az esetekben nyilvánvalóan szilárd gyógyászati hordozókat használunk. Parenterális készítmények esetén a hordozó rendszerint legalábbis nagyrészt steril víz, bár más komponensek is szóba jöhetnek, pl. az oldékonyság elősegítésére. Előállíthatunk például injektálható oldatokat, amelyekben a hordozó lehet fiziológiás sóoldat, glükózoldat vagy sóoldat és glükózoldat elegye. Injektálható szuszpenziókat is előállíthatunk, amely esetben megfelelő folyékony hordozókat, szuszpendáló szereket alkalmazhatunk. Előállíthatók szilárd formájú készítmények is, amelyeket röviddel felhasználás előtt folyékony formájú készítménnyé alakítunk. A perkután adagolásra alkalmas készítményekben a hordozó adott esetben egy behatolást elősegítő szert és/vagy megfelelő nedvesítőszer tartalmaz, adott esetben megfelelő segédanyagokkal kombinálva, amely segédanyagok kis részarányt képviselnek és nincs jelentős károsító hatásuk a bőrre. Ezek a segédanyagok megkönnyíthetik a bőrre történő adagolást és/vagy hasznosak lehetnek a kívánt készítmények előállításánál. Ezeket a készítményeket különböző módokon adagolhatjuk, pl. transzdermális tapasz, spot-on vagy kenőcs formájában.

A találmány szerinti vegyületeket inhalálással vagy belégzéssel is adagolhatjuk, az irodalomból ismert módon. Így a találmány szerinti vegyületeket általában a tüdőbe adagoljuk oldat, szuszpenzió vagy száraz por formájában. Az oldat, szuszpenzió vagy száraz por orális vagy nazális inhalálással vagy belégzéssel történő szállítására kifejlesztett bármilyen rendszer alkalmas a találmány szerinti vegyületek adagolására.

A készítmények tartalmazhatnak az (I) képletű vegyületek oldékonyságának elősegítésére megfelelő komponenseket, pl. ciklodextrineket. Ciklodextrinként megfelelők az α -, β -, γ -ciklodextrinek vagy éterek és ezek vegyes éterei, ahol a ciklodextrin glukózanhidrid egységeinek egy vagy több hidroxilcsoportja szubsztituálva lehet 1-6 szénatomos alkil-, különösen metil-, etil- vagy izopropilcsoporttal, pl. véletlenszerűen metilezett β -CD-vel; hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, különösen hidroxil-etil-, hidroxil-propil- vagy hidroxil-butil-csoporttal; karboxi-(1-6 szénatomos alkil)-csoporttal, különösen karboxi-metil- vagy karboxi-etil-csoporttal; (1-6 szénatomos alkil)-karbonil-, különösen acetilcsoporttal. Komplexáló és/vagy szolubilizáló szerként különösen említésre méltók a β -CD, véletlenszerűen metilezett β -CD, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxi-etil- β -CD, 2-hidroxi-etil- β -CD, 2-hidroxi-propil- β -CD és (2-karboxi-metoxi)-propil- β -CD, és különösen a 2-hidroxi-propil- β -CD (2-HP- β -CD).

A vegyes éter olyan ciklodextrinszármazékokra vonatkozik, ahol legalább két ciklodextrin-hidroxilcsoport különböző csoportokkal, pl. hidroxipropil- vagy hidroxietilcsoporttal van éterezve.

Az átlagos moláris szubsztitúciót (M.S.) használjuk a glukózanhidrid molonkénti alkoxiegységei átlagos mólszámának mérésére. Az átlagos szubsztitúciós fok (D.S.) a glukózanhidrid egységenkénti szubsztituált hidroxilcsoportjainak átlagos számára utal. Az M.S. és D.S. értéket különböző analitikai módszerekkel határozhatjuk meg, pl. magmágneses rezonanciával (NMR), tömegspektrometriával (MS) és infravörös spektroszkópiával (IR). Az alkalmazott módszer függvényében némileg eltérő értékeket kaphatunk egy adott ciklodextrinszármazékokra. Tömegspektrometriás mérés szerint az M.S. értéke előnyösen 0,125 - 10, és a D.S. értéke 0,125 - 3 között van.

Az orális vagy rektális adagolásra alkalmas készítmény lehet még részecske is, amely az (I) képletű vegyületet tartalmazó szilárd diszperzióból és egy vagy több gyógyászatiilag elfogadható vízdékony polimerből áll.

A szilárd diszperzió kifejezés szilárd állapotú (ellentétben a folyékony vagy gázállapottal) rendszerre utal, amely legalább két komponensből, azaz az (I) képletű vegyületből és vízdékony polimerből áll, ahol az egyik komponens a másik komponensben vagy komponensekben többé-kevésbé egyenletesen diszpergálódik (ha további gyógyászatiilag elfogadható, irodalomból ismert formálási segédanyagok is jelen vannak, pl. lágyítóanyagok, konzerválószerke stb.). Ha a komponensek diszperziója olyan, hogy a rendszer kémiaileg és fizikailag egységes vagy homogén, vagy egy fázisból áll termodinamikai meghatározás szerint, akkor az ilyen szilárd diszperziót szilárd oldatnak nevezzük. A szilárd oldatok előnyös fizikai rendszerek, mert alkotórészeik rendszerint könnyen biohosszáférhető azokon szervezetek számára, amelyeknek adagoljuk. Ezt az előnyt valószínűleg azzal lehet magyarázni, hogy ezek a szilárd oldatok könnyen képeznek folyékony oldatot, amikor folyékony közeggel, pl. a gyomor-bél-nedvekkel érintkeznek. A feloldódásnak ez a könnyősége legalább részben hozzájárul ahhoz a tényhez, hogy a szilárd oldat komponenseinek feloldódásához szükséges energia kevesebb, mint ami egy kristályos vagy mikrokristályos szilárd fázis komponenseinek feloldódásához szükséges.

A szilárd diszperzió kifejezés magában foglalja azokat a diszperziókat is, amelyek kevésbé homogének, mint a szilárd oldatok. Az ilyen diszperziók kémiaileg és fizikailag nem egységesek vagy több mint egy fázisból állnak. Így például a szilárd diszperzió kifejezés vonatkozik olyan tartományokat vagy kis régiókat tartalmazó rendszerre is, ahol az amorf, mikrokristályos vagy kristályos (I) képletű vegyület, vagy az amorf, mikrokristályos vagy kristályos, vízdékony polimer, vagy mindkettő többé-kevésbé egyenletesen diszpergálódik egy másik fázisban, amely vízdékony polimerből vagy (I) képletű vegyü-

letből vagy az (I) képletű vegyületet és vízdékony polimert tartalmazó szilárd oldatból áll. Ezek a tartományok olyan régiók a szilárd diszperzióon belül, amelyeket bizonyos fizikai vonásuk jellegzetesen meghatároz, kisméretűek és egyenletesen vagy véletlenszerűen oszlanak meg a szilárd diszperzióban.

Különböző módszerek léteznek a szilárd diszperziók előállítására, pl. olvadék-extrudálás, permetezve szárítás és oldás-bepárlás.

Az oldási-bepárlási eljárás a következő lépésekből áll:

a) az (I) képletű vegyületet és a vízdékony polimert feloldjuk megfelelő oldószerben, adott esetben megemelt hőmérsékleten;

b) az a) pontban kapott oldatot adott esetben vákuumban melegítjük az oldószer lepárlásáig. Az oldatot nagy felületre is önthetjük, hogy vékony filmet képezzen, és az oldószert lepároljuk róla.

A permetezve szárítási módszer abból áll, hogy a két komponenst feloldjuk megfelelő oldószerben, és a kapott oldatot ezután egy permetezve szárító fúvókáján keresztül kipermetezzük, majd a kapott cseppekről megemelt hőmérsékleten az oldószert lepároljuk.

A szilárd diszperziók előállításának előnyös módszere az olvadék-extrudálási eljárás, amely az alábbi lépésekből áll:

a) az (I) képletű vegyületet és egy megfelelő vízdékony polimert összekeverünk;

b) adott esetben adalékanyagokat keverünk az így kapott elegyhez;

c) az így kapott keveréket addig melegítjük és vegyítjük, ameddig homogén olvadékot nem kapunk;

d) az így kapott olvadékot egy vagy több fúvókán keresztül nyomjuk; és

e) az olvadékot megszilárdulásig hűtjük.

Az olvadék és olvasztás kifejezéseket széles értelemben használjuk. Ezek a kifejezések nem csak a szilárd állapot folyékony állapotba változását jelentik, de utalhatnak egy üvegszerű vagy gumiszerű állapotba történő átmenetre is, amelyben az elegy egyik komponense többé-kevésbé homogénen beágyazódhat a másik komponensbe. Bizonyos esetekben az egyik komponens megolvad és a másik komponens vagy komponensek feloldódnak az olvadékban, így oldat keletkezik, amely hűtés hatására előnyös oldódási tulajdonságokkal rendelkező szilárd oldatot képezhet.

A fent leírt szilárd diszperziók előállítását követően a kapott termékeket adott esetben megőrölhetjük és átszitálhatjuk.

A szilárd diszperziós terméket olyan részecskékké őrlhetjük, amelyeknek részecskemérete kisebb, mint 600 μm , előnyösen kisebb, mint 400 μm , és legelőnyösebben kisebb, mint 125 μm .

A fentiek szerint előállított részecskéket ezután szokásos módon gyógyászati dózisformákká, pl. tablettákká és kapszulákká formázzuk.

A szakember képes a fenti szilárd diszperzió előállítási módszerek paramétereinek optimalizálására, ideértve a legmegfelelőbb oldószert, a munkahőmérsékletet, az alkalmazandó készülék fajtáját, a permetezve szárítás sebességét, az olvadék-extrudáló át-eresztési sebességét.

A részecskékben levő vízdékony polimerek olyan polimerek, ha 20 °C-on feloldjuk őket egy 2 tömeg/térfogat %-os vizes oldatban, 1-5000 mPa, előnyösen 1-700 mPa és még előnyösebben 1-100 mPa értékű látható viszkozitást mutatnak. Így például vízdékony polimerként megfelelőek az alkil-cellulózok, hidroxil-alkil-cellulózok, hidroxil-alkil-alkil-cellulózok, karboxil-alkil-cellulózok, karboxil-alkil-cellulózok alkálifémsói, karboxil-alkil-alkil-cellulózok, karboxil-alkil-cellulóz-észterek, keményítők, pektinek, kitinszármazékok, di-, oligo- és poliszacharidok, pl. trehalóz, alginsav vagy alkálifém- és ammóniumsói, karragénán, galaktomannan, tragantmézga, agar-agar, gumiarábikum, guargumi és xantángumi, poliakrilsavak és sóik, polimetakrilsavak és sóik, metakrilát kopolimerek, polivinil-alkohol, polivinil-pirrolidon, polivinil-pirrolidon vinil-acetáttal képezett kopolimerjei, polivinil-alkohol és polivinil-pirrolidon kombinációi, polialkilén-oxidok és etilén-oxid és propilén-oxid kopolimerjei. Előnyös vízdékony polimerek a hidroxil-propil-metil-cellulózok.

Egy vagy több ciklodextrin is használható vízdékony polimerként a fenti részecskék előállításához (lásd WO 97/18839). Ilyen ciklodextrinek az irodalomból ismert, gyógyászatiilag elfogadható szubsztituátlan és szubsztituált ciklodextrinek, közelebbről az α -, β - vagy γ -ciklodextrinek vagy ezek gyógyászatiilag elfogadható származékai.

A fenti részecskék előállításához használható szubsztituált ciklodextrinekhez tartoznak a poliéterek, melyek leírása a 3 459 731 sz. USA szabadalmi bejelentésben található. További szubsztituált ciklodextrinek azok az éterek, ahol egy vagy több ciklodextrin-hidroxilcsoport hidrogénjét 1-6 szénatomos alkil-, hidroxil-(1-6 szénatomos alkil)-, karboxil-(1-6 szénatomos alkil)- vagy (1-6 szénatomos alkoxi)-karbonil-(1-6 szénatomos alkil)-csoport vagy ezek vegyes éterei helyettesítik. Ilyen szubsztituált ciklodextrinként különösen említhetők azok az éterek, ahol egy vagy több ciklodextrin-hidroxilcsoport hidrogénjét 1-3 szénatomos alkil-, hidroxil-(2-4 szénatomos alkil)-, hidroxil-(2-4 szénatomos alkil)- vagy karboxil-(1-2 szénatomos alkil)-csoport, közelebbről metil-, etil-, hidroxil-etil-, hidroxil-propil-, hidroxil-butil-, karboxil-metil- vagy karboxil-etil-csoport helyettesíti.

Különösen hasznosak a β -ciklodextrin-éterek, pl. a dimetil- β -ciklodextrin (lásd *Drugs of the Future*, 9. kötet, 8. szám, 577-578.o., M. Nogradi (1984)) és a poliéterek, pl. hidroxil-propil- β -ciklodextrin és hidroxil-etil- β -ciklodextrin. Az ilyen alkil-éter lehet metil-éter, melynek szubsztitúciós foka kb. 0,125 - 3, pl. kb. 0,3 - 2. Az ilyen hidroxil-propil-ciklodextrin

például β -ciklodextrin és propilén-oxid reakciójából keletkezhet, és MS-értéke kb. 0,125 - 10, pl. 0,3 - 3.

A szubsztituált ciklodextrinek másik típusa a szulfo-butil-ciklodextrinek.

Az (I) képletű vegyület és a vízdékony polimer aránya széles tartományban változhat. Így például alkalmazhatunk 1/100 - 100/1 arányt. Előnyös (I) képletű vegyület/ciklodextrin arány az 1/10 - 10/1. Még előnyösebb az 1/5 - 5/1 arány.

Az (I) képletű vegyületeket nanorészecskék formájában is kiszerezhetjük, amelyek a felületen adszorbeált felületmódosítót tartalmaznak olyan mennyiségben, amely elegendő az 1000 nm-nél kisebb, hatásos átlagos részecskeméret fenntartásához. Felületmódosítóként rendszerint olyanok jönnek szóba, amelyek fizikailag az (I) képletű vegyület felületéhez tapadnak, de kémiaiilag nem kötődnek a vegyülethez.

Megfelelő felületmódosítók előnyösen az ismert szerves és szervetlen gyógyászati segédanyagok. Ide tartoznak a különböző polimerek, alacsony molekulatömegű oligomerek, természetes termékek és felületaktív anyagok. Előnyös felületmódosítók a nemionos és anionos felületaktív anyagok.

Az (I) képletű vegyületek kiszerezésének további érdekes módja az olyan gyógyszerkészítmény előállítása, ahol az (I) képletű vegyületek hidrofil polimerekbe vannak beágyazva, és ezt az elegyet filmbevonatként sok kis gyöngyre visszük fel, így olyan készítményt kapunk, amelyet könnyű előállítani, és amely megfelelő az orális adagolású gyógyászati dózisformák előállítására.

Ezek a gyöngyök egy központi, lekerekített vagy gömb alakú magból, egy hidrofil polimer bevonó filmből és az (I) képletű vegyületből, valamint adott esetben egy fedőrétegből állnak.

A gyöngyök magjaként sokféle anyagot használhatunk, feltéve, hogy ezek gyógyászatiilag elfogadhatóak és megfelelő méretűek és sűrűségűek. Ilyen anyagok lehetnek a polimerek, szervetlen anyagok, szerves anyagok és ezek szacharidjai és származékai.

A fenti gyógyászati készítmények kiszerezésének különösen előnyös formája az egységdózis forma, az adagolás könnyűsége és a dózis egységessége miatt. Az egységdózis forma fizikailag különálló egységekre vonatkozik, ahol minden egység a hatóanyag előre meghatározott mennyiségét tartalmazza, amely mennyiség elegendő a kívánt gyógyászati hatás eléréséhez, gyógyászati hordozóval együtt. Ilyen egységdózis formák például a tabletták (beleértve a barázdált és bevont tablettákat), kapszulák, pirulák, porcsomagok, ostyák, kúpok, injektálható oldatok vagy szuszpenziók, és ezek elkülönített többszöröseit.

A HIV-fertőzés kezelésében járatos szakember meg tudja határozni az itt bemutatott teszteredmények alapján a hatásos napi mennyiséget. Általában azt mondhatjuk, hogy a hatásos napi mennyiség 0,01- 50 mg/testsúly kg, még előnyösebben 0,1 - 10 mg/testsúly kg. A kívánt dózist a nap folyamán kettő, három, négy vagy több adózisban, megfelelő időközönként adagolhatjuk. Ezeket az adózisokat egységdózis formában szerelhetjük ki, amelyek pl. 1-100 mg, különösen 5-200 mg hatóanyagot tartalmaznak egységdózisoként.

Az adagolás pontos dózisa és gyakorisága függ az alkalmazott (I) képletű vegyülettől, a kezelendő állapottól, annak súlyosságától, a beteg korától, testsúlyától és általános fizikai állapotától, valamint az egyidejű egyéb gyógyszerkezeltől, amint ez a szakember számára nyilvánvaló. Ezenkívül az is világos, hogy a hatásos napi mennyiség csökkenthető vagy növelhető a kezelt személy reakciójától és/vagy a találmány szerinti vegyületeket felíró orvos megítélésétől függően. A hatásos napi mennyiségre megadott tartományok ezért csak útmutatásul szolgálnak, és nem korlátozó jellegűek.

Az (I) képletű vegyületeket alkalmazhatjuk önmagukban vagy más gyógyszerekkel, pl. vírusellenes szerekkel, antibiotikumokkal, immun-modulátorokkal vagy oltóanyagokkal kombinálva, vírusfertőzések kezelésére. Használhatók továbbá önmagukban vagy más profilaktikus szerekkel kombinálva a vírusfertőzések megelőzésére. A jelen vegyületek használhatók oltóanyagokban és olyan módszerekhez, amelyek az egyéneket vírusfertőzések ellen védik hosszabb időszakon keresztül. A vegyületeket alkalmazhatjuk az ilyen vakcinákban önmagukban vagy más találmány szerinti vegyületekkel együtt vagy más antivirális szerekkel együtt olyan módon, amely megfelel a reverz transzkriptáz inhibitorok vakcinákban történő szokásos alkalmazásának. Így a jelen vegyületeket kombinálhatjuk a vakcinákban szokásosan alkalmazott, gyógyászatilag elfogadható segédanyagokkal, és megelőzésre hatásos mennyiségben adagoljuk az egyéneknek egy hosszabb időperióduson keresztül, HIV fertőzés ellen.

Egy anti-retrovirális vegyület és az (I) képletű vegyület kombinációját gyógyszerként is alkalmazhatjuk. Így a jelen találmány kiterjed az (a) (I) képletű vegyületet és (b) egy másik anti-retrovirális vegyületet kombinált készítményként tartalmazó termékre szimultán, külön-külön vagy egymást követő alkalmazásra HIV-ellenes kezelésre. A különböző gyógyszereket egyetlen készítményben kombinálhatjuk gyógyászatilag elfogadható hordozókkal együtt. Az egyéb anti-retrovirális vegyületek lehetnek ismert anti-retrovirális vegyületek, pl. szuramin, pentamidin, timopentin, kasztanospermin, dextrán (dextrán-szulfát), foszkarnet-nátrium (trinátrium-foszfono-formiát); nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok, például zidovudin (3'-azido-3'-dezoxi-timidin, AZT), didanozin (2',3'-didezoxinozin; ddI), zalcitabin (didezoxi-citidin, ddC) vagy lamivudin (2',3'-didezoxi-3'-

tiacilidin, 3TC), stavudin (2',3'-didehidro-3'-dezoxi-timidin, d4T), abakavir stb.; nem-nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok, pl. nevirapin (11-ciklopropil-5,11-dihidro-4-metil-6H-dipirido-[3,2-b:2',3'-e][1,4]diazepin-6-on), efavirenz, delavirdin, TMC-120, TMC-125 stb.; foszfonát reverz transzkriptáz inhibitorok, pl. tenofovir stb.; TIBO-típusú, azaz (tetrahidro-imidazo[4,5,1-jk][1,4]-benzodiazepin-2(1H)-on- és -tion) típusú vegyületek, pl. (S)-8-klór-4,5,6,7-tetrahidro-5-metil-6-(3-metil-2-butenil)-imidazo-[5,4,1-jk][1,4]benzodiazepin-2(1H)-tion; α -APA-típusú, azaz α -anilino-fenil-acetamid) típusú vegyületek, pl. α -[(2-nitrofenil)-amino]-2,6-diklór-benzol-acetamid stb.; transz-aktíváló proteinek inhibitorai, pl. TAT-inhibitorok, azaz RO-5-3335, vagy REV inhibitorok stb.; proteáz inhibitorok, pl. indinavir, ritonavir, szakvinavir, lopinavir (ABT-378), nelfinavir, amprenavir, TMC-126, BMS-232632, VX-175 stb.; fúzió inhibitorok, pl. T-20, T-1249 stb.; CXCR4 receptor antagonisták, pl. AMD-3100 stb.; virális integráz inhibitorok; nukleotid-szerű reverz transzkriptáz inhibitorok, pl. tenofovir stb.; ribonukleotid reduktáz inhibitorok, pl. hidroxikarbamid stb.

Ha a találmány szerinti vegyületeket más vírusellenes szerekkel együtt adagoljuk, amelyek a vírusok életciklusának különböző eseményeit célozzák, akkor ezen vegyületek gyógyhatása növelhető. A fenti kombinációs terápiák szinergisztikus hatást mutatnak HIV replikáció gátlásánál, mert a kombináció minden komponense a HIV replikáció különböző helyein hat. Az ilyen kombinációk alkalmazásával csökkenthető az adott hagyományos retrovírus-ellenes szer azon dózisa, amely a kívánt gyógyászati vagy profilaktikus hatás eléréséhez szükséges, összevetve a szer monoterápiában történő alkalmazásával. Ezek a kombinációk csökkenthetik vagy kiküszöbölhetik a hagyományos retrovírus-ellenes terápia mellékhatásait, miközben a szerek vírusellenes hatását nem befolyásolják. Ezek a kombinációk csökkentik az egyedi szerrel végzett terápiával szembeni rezisztencia kialakulásának lehetőségét, miközben minimalizálják az ezzel összefüggő toxicitást. Ezek a kombinációk növelhetik a hagyományos szer hatékonyságát is anélkül, hogy növelnék az ezzel összefüggő toxicitást.

A találmány szerinti vegyületeket kombinálhatjuk immun-moduláló szerekkel is, pl. levamisollal, bropiriminnel, anti-humán alfa interferon antitesttel, interferon alfavál, interleukin 2-vel, metionin-enkefalinnal, dietil-ditio-karbamáttal, tumor nekrozis faktorral, naltrexonnal stb.; antibiotikumokkal, pl. pentamidin-izetioráttal; kolinergias szerekkel, pl. takrinnal, rivasztigminnel, donepezillel, galantaminnal stb.; NMDA csatorna blokkolókkal, pl. memantinnal, a HIV fertőzésekkel kapcsolatos fertőzés, betegségek vagy a betegségek tüneteinek megelőzésére vagy legyőzésére, mint amilyen pl. az AIDS és ARC, pl. demencia. Az (I) képletű vegyületet egy másik (I) képletű vegyülettel is kombinálhatjuk.

Bár a jelen találmány elsődlegesen a vegyületek HIV fertőzések kezelésére vagy megelőzésére történő alkalmazására vonatkozik, a jelen vegyületek más vírusok ellen is alkalmazhatók gátló szerként, mely vírusok hasonló reverz transzkriptázoktól függenek életciklusuk kötelező eseményei tekintetében.

A következő példák a találmány további illusztrálását szolgálják.

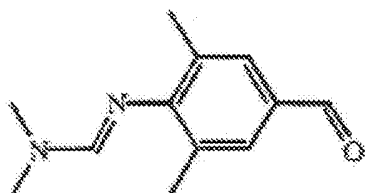
Kísérleti rész

Az alábbiakban DMF jelentése N,N-dimetil-formamid, DIPE jelentése diizopropil-éter, THF jelentése tetrahydrofuran.

A. Az intermedier vegyületek előállítása

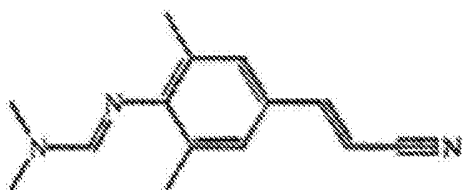
A1. példa

a) 1-es intermedier előállítása



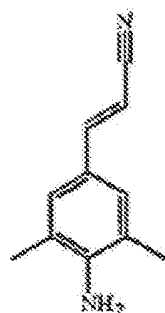
0,012 ml n-butillitiumot $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on hozzácepegtetünk 0,0078 mól N'-(4-bróm-2,6-dimetil-fenil)-N,N-dimetil-metán-imid-amid 20 ml THF-es elegyéhez nitrogénáramban. Az elegyet $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 30 percig keverjük, majd lehűtjük $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra. Hozzácepegtetjük 0,078 mól DMF 30 ml THF-es elegyét. Az elegyet $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 2 órát keverjük, majd $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hozzuk, vízbe öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert lepároljuk. Termelés: 1,8 g 1-es intermedier.

b) 2-es intermedier előállítása

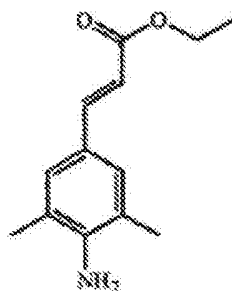


0,0037 mól dietil-(ciano-metil)-foszfonát 10 ml THF-es elegyét nitrogénáramban lehűtjük $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra. Adagonként hozzáadunk 0,0037 mól kálium-terc-butoxidot. Az elegyet $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 30 percig keverjük, majd szobahőmérsékleten további 30 percig keverjük. Hozzáadjuk 0,0024 mól 1-es intermedier 10 ml THF-es elegyét. Az elegyet szobahőmérsékleten 1 órát keverjük, majd vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert lepároljuk. Termelés: 0,82 g (100 %) 2-es intermedier.

c) 3-as és 22-es intermedier előállítása



3-as intermedier



22-es intermedier

0,059 mól 2-es intermedier és 0,299 mól cink-klorid 150 ml etanosos elegyét 24 órát keverjük visszafolyató hűtő alatt, majd 10 %-os vizes kálium-karbonát oldatba öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert lepároljuk. A 9 g maradékot DIPE-ből kristályosítjuk. A csapadékot leszűrjük és szárítjuk. Termelés: 0,8 g (6 %) 22-es intermedier. A szűrletet lepároljuk és DIPE-ből átkristályosítjuk, így 6 g 3-as intermediert kapunk.

A 3-as intermediert alternatív módon a következőképpen állítjuk elő:

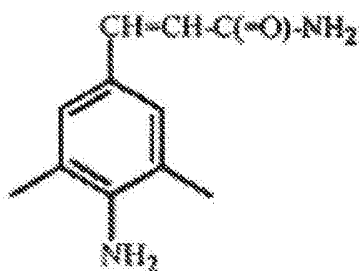
159 g 4-jód-2,6-dimetil-benzol-amin oldathoz hozzáadunk 63,8 g nátrium-acetátot. A reakcióelegyet nitrogénatmoszférában tartjuk. Hozzáadunk 7 g 10 %-os nedvesített palládium-csontszenet és 64,4 ml akrilonitrilt. A reakcióelegyet 130 °C-ra melegítjük és egész éjjel keverjük. Lehűtjük szobahőmérsékletre, hozzáadunk 0,5 liter toluolt és 0,5 liter N,N-dimetil-acetamidot. A reakcióelegyet dikaliton keresztül leszűrjük, és a szűrőt 0,5 liter toluollal mossuk. Az elegyhez 6 liter vizet adunk és 30 percig keverjük. A fázisokat elválasztjuk. A vizes fázishoz 1 liter toluolt adunk, és az elegyet 30 percig keverjük. A fázisokat ismét elválasztjuk. Az elválasztott szerves fázisokat összegyűjtjük, és az oldószert lepárolva 123 g 3-as intermediert kapunk.

A 3-as intermediert az alábbiak szerint átalakítjuk hidroklorid-sójává:

123 g 3-as intermedier 630 ml etanosos elegyéhez hozzáadunk 1,25 liter diizopropil-étert. A reakcióelegyet nitrogénatmoszférában tartjuk. Az elegyet 60 °C-ra melegítjük és 30 percig keverjük. Hozzáadjuk 120 ml 6N sósav 2-propanolos oldatát, és az elegyet 30 percig keverjük. Lehűtjük szobahőmérsékletre, az elegyet leszűrjük és a maradékot 100 ml 2-propanollal mossuk. A kapott maradékot csökkentett nyomáson 50 °C-on szárítjuk. Termelés: 103 g (77 %) 3-as intermedier hidroklorid-sója (1:1).

A 3 (E) intermediert az alábbiak szerint állítjuk elő:

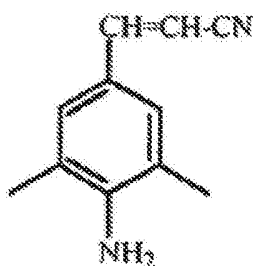
x) 3a (E) intermedier előállítás



3a (E) intermediér

10 ml vízmentes acetonitrilben feloldunk 2,00 g, 10,0 mól 4-bróm-2,6-dimetil-anilint, 1,07 g, 1,5 ekvivalens akril-amidot, 224 mg, 0,1 ekvivalens Pd(OAc)₂-t, 609 mg, 0,2 ekvivalens trisz(2-metil-fenil)-foszfint és 1,52 g N,N-dietil-etán-amint. Az elegyet 20 percig nitrogénnel öblítjük és egész éjjel 70 °C-on keverjük. Az elegyet 150 ml metilén-kloriddal hígítjuk, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, telített konyhasóoldattal és nátrium-szulfáttal szárítjuk és leszűrjük. Az oldószert lepároljuk, a maradékot diizopropil-éterben keverjük, majd leszűrjük. Termelés: 1,51 g (79,5 %) 3a (E) intermediér.

y) 3 (E) intermediér előállítása



3 (E) intermediér

3 ml POCl₃-at lehütünk 0 °C-ra, és hozzáadunk 500 mg, 2,63 mmól 3a (E) intermediért. 30 perc múlva a hűtőfürdőt eltávolítjuk, és az elegyet egész éjjel 20 °C-on keverjük. Az elegyet hozzácsepegtetjük 150 ml diizopropil-éterhez intenzív keverés közben. A csapadékot leszűrjük és diizopropil-éterrel mossuk. A maradékot 100 ml etil-acetát/100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát oldat elegyéhez adjuk és keverjük. Az etil-acetátos fázist elválasztjuk, telített konyhasóoldattal és nátrium-szulfáttal szárítjuk és leszűrjük. Az oldószert lepároljuk. Termelés: 380 mg (84 %) 3 (E) intermediér.

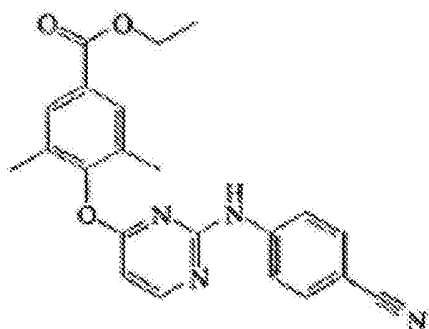
A2. példa

0,12 mól 4-[(1,4-dihidro-4-oxo-2-pirimidinil)-amino]-benzonitril 90 ml POCl₃-mal képezett elegyét visszafolyató hűtő alatt argonáramban 20 percig melegítjük és keverjük. A reakcióelegyet lassan 750 ml jeges vízbe öntjük, és a szilárd anyagot leszűrve izoláljuk. A szilárd anyagot 500 ml vízben szuszpendáljuk, és a szuszpenzió pH-ját 20 %-os nátrium-hidroxid oldat hozzáadásával semlegesre állítjuk. A szilárd anyagot ismét leszűrjük, 200

ml 2-propanonban szuszpendáljuk és hozzáadunk 1000 ml diklór-metánt. Az elegyet addig melegítjük, amíg az összes szilárd anyag fel nem oldódik. Lehűtjük szobahőmérsékletre, a vízes fázist elválasztjuk és a szerves fázist szárítjuk. A szárítószer szűréssel történő eltávolítása közben a szűrletben fehér szilárd anyag keletkezik. A szűrletet fagyasztoóban tovább hűtjük, majd leszűrjük, így 21,38 g, 77,2 % [4-[(4-klór-2-pirimidinil)-amino]-benzonitril keletkezik (5-ös intermedier).

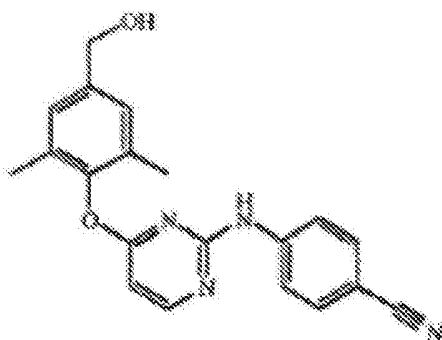
A4. példa

a) 10-es intermedier előállítása



0,0025 mól etil-3,5-dimetil-4-hidroxi-benzoát 2,5 ml 1,4-dioxános elegyét szobahőmérsékleten nitrogénáramban keverjük. Hozzáadunk 0,033 mól nátrium-hidridet és az elegyet 2 percig keverjük. Hozzáadunk 0,0028 mól 5-ös intermediert és az elegyet 10 percig keverjük. Hozzáadunk 2,5 ml 1-metil-2-pirrolidinont. Az elegyet 150 °C-on 12 órát keverjük, vízbe öntjük és diklór-metán és metanol elegyével extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert lepároljuk. Az 1,7 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluáló szerként diklór-metán és metanol 92/8 arányú, 15-40 μ mól elegyét használjuk. A tiszta frakciókat izoláljuk és az oldószert lepároljuk. Termelés: 0,7 g 10-es intermedier (70 %).

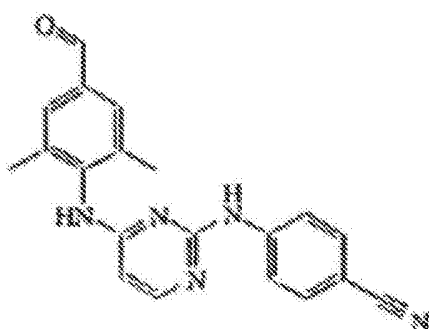
b-1) 11-es intermedier előállítása



0,0005 mól 10-es intermedier 5 ml THF-es oldatát 0 °C-on hozzácsepegtetjük 0,001 mól lítium-alumínium-hidrid 5 ml THF-es szuszpenziójához nitrogénáramban. Az elegyet 0 °C-on 1 órát keverjük, majd 0,5 ml vízbe öntjük. Hozzáadunk diklór-metánt, a szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot kromaszilon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluáló szerként 100 % diklór-metán - diklór-metán/metanol 99/1 arányú, 5 µmól elegyét használjuk. A tiszta frakciókat izoláljuk és az oldószert lepároljuk. A 0,1 g maradékot dietil-éterből kristályosítjuk. A csapadékot leszűrjük és szárítjuk. Termelés: 0,043 g 11-es intermedier (24 %).

A5. példa

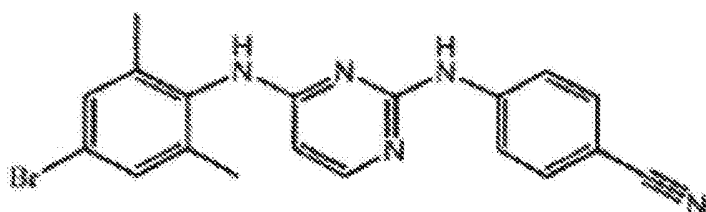
a) 13-as intermedier előállítása



0,0037 mól, A4.b-1. példa szerinti 19-es intermedier (lásd 1. táblázat) és 0,0185 mól mangán-oxid 100 ml diklór-metános elegyét egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük, majd celitén keresztül leszűrjük. A szűrletet lepároljuk. Termelés: 1,3 g 13-as intermedier.

A11. példa

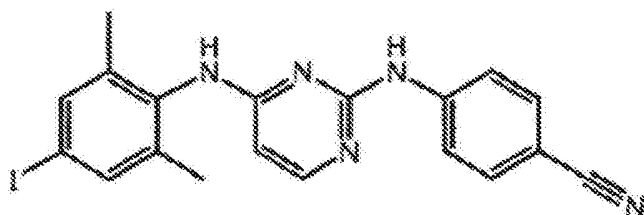
58-as intermedier előállítása



0,013 mól 4-bróm-2,6-dimetil-benzol-amin és 0,013 mól 5-ös intermedier elegyét 150 °C-on 1 órát keverjük. Az elegyet 10 %-os vizes kálium-karbonát oldatba öntjük és diklór-metán és metanol 95/5 arányú elegyével extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert lepároljuk. A maradékot diizopropil-éterből kristályosítjuk. A csapadékot leszűrjük és szárítjuk. Termelés: 2,3 g (45 %). Az anyalúgot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluáló szerként diklór-metán és metanol/ammónium-hidroxid 98,5/1,5 arányú, 15-40 µmól elegyét használjuk. A

tiszta frakciókat összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk. Termelés: 0,90 g (17 %). Az 5-ös intermedier össztermelése 3,2 g (62 %).

Az 59-es intermediert analóg módon állítjuk elő.



Az 1. táblázat a találmány szerinti vegyületek előállításában résztvevő intermediereket sorolja fel.

1. táblázat

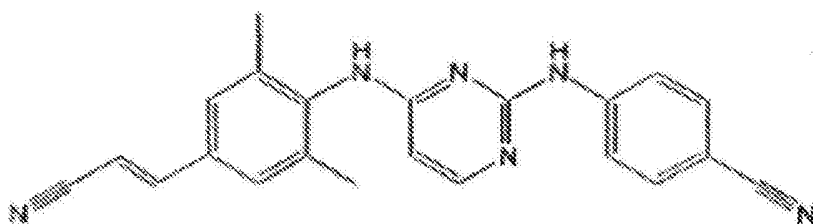


Interm. sz.	Példa-szám	X ₁	R ³	R ^{4a}	R ^{4b}	Fizikai adatok
11	A4b-1	O	-CH ₂ -CH	CH ₃	CH ₃	
19	A4b-1	NH	-CH ₂ -OH	CH ₃	CH ₃	

B. A végtermékek előállítása

B1. példa

1-es vegyület előállítása



0,034 mól 3-as intermedier és 0,0174 mól 5-ös intermedier elegyét 150 °C-on 1 órát keverjük és felvesszük 10 %-os kálium-karbonát, diklór-metán és metanol elegyében. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert lepároljuk. A 10 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluáló szerként diklór-metán és etil-acetát 80/20 arányú, 15-40 μmól elegyét használjuk. Az 1-es frakciót izopropanolból kristályosítjuk. A csapadékot leszűrjük és szárítjuk. Termelés: 1,3 g 4-[[4-

[[4-(2-ciano-etenil)-2,6-dimetil-fenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitril (E) (1-es vegyület) (20 %).

B1A. példa

Az 1-es vegyületet az alábbiak szerint is előállítjuk:

93,9 g, 0,45 mól 3-as intermedier hidroklorid-sója, melyet az A1c. példa szerint állítunk elő, és 109 g, 0,4725 mól 5-ös intermedier 1,8 liter acetonitriles elegyét nitrogén-áramban állítjuk elő. Az elegyet 69 órát keverjük és melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd hagyjuk lehűlni 55 °C-ra. Az elegyet 69 órát keverjük és melegítjük visszafolyató hűtő alatt, majd hagyjuk lehűlni 55 °C-ra. Az elegyet leszűrjük, a maradékot 200 ml acetonitrillel mossuk, majd csökkentett nyomáson 50 °C-on egész éjjel szárítjuk. A kapott szilárd anyag 144,6 g-ját (0,3666 mól) 1 liter 10 %-os vizes kálium-karbonát oldatba tesszük. Az elegyet szobahőmérsékleten keverjük, majd leszűrjük. A kapott maradékot kétszer vízzel mossuk, majd 50 °C-on csökkentett nyomáson szárítjuk. A maradékot 6,55 liter izopropanolba tesszük, és az elegyet visszafolyató hűtő alatt melegítjük, majd egész éjjel keverjük és szobahőmérsékleten lehűtjük. A maradékot 50 °C-on csökkentett nyomáson szárítjuk. Termelés: 113,2 g, 68,6 % 4-[[4-[[4-(2-ciano-etenil)-2,6-dimetil-fenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitril (E) (1-es vegyület).

B1B. példa

Az 1-es vegyületet alternatív módon az alábbiak szerint állítjuk elő:

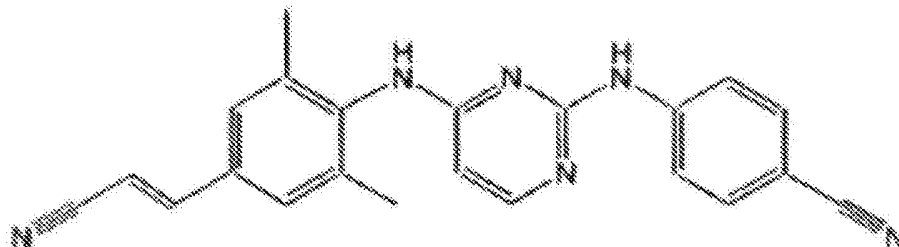
a) 0,00021 mól, A11. példa szerint előállított 58-as intermedier, 0,00213 mól akrilonitril ($\text{CH}_2=\text{CH-CN}$), 0,000043 mól Pd(OAc), 0,000043 mól N,N-dietil-etán-amin és 0,00021 mól trisz(2-metil-fenil)-foszfin 7 ml CH_3CN -nel képezett elegyét lezárt edényben 150 °C-on egész éjjel keverjük, majd vizet adunk hozzá. Az elegyet diklór-metánnal extraháljuk, a szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert lepároljuk. A 0,15 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluálól szerként diklór-metán és etil-acetát 80/20 arányú, 15-40 $\mu\text{mól}$ elegyét használjuk. Az 1-es frakciót összegyűjtjük és az oldószert lepárolva 0,045 g 4-[[4-[[4-(2-ciano-etenil)-2,6-dimetil-fenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrilt kapunk (E/Z=80/20). A szilárd anyagot dietil-éterből kristályosítjuk. Termelés: 0,035 g 4-[[4-[[4-(2-ciano-etenil)-2,6-dimetil-fenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitril (E) (1-es vegyület) (55 %).

b) 4,41 g, 10 mmól 59-es intermediert és 15 ml N,N-dimetil-acetamidot egy 100 ml-es lombikba helyezünk nitrogénáramban. Az elegyhez hozzáadunk 0,98 g, 12 mmól nátrium-acetátot, 107 mg, 0,1 mmól 10 %-os, nedves palládium-csontszenet és 1 ml, 15 mmól akrilonitrilt. Az elegyet 140 °C-on melegítjük, és a reakció lefolyását folyadékkromatográfiásan követjük nyomon. 4-[[4-[[4-(2-ciano-etenil)-2,6-dimetil-fenil]-amino]-2-pirimidinil]-

amino]-benzonitrilt kapunk (E/Z=80/20), amelyet átalakíthatunk 4-[[4-[[4-(2-ciano-etenil)-2,6-dimetil-fenil]-amino]-2-pirimidinil]-amino]-benzonitrillé (E) a B1Ba. példa szerint.

B6. példa

a) 1-es és 10-es vegyület előállítása

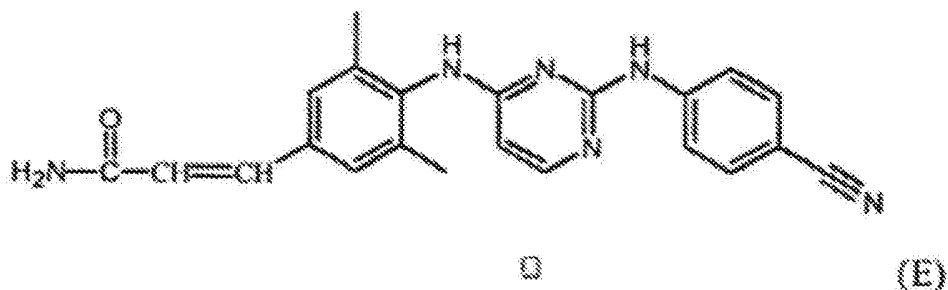


1-es vegyület = (E); 10-es vegyület = (Z)

0,0022 mól (ciano-metil)-trifenil-foszfónium-klorid és 0,0022 mól kálium-terc-butoxid 7 ml THF-fel képezett elegyét 5 °C-on 30 percig keverjük nitrogénáramban, majd 5 °C-on 30 percig keverjük. Hozzáadjuk 0,0015 mól 13-as intermedier 7 ml THF-es elegyét. Az elegyet 8 órát sötétben keverjük, vízbe öntjük és diklór-metánnal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és az oldószert lepároljuk. Az 1,4 g maradékot szilikagélen oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluáló szerként toluol, izopropanol és ammónium-hidroxid 96/4/0,1 arányú, 15-40 µm elegyét használjuk. Két frakciót (F1, F2) izolálunk és az oldószert lepároljuk. Termelés: 0,165 g F1 (E/Z=32/68) (30 %) és 0,225 g F2 (E/Z=90/10) (41 %). Az F2-t CH₃CN/dietil-éter elegyéből kristályosítjuk. Termelés: 0,036 g 1-es vegyület (7 %). Az F1-et kromaszilon oszlopkromatográfiásan tisztítjuk, eluáló szerként toluol és izopropanol 98/2 arányú, 5 µm elegyét használjuk. A tiszta frakciókat összegyűjtjük és az oldószert lepároljuk. Termelés: 0,029 g 10-es vegyület (5 %).

B17. példa

253-as vegyület előállítása



a) 2,53 ml acetonitrilt, 0,056 g, 0,253 mmól Pd(OAc)₂-t és 0,154 g, 0,506 mmól trisz(2-metil-fenil)-foszfint egy 100 ml-es lombikba helyezünk nitrogénáramban, és az elegyet 10 percig keverjük. Az elegyhez 1 g, 2,53 mmól 58-as intermediert, 0,51 ml,

3,8 mmól N,N-dietyl-etán-amint és 0,36 g, 5,06 mmól akril-amidot adunk. Az elegyet refluxon (80 °C) melegítjük 5 napig, így 28 % 253-as vegyületet kapunk.

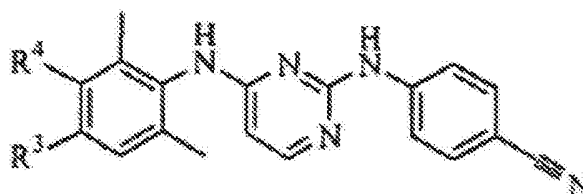
b) Egy 100 ml-es lombikba nitrogénáramban bevezetünk 0,8 g, 4,33 mmól, 1 ekvivalens 3a (E) intermediert, 1 g, 4,33 mmól, 1 ekvivalens 5-ös intermediert és 16 ml 2-propanolt. Ehhez az elegyhez hozzáadunk 0,72 ml 6N sósavat 2-propanolban. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt 72 órát keverjük, majd lehűtve a 253-as vegyület hidroklorid-sóját, azaz a 254-es vegyületet kapjuk.

A 254-es vegyületet átalakíthatjuk szabad bázissá az irodalomból ismert módszerekkel (lásd B1A. példa).

A 253-as vegyületet az A1c)y) példában leírt módon 1-es vegyületté alakíthatjuk.

Az alábbi 3. táblázat a fenti példák valamelyike szerint előállított (I) képletű vegyületeket sorolja fel.

3. táblázat



Vegy. száma	Példa-szám	R ³	R ⁴	Fizikai adatok op. °C/(MH ⁺) [*]
1	B1/B6a.	-CH=CH-CN	H	op. 245, (E)
10	B6a	-CH=CH-CN	H	op. 258 (Z)
253	B17a/b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E)
254	B17b	-CH=CH-C(=O)NH ₂	H	(E) HCl

C. Farmakológiai példa

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatását az alábbi teszt segítségével vizsgáltuk.

Egy gyors, érzékeny és automatizált kísérleti eljárást alkalmaztunk a HIV-ellenes szerek in vitro kiértékelésére. Egy HIV-1 transzformált T4-sejtvonalat, MT-4-et, amely előzőleg nagyon fogékonyak és elfogadónak bizonyult HIV fertőzésre (Koyanagi és tsai, Int. J. Cancer, 36, 445-451, 1985), alkalmaztunk cél sejtvonalként. A HIV által indukált citopikus hatás gátlását használtuk végpontként. Mind a HIV-, mind a látszat-fertőzött sejtek életképességét spektrofotometrikan vizsgáltuk a 3-(4,5-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólium-bromid (MTT) in situ redukálása révén. Az 50 %-os citotoxikus koncentráció (CC₅₀ mólban) a vegyület azon koncentrációja, amely a látszat-fertőzött kontroll-

minta abszorbanciáját 50 %-kal csökkenti. A vegyülettel HIV-fertőzött sejtekben elért védelem százalékát az alábbi képlettel számoljuk ki:

$$\frac{(OD_T)_{HIV} - (OD_C)_{HIV}}{(OD_C)_{UTÁNZAT} - (OD_C)_{HIV}} \quad \text{százalékban kifejezve,}$$

ahol az $(OD_T)_{HIV}$ az optikai sűrűség a tesztvegyület adott koncentrációjával mérve HIV-fertőzött sejtekben; az $(OD_C)_{HIV}$ a kezeletlen kontroll HIV-fertőzött sejtekre mért optikai sűrűség; $(OD_C)_{UTÁNZAT}$ a kezeletlen kontroll látszat-fertőzött sejtekre mért optikai sűrűség; valamennyi optikai sűrűség értéket 540 nm-nél határoztunk meg. A fenti képlet szerint 50 %-os védelmet elérő dózis adja az 50 %-os gátló koncentrációt (IC_{50} mólban). A CC_{50} és az IC_{50} aránya határozza meg a szelektivitási indexet (SI).

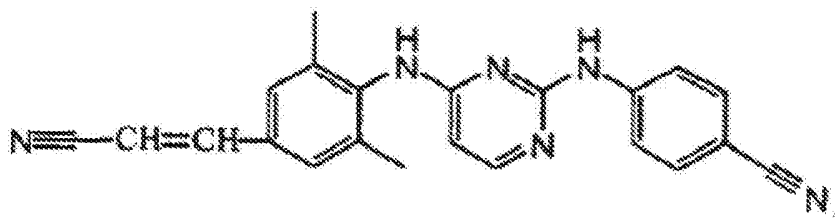
A 6. táblázat az (I) képletű vegyületek pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), pCC_{50} ($-\log CC_{50}$) és pSI ($pCC_{50} - pIC_{50}$) értékeit sorolja fel. Így például, ha a vegyület IC_{50} értéke 10^{-9} mól, azaz $pIC_{50}=9$, és CC_{50} értéke 10^{-5} mól, azaz $pCC_{50}=5$, akkor az SI értéke 10^{-5} mól/ 10^{-9} mól = 10.000, azaz pSI $5-9 = -4$.

6. táblázat

Vegyület száma	pIC_{50} (M)	pCC_{50} (M)	pSI
1	9,4	5,0	-4,4
10	9,2	6,3	-2,9

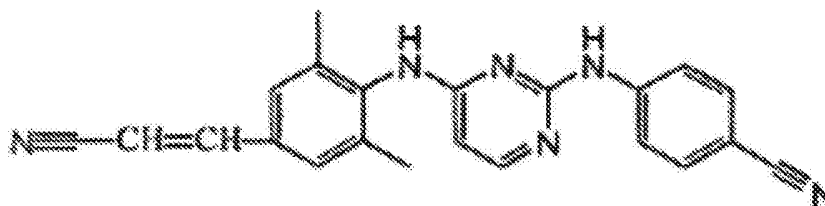
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitril vegyület, amelynek szerkezete:



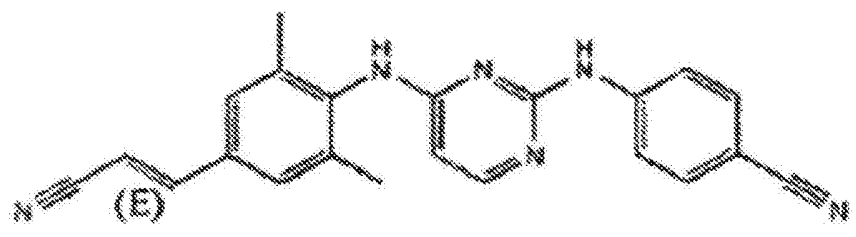
ennek N-oxidja, gyógyászatilag elfogadható addíciós sója, kvaterner aminja és sztereokémiai izomer formája.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitril sztereokémiaailag izomer formája, amelynek szerkezete:



ennek N-oxidja, gyógyászatilag elfogadható addíciós sója, kvaterner aminja és sztereokémiai izomer formája.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitril (E), amelynek szerkezete:



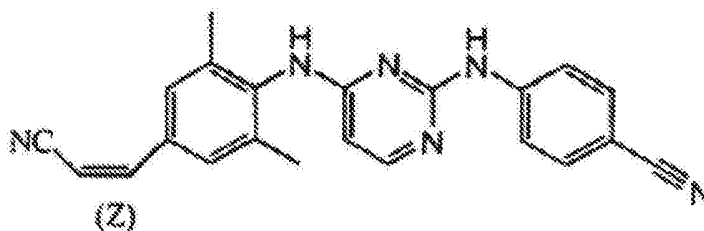
ennek N-oxidja, gyógyászatilag elfogadható addíciós sója vagy kvaterner aminja.

4. A 3. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitril (E).

5. A 3. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitril (E) gyógyászatilag elfogadható addíciós sója.

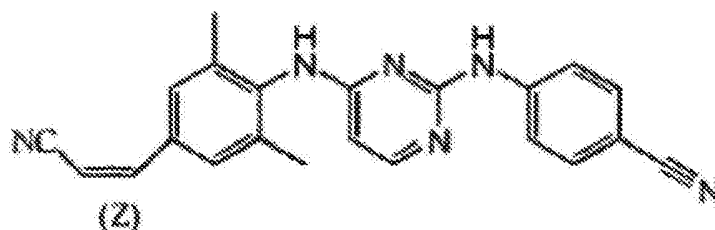
6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitril (E) hidroklorid sója.

7. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitril (Z), amelynek szerkezete:



ennek N-oxidja, gyógyászatilag elfogadható addíciós sója vagy kvaterner aminja.

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület 4-[[4-[[4-(2-cianoetenil)-2,6-dimetilfenil]amino]-2-pirimidinil]amino]benzonitril (Z), amelynek szerkezete:



9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyszerként történő alkalmazásra.

10. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása gyógyszer előállítására, HIV (humán immunhiányos vírus) fertőzés megelőzésére vagy kezelésére.

11. Vegyület 10. igénypont szerinti alkalmazása gyógyszer előállítására, gyógyszer-rezisztens HIV fertőzés megelőzésére vagy kezelésére.

12. A 10. vagy 11. igénypont szerinti alkalmazás gyógyszer előállítására, HIV fertőzés kezelésére.

13. Gyógyászati készítmény, amely gyógyászatilag elfogadható hordozót és hatóanyagként az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét tartalmazza.

14. A 13. igénypont szerinti gyógyászati készítmény, amelyben az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület nanorészecskék formájában van jelen, melyeknek felületén egy felület módosító van adszorbeálva, olyan mennyiségben, amely elegendő, ahhoz, hogy a hatékony átlagos részecskeméretet 1000 nm alatt tartsa.

15. A 14. igénypont szerinti készítmény azzal jellemezve, hogy a felületmódosító nem-ionos vagy anionos felületaktív anyag.

16. Eljárás a 13. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény előállítására, azzal jellemezve, hogy az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület gyógyászatilag hatásos mennyiségét alaposan elkeverjük egy gyógyászatilag elfogadható hordozóval.

17. Termék, amely (a) az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és b) másik retrovírus-ellenes vegyületet tartalmaz kombinált preparátumként, HIV fertőzés kezelésére történő egyidejű, különálló vagy egymást követő alkalmazásra.

18. Gyógyászati készítmény, amely egy gyógyászatiilag elfogadható hordozót és hatóanyagként a) az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet, és (b) másik retrovírus-ellenes vegyületet tartalmaz.

19. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyület és másik retrovírus-ellenes vegyület kombinációja.

20. A 17., 18. vagy 19. igénypont szerinti termék, gyógyászati készítmény vagy kombináció, ahol a másik retrovírus-ellenes vegyület nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor.

21. A 20. igénypont szerinti termék, gyógyászati készítmény vagy kombináció, ahol a nukleozid reverz transzkriptáz inhibitor zidovudin, didanozin, zalcitabin, lamivudin, stavudin vagy abacavir közül megválasztott.

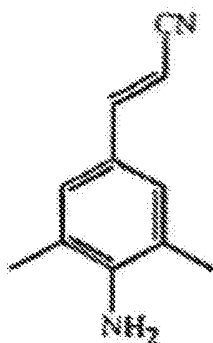
22. A 17., 18. vagy 19. igénypont szerinti termék, gyógyászati készítmény vagy kombináció, ahol a másik retrovírus-ellenes vegyület nukleotidszerű reverz transzkriptáz inhibitor.

23. A 22. igénypont szerinti termék, gyógyászati készítmény vagy kombináció, ahol a nukleotidszerű reverz transzkriptáz inhibitor tenofovir.

24. A 17., 18. vagy 19. igénypont szerinti termék, gyógyászati készítmény vagy kombináció, ahol a másik retrovírus-ellenes vegyület proteáz inhibitor.

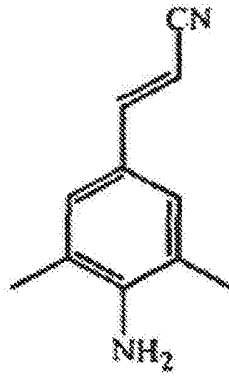
25. A 24. igénypont szerinti termék, gyógyászati készítmény vagy kombináció, ahol a proteáz inhibitor indinavir, ritonavir, saquinavir, liponavir, nelfinavir, amprenavir, BMS-232632 vagy VX-175 közül megválasztott.

26. Vegyület, amelynek képlete

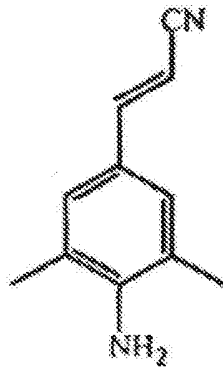


ennek N-oxidja, gyógyászatiilag elfogadható addíciós sója, kvaterner aminja vagy sztererokémiaailag izomer formája.

27. A 26. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület

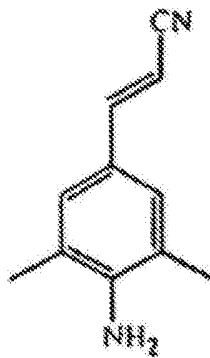


28. A 26. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület



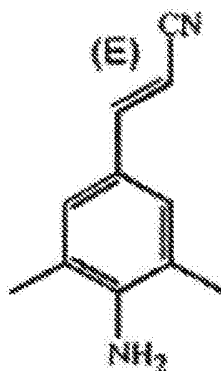
vagy sztereokémiaailag izomer formája vagy ennek gyógyászatilag elfogadható addíciós sója.

29. A 26. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület

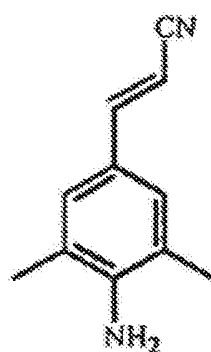


sztereokémiaailag izomer formája.

30. A 29. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület

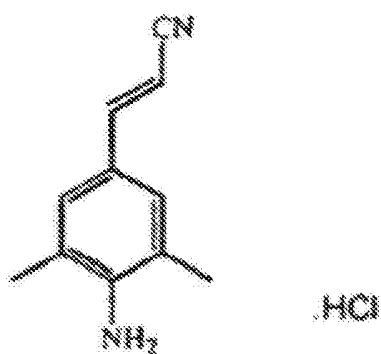


31. A 26. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület



gyógyászatilag elfogadható addíciós sója.

32. A 31. igénypont szerinti vegyület, ahol a vegyület



33. Szilárd diszperzió, amely tartalmaz

(a) az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és

(b) egy vagy több gyógyászatilag elfogadható vízdékony polimert.

34. A 33. igénypont szerinti szilárd diszperzió, amely a 3-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet tartalmazza.

35. A 34. igénypont szerinti szilárd diszperzió, amely a 4. igénypont szerinti vegyületet tartalmazza.

36. A 33-35. igénypontok bármelyike szerinti szilárd diszperzió, ahol a vízdékony polimer olyan polimer, melynek látható viszkozitása 1-5000 mPa.s, ha 20 °C-on 2 tömeg/térfogat%-ban vizes oldatban van feloldva.

37. A 36. igénypont szerinti szilárd diszperzió, ahol a vízdékony polimer olyan polimer, amelynek látható viszkozitása 1-700 mPa.s, ha 20 °C-on 2 tömeg/térfogat%-ban van vizes oldatban oldva.

38. A 37. igénypont szerinti szilárd diszperzió, ahol a vízdékony polimer egy olyan polimer, amelynek látható viszkozitása 1-100 mPa.s, 20 °C-on 2 tömeg/térfogat%-ban van vizes oldatban feloldva.

39. A 36-38. igénypontok bármelyike szerinti szilárd diszperzió, ahol a vízdékony polimer a következőkből van megválasztva: alkilcellulózok, hidroxicellulózok, hidroxialkil-alkilcellulózok, karboxi-alkilcellulózok, karboxi-alkilcellulózok alkáli-fémsói, karboxialkil-alkilcellulózok, karboxi-alkilcellulóz-észterek, keményítők, pektinek, kitin-származékok, di-, oligo- és poliszacharidok, alginsav vagy alkálifém- és ammóniumsói, karragenánok, galaktomannánok, tragantmészga, agar-agar, gumiarabikum, guargumi és xantángumi, poliakrilsavak és sói, polimetakrilsavak és sói, metakrilát-kopolimerek, polivinil-alkohol, polivinil-pirrolidon, polivinil-pirrolidon vinilacetáttal képezett kopolimerjei, polivinil-alkohol és polivinil-pirrolidín kombinációi, polialkilénoxidok, etilénoxid és propilénoxid kopolimerjei, ciklodextrinek.

40. A 39. igénypont szerinti szilárd diszperzió, ahol vízdékony polimer hidroxipropil-metilcellulóz.

41. A 33-40. igénypontok bármelyike szerinti szilárd diszperzió, amelynek formája szilárd oldat, amely (a)-t és (b)-t tartalmaz.

42. A 33-40. igénypontok bármelyike szerinti szilárd diszperzió, ahol a szilárd diszperzió olyan rendszer, amely tartalmaz olyan doméneket vagy kis régiókat, amelyekben amorf, mikrokristályos vagy kristályos (a) vagy amorf, mikrokristályos vagy kristályos (b) vagy mindkettő többé vagy kevésbé egyenletesen van diszpergálva (a) és (b) másik fázisában, vagy szilárd oldat, amely (a)-t és (b)-t tartalmaz.

43. Részecske, amely tartalmazza a 33-42. igénypontok bármelyike szerinti szilárd diszperziót.

44. A 43. igénypont szerinti részecske, ahol a részecske mérete kisebb, mint 600 μm .

45. A 44. igénypont szerinti részecske, ahol a részecske mérete kisebb, mint 400 μm .

46. A 45. igénypont szerinti részecske, ahol a részecske mérete kisebb, mint 125 μm .

47. Eljárás a 33-46. igénypontok bármelyike szerinti szilárd diszperzió előállítására, amely tartalmazza azokat a lépéseket, hogy az (a) és (b) komponenst feloldjuk egy megfelelő oldószerben, és a kapott oldatot egy permetező-szárító fúvókáján keresztül permetezzük, majd az oldószert a kapott cseppekből megnövelt hőmérséklettel lepároljuk.