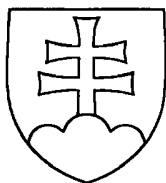


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(21) Číslo dokumentu:

967-2000

(22) Dátum podania prihlášky: 23.12.1998

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/068.889

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 24.12.1997

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US

(40) Dátum zverejnenia prihlášky 09.04.2001

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade
vylúčenej prihlášky.

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: PCT/US98/27424

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky
podľa PCT: WO 99/33793

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C 07D 319/06

C 07D 317/24

C 07D 493/04

C 07D 309/12

C 07D 307/20

C 07F 9/09

A 61K 31/335

A 61k 31/66

A 61K 31/70

(71) Prihlasovateľ: VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED, Cambridge, MA, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Hale Michael R., Bedford, MA, US;
Tung Roger D., Arlington, MA, US;
Baker Christopher T., Waltham, MA, US;
Spaltenstein Andrew, Raleigh, NC, US;
Furfine Eric Steven, Durham, NC, US;
Kaldor Istvan, Durham, NC, US;
Kazmierski Wieslaw Wiczyslaw, Raleigh, NC, US;

(74) Zástupca Čechvalová Dagmar, Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Deriváty sulfónamidov a farmaceutický prostriedok, ktorý ich obsahuje**

(57) Anotácia.
Opísané sú proliečivá z triedy sulfónamidov, ktoré sú inhibítormi aspartylproteázy. Nová trieda proliečiv, ktoré sú inhibítormi HIV aspartylproteázy a vyznačujú sa výhodnou rozpustnosťou vo vode, vysokou biologickou využiteľnosťou pri perorálnom podávaní a ľahkou *in vivo* generáciou aktívnej zložky, a farmaceutické kompozície obsahujúce tieto liečivá. Proliečivá a farmaceutické kompozície podľa vynálezu sú obzvlášť vhodné na zníženie zaťaženia pilulkami a zlepšenie celkového komfortu pacienta.

Deriváty sulfónamidov a farmaceutická kompozícia, ktorá ich obsahuje

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka proliečiv z triedy sulfónamidov, ktoré sú inhibítormi aspartylproteázy. V jednom uskutočnení sa predkladaný vynález týka novej triedy proliečiv inhibítorov HIV aspartylproteázy, ktoré sa vyznačujú výhodnou rozpustnosťou vo vode, vysokou biologickou využiteľnosťou pri perorálnom podávaní a umožňujú *in vivo* uvoľnenie aktívnej zložky. Predkladaný vynález sa ďalej týka aj farmaceutických kompozícií obsahujúcich tieto proliečivá. Proliečivá a farmaceutické kompozície podľa predkladaného vynálezu sú obzvlášť vhodné na zníženie zaťaženia pacienta množstvom liekov a zlepšenie celkového pohodlia pacienta. Predkladaný vynález sa týka aj spôsobu liečenia cicavcov týmito proliečivami a farmaceutickými kompozíciami.

Doterajší stav techniky

Inhibítory aspartylproteázy sa považujú za súčasné najúčinnšie lieky v boji proti infekcii HIV. Tieto inhibítory však s cieľom dosiahnuť dobrú účinnosť proti enzýmu vyžadujú určité fyzikálno-chemické vlastnosti. Jednou z týchto vlastností je vysoká hydrofóbnosť. Žiaľ táto vlastnosť vedie k veľmi zlej rozpustnosti vo vode a nízkej perorálnej biologickej dostupnosti.

Patent US 5,585,397 opisuje triedu sulfónamidových zlúčenín, ktoré sú inhibítormi enzýmu aspartylproteázy. Tieto zlúčeniny ilustrujú nevýhodu sprevádzajúcu farmaceutické prostriedky obsahujúce hydrofóbne inhibítory aspartylproteázy. Napríklad v patente US 5,585,397 sa uvádza ako inhibítor aspartylproteázy látka VX-478, čo je 4-amino-N-((2-syn,3S)-2-hydroxy-4-fenyl-2((S)-tetrahydrofuran-3-yl-oxykarbonylamino)-butyl-N-izobutylbenzénsulfónamid, ktorý má vo forme mezlátu pomerne nízku rozpustnosť vo vode. Zatiaľ čo je perorálna

biologická dostupnosť tohto inhibítora v „roztoku“ výborná, je dávka látky VX-478 veľmi obmedzená množstvom tekutiny prítomnej v konkrétnej kvapalnej dávkovacej forme, napríklad v kapsli z mäkkej želatíny. Vyššia rozpustnosť vo vode by zvýšila množstvo liečiva VX-478 v jednotkovej dávke.

V súčasnosti je horná hranica obsahu látky VX-478 v jednej kapsli 150 mg. V prípade terapeutickkej dávky 2400 mg/deň látky VX-478 to pre pacienta znamená prehltnúť 16 kapslí za deň. Toto veľké množstvo kapslí vedie pravdepodobne k tomu, že pacient zle spolupracuje a tak nedochádza k optimálnemu terapeutickému účinku liečiva. Veľké množstvo kapslí zároveň odrádza od zvýšenia množstva liečiva podávaného pacientom v jednom dni. Ďalšie nevýhody takého veľkého množstva kapslí a sprievodnej zlého celkového pohodlia pacientov vznikajú pri liečení detí trpiacich HIV.

Ďalej sú tieto prípravky „v roztoku“ (ako mezlátový prípravok) na hranici nasýtenosti VX-478. To je príčinou reálnej možnosti kryštalizácie liečiva z roztoku pri rôznych skladovacích a/alebo prepravných podmienkach. To vedie k strate časti biologickej dostupnosti VX-478.

Jednou cestou ako prekonať tieto problémy je vývoj štandardnej tuhej formy ako sú tablety, kapsule alebo suspenzie. Žiaľ tieto tuhé dávkovacie formy majú oveľa nižšiu perorálnu biologickú dostupnosť liečiva.

Preto existuje potreba zvýšiť množstvo liečiva v dávkovacej jednotke inhibítora aspartylproteázy. Táto zlepšená dávkovacia forma obmedzí množstvo kapslí a zlepší celkové pohodlie pacienta a poskytne aj možnosť zvýšiť množstvo liečiva podávaného pacientom za deň.

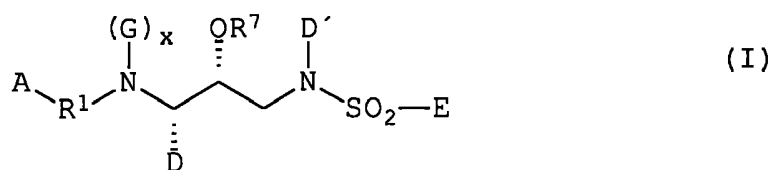
Podstata vynálezu

Predkladaný vynález poskytuje nové proliečivá z triedy sulfónamidových zlúčenín, ktoré sú inhibítormi aspartylproteázy,

najmä HIV aspartylproteázy. Tieto proliečivá sa vyznačujú vysokou rozpustnosťou, zvýšenou biologickou využiteľnosťou a sú ľahko metabolizovateľné *in vivo* na aktívne inhibítory. Predkladaný vynález poskytuje aj farmaceutické kompozície obsahujúce tieto proliečivá a spôsoby liečenia infekcie HIV u cicavcov, pri ktorom sa použijú tieto proliečivá a ich farmaceutické kompozície.

Tieto proliečivá sa môžu použiť samotné alebo v kombinácii s inými terapeutickými alebo profylaktickými činidlami, ako sú antivírusové činidlá, antibiotiká, imunomodulátory alebo vakcíny, na liečenie alebo profylaxiu vírusovej infekcie.

Hlavným predmetom podľa predkladaného vynálezu je poskytnúť nové proliečivá z triedy sulfónamidov, ktoré sú inhibítormi aspartylproteázy a najmä inhibítory HIV aspartylproteázy. Táto nová trieda je reprezentovaná všeobecným vzorcom I



kde

každá skupina R^1 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-$, skupina $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$, skupina $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-$ a skupina $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$;

každá skupina A je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvoria päťčlenné až sedemčlenné monocyklické heterocykly obsahujúce 1 až 3 endocyklické heteroatómy, ktoré môžu byť prípadne metylované v mieste pripojenia, prípadne kondenzované s benzo-skupinou, prípadne viazané prostredníctvom alkylového mostíka obsahujúceho 1 až 3 atómy uhlíka a prípadne kondenzované s päťčlenným až sedemčlenným monocyklickým heterocyklom obsahujúcim 1 až 2 endocyklické heteroatómy a kde sú nemetylované tetrahydrofuránové skupiny výslovne vylúčené;

každá skupina H_t je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka; cykloalkenylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov uhlíka; arylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka; alebo päťčlenná až sedemčlenná nasýtená alebo nenasýtená heterocyklická skupina obsahujúca jeden alebo viacero heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, skupina $N(R^2)$, atóm kyslíka, atóm síry a skupina $S(O)_n$; kde uvedená arylová skupina alebo uvedená heterocyklická skupina je prípadne kondenzovaná so skupinou Q ; a kde akýkoľvek člen uvedenej skupiny H_t je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)(R^2)$, skupina $-R^2-OH$, kyanoskupina, 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 $-S(O)_n-Q$, metyléndioxyskupina, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, halogén, trifluórmetylová skupina, nitroskupina, skupina Q , skupina $-O-Q$, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-R^7$, skupina $-N(R^2)(R^7)$ alebo skupina $-N(R^7)_2$;

každá skupina Q je nezávisle vybraná z trojčlenných až sedemčlenných nasýtených, čiastočne nasýtených alebo nenasýtených karbocyklických kruhových systémov; alebo päťčlenných až sedemčlenných nasýtených, čiastočne nasýtených alebo nenasýtených heterocyklických kruhových systémov obsahujúcich jeden alebo viacero heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka, atóm síry, skupina $-S(O)_n-$ alebo skupina $-N(R^2)-$; kde skupina Q je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-R^2-OH$, kyanoskupina, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, atóm halogénu alebo trifluórmetylová skupina;

každá skupina R^2 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka prípadne substituovaná skupinou $-Q$;

každé x je nezávisle 0 alebo 1;

každá skupina R^3 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-Ht$, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, kde akákoľvek zo skupín R^3 , okrem atómu vodíka, môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NH-R^2$, skupina $-S(O)_n$, skupina $-N(R^2)(R^2)$, skupina $-Ht$, kyanoskupina, skupina $-SR^2$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-NR^2-C(O)-R^2$;

každé n je nezávisle 1 alebo 2;

G , ak je prítomné, je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina R^7 alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alebo ak je G alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, G a R^7 sú na seba viazané buď priamo alebo cez mostík obsahujúci 1 až 3 atómy uhlíka, pričom vznikne heterocyklický kruh; alebo

ak G nie je prítomné (t. j. keď x v $(G)_x$ je 0), atóm dusíka, na ktorý sa viaže G , sa viaže priamo na skupinu R^7 na $-OR^7$.

každá skupina D a D' je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-Q$; alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$, skupina $-S-Q$ a skupina $-Q$; alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ a skupina $-Q$; cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná alebo kondenzovaná so skupinou $-Q$; a cykloalkenylová skupina obsahujúca 5 až 6 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná alebo kondenzovaná so skupinou $-R^6$;

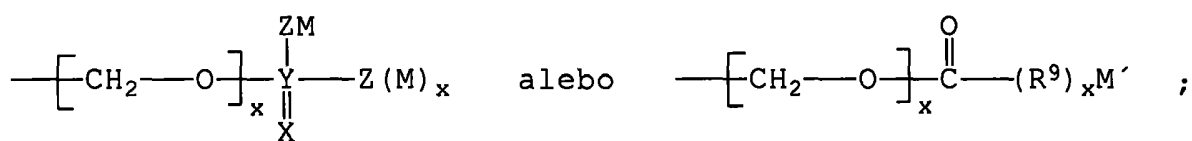
každá skupina E je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -Ht; skupina -O-Ht; skupina -Ht-Ht; skupina -OR³; skupina -N(R²)(R³); alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina -R⁴ a skupina -Ht; a alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina -R⁴ a skupina -Ht; nasýtená karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina -R⁴ alebo skupina -Ht; alebo nenasýtená karbocyklická skupina obsahujúca 5 až 6 atómov uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina -R⁴ alebo skupina -Ht;

každá skupina R⁴ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina -OR², skupina -C(O)-NHR², skupina -S(O)₂-NHR², atóm halogénu, skupina -NR²-C(O)R² a kyanoskupina;

každá skupina R⁵ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka prípadne substituovaná arylovou skupinou;

každá skupina R⁶ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí arylová skupina, karbocyklická skupina a heterocyklická skupina, kde uvedená arylová skupina, karbocyklická skupina a heterocyklická skupina môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina -OR⁵, skupina -R⁵, skupina -N(R⁵)(R⁵), skupina -N(R⁵)-C(O)-R⁵, skupina -R⁵-OH, kyanoskupina, skupina -CO₂R⁵, skupina -C(O)-N(R⁵)(R⁵), atóm halogénu a trifluórmetylová skupina;

každá skupina R⁷ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí



kde M je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm lítia, atóm sodíka, atóm draslíka, atóm horčíka, atóm vápnika, atóm bárya, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)_4$, alkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 12 atómov uhlíka, skupina $-\text{R}^6$; kde 1 až 4 metylénové skupiny alkylovej alebo alkenylovej skupiny, iné než metylénová skupina, ktorá je viazaná na Z, sú prípadne nahradené heteroatómovou skupinou vybranou zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina $-\text{S}(\text{O})-$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-$ alebo skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-$; a kde akýkoľvek atóm vodíka v uvedenej alkylovej skupine, alkenylovej skupine alebo skupine $-\text{R}^6$ je prípadne nahradený substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)_3$, skupina $-\text{R}^2-\text{OH}$, kyanoskupina, skupina $-\text{CO}_2\text{R}^2$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, skupina $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^2$, skupina $-\text{OCF}_3$, skupina $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^6$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^2$, atóm halogénu, trifluórmetyllová skupina alebo nitroskupina;

M' je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 12 atómov uhlíka, skupina $-\text{R}^6$; kde 1 až 4 skupiny $-\text{CH}_2$ alkylovej alebo alkenylovej skupiny sú prípadne nahradené heteroatómom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina $-\text{S}(\text{O})-$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-$ alebo skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-$; a kde akýkoľvek atóm vodíka v uvedenej alkylovej skupine, alkenylovej skupine alebo skupine $-\text{R}^6$ je prípadne nahradený substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)_3$, skupina $-\text{R}^2-\text{OH}$, kyanoskupina, skupina $-\text{CO}_2\text{R}^2$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, skupina $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^2$, skupina $-\text{OCF}_3$, skupina $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^6$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^2$, atóm halogénu,

trifluórmetylová skupina alebo nitroskupina;

Z je atóm kyslíka, atóm síry, skupina $-N(R^2)_2$, alebo, ak M nie je prítomné, atóm vodíka;

Y je atóm fosforu alebo atóm síry;

X je atóm kyslíka alebo atóm síry;

R^9 je skupina $-C(R^2)_2-$, atóm kyslíka alebo skupina $-N(R^2)-$; a kde, ak Y je atóm síry, Z nie je atóm síry; a

R^6 je päťčlenný až šesťčlenný nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo nenasýtený karbocyklický alebo heterocyklický kruhový systém alebo osemčlenný až desaťčlenný nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo nenasýtený bicyklický systém; kde akýkoľvek uvedený heterocyklický systém obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, atóm dusíka, skupina $-S(O)_n-$ alebo skupina $-N(R^2)-$; a kde akýkoľvek uvedený kruhový systém prípadne obsahuje 1 až 4 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, $-O-$ alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, $-O-C(O)-$ alkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka.

Predmetom podľa predkladaného vynálezu je aj poskytnúť farmaceutické kompozície obsahujúce sulfónamidy všeobecného vzorca I a spôsoby ich použitia ako inhibítorov HIV aspartyl-proteázy.

Podrobný opis vynálezu

Aby sa mohol predkladaný vynález úplne pochopiť, nasleduje podrobný opis. V opise sa používajú nasledovné skratky:

Označenie	Činidlo alebo fragment
Ac	acetylová skupina
Me	metylová skupina
Et	etylová skupina

Bn	benzylová skupina
Trityl	trifenylmetylová skupina
Asn	<i>D</i> - alebo <i>L</i> -asparagín
Ile	<i>D</i> - alebo <i>L</i> -izoleucín
Phe	<i>D</i> - alebo <i>L</i> -fenylalanín
Val	<i>D</i> - alebo <i>L</i> -valín
Boc	terc-butoxykarbonylová skupina
Cbz	benzyloxykarbonylová skupina (karbobenzyloxy- skupina)
Fmoc	9-fluorenylmetoxykarbonylová skupina
DCC	dicyklohexylkarbodiimid
DIC	diizopropylkarbodiimid
EDC	hydrochlorid 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etyl- karbodiimidu
HOBT	1-hydroxybenzotriazol
HOSu	1-hydroxysukcínimid
TFA	kyselina trifluóroctová
DIEA	diizopropyletylamín
DBU	1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-én
EtOAc	etylacetát
<i>t</i> -Bu	terc-butylová skupina
<i>i</i> -Bu	izobutylová skupina
DMF	dimetylformamid
THP	tetrahydropyrán
THF	tetrahydrofurán
TMSCl	chlórtrimetylsilán
DMSO	dimetylsulfoxid

Používajú sa nasledovné termíny:

Ak sa vyslovene neuvádza inak, termíny „-SO₂-“ a „-S(O)₂-“ znamenajú podľa predkladaného vynálezu sulfón alebo deriváty sulfónu (t. j. obe pripojené skupiny sú viazané na atóm síry) a nie ester sulfinátu.

Termín „skelet“ znamená štruktúrne znázornenie zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu tak, ako sa uvádza na obrázkoch podľa vynálezu.

Pre zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich medziprodukty je stereochémia skupiny $-OR^7$ definovaná vzhľadom na D na susednom atóme uhlíka, ak je molekula znázornená pomocou predĺženého cikcak zobrazenia (tak ako je znázornené pre zlúčeniny všeobecného vzorca X, XI, XII, XIII, XX, XXI a XXII). Ak obe skupiny $-OR^7$ a D ležia na jednej strane roviny definovanej predĺženým skeletom zlúčeniny, stereochémia atómu uhlíka nesúceho skupinu $-OR^7$ bude označovaná ako „syn“. Ak ležia skupiny $-OR^7$ a D na opačných stranách tejto roviny, bude stereochémia atómu uhlíka nesúceho skupinu $-OR^7$ označovaná ako „anti“.

Podľa predkladaného vynálezu znamená termín „alkylová skupina“, samotný alebo v kombinácii s iným termínom, priamy alebo rozvetvený nasýtený alifatický uhľovodíkový reťazec obsahujúci špecifický počet atómov uhlíka alebo, ak sa počet, výhodne 1 až 10, a výhodnejšie 1 až 5 atómov uhlíka. Príkladmi alkylovej skupiny sú metylová skupina, etylová skupina, *n*-propylová skupina, izopropylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, pentylová skupina, izoamylová skupina, *n*-hexylová skupina a podobne, vynález sa však neobmedzuje iba na tieto príklady.

Termín „alkenylová skupina“, samotný alebo v kombinácii s iným termínom, znamená priamy alebo rozvetvený mono- alebo polynenasýtený alifatický uhľovodíkový reťazec obsahujúci špecifický počet atómov uhlíka alebo, ak sa neuvádza počet atómov uhlíka, výhodne 2 až 10, a výhodnejšie 2 až 6 atómov uhlíka. Príklady alkenylovej skupiny zahŕňajú etenylovú skupinu, *E*- a *Z*-propenylovú skupinu, izopropenylovú skupinu, *E*- a *Z*-buteenylovú skupinu, *E*- a *Z*-izobutenylovú skupinu, *E*- a *Z*-pentyenylovú skupinu, *E*- a *Z*-hexenylovú skupinu, *E,E*-, *E,Z*-, *Z,E*- a *Z,Z*-hexadienylovú skupinu a podobne, vynález sa však neobmedzuje iba na tieto príklady.

Termín „arylová skupina“ samotný alebo v kombinácii s iným termínom, znamená karbocyklickú aromatickú skupinu (ako je fenylová skupina alebo naftylová skupina) obsahujúcu špecifický počet atómov uhlíka, výhodne 6 až 14 atómov uhlíka a výhodnejšie

6 až 10 atómov uhlíka. Medzi príklady arylových skupín patria fenylová skupina, naftylová skupina, indenylová skupina, indanylová skupina, azulenylová skupina, fluorenylová skupina, antracenylová skupina a podobne, vynález sa však neobmedzuje iba na tieto príklady.

Termín „cykloalkylová skupina“ samotný alebo v kombinácii s iným termínom, znamená cyklický uhľovodíkový zvyšok obsahujúci špecifický počet atómov uhlíka, výhodne 3 až 7 atómov uhlíka. Príkladmi cykloalkylových skupín sú cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina a podobne, vynález sa však neobmedzuje iba na tieto príklady.

Termín „cykloalkenylová skupina“ samotný alebo v kombinácii s iným termínom, znamená cyklický uhľovodíkový zvyšok obsahujúci špecifický počet atómov uhlíka s najmenej jednou endocyklickou dvojitou väzbou uhlík-uhlík. Ak nie je počet atómov uhlíka špecifikovaný, obsahuje cykloalkenylová skupina výhodne 5 až 7 atómov uhlíka. Príkladmi cykloalkenylových skupín sú cyklopentenyllová skupina, cyklohexenyllová skupina, cyklopentadienyllová skupina a podobne, vynález sa však neobmedzuje iba na tieto príklady.

Termín „THF“ znamená tetrahydrofuránový kruh viazaný na ktorýkoľvek kruhový atóm uhlíka, pričom vznikne stabilná štruktúra.

Termín „karbocyklus“ znamená stabilný nearomatický trojčlenný až osemčlenný uhlikatý kruh, ktorý môže byť nasýtený, mononenasýtený alebo polynenasýtený. Karbocyklus môže byť pripojený na akomkoľvek endocyklickom atóme uhlíka, ak vzniká stabilná štruktúra. Výhodné karbocykly obsahujú 5 až 6 atómov uhlíka.

Termín „heterocyklus“, ak sa neuvádza inak, znamená trojčlenný až sedemčlenný monocyklický heterocyklický kruh alebo osemčlenný až jedenásťčlenný bicyklický heterocyklický kruh, ktorý je nasýtený alebo nenasýtený a ktorý môže byť

prípadne kondenzovaný s benzoskupinou, ak je monocyklický. Každý heterocyklus obsahuje jeden alebo viacero atómov uhlíka a jeden až štyri heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry. Podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú termíny „dusíkový a sírový heteroatóm“ akúkoľvek oxidačnú formu dusíka a síry a kvarternizovanú formu akéhokoľvek bázičného atómu dusíka. Ďalej môže byť akýkoľvek kruhový atóm dusíka prípadne substituovaný substituentom $-R^2$ tak, ako sa definuje pre zlúčeninu všeobecného vzorca I. Heterocyklus môže byť viazaný na akomkoľvek endocyklickom atóme uhlíka alebo heteroatóme, ak dôjde k vzniku stabilnej štruktúry. Výhodné heterocykly zahŕňajú päťčlenné až sedemčlenné monocyklické heterocykly a osemčlenné až desaťčlenné bicyklické heterocykly. Výhodnými heterocyklami sú napríklad benzimidazolylová skupina, imidazolylová skupina, imidazolinyllová skupina, imidazolidinyllová skupina, chinolylová skupina, izochinolylová skupina, indolylová skupina, indazolylová skupina, indazolinyllová skupina, perhydropyridazinylová skupina, pyridazinylová skupina, pyridylová skupina, pyrolylová skupina, pyrolinyllová skupina, pyrolidinyllová skupina, pyrazolylová skupina, pyrazinylová skupina, chinoxalinylová skupina, piperidylová skupina, pyranylová skupina, pyrazolinyllová skupina, piperazinylová skupina, pyrimidinyllová skupina, pyridazinylová skupina, morfolinyllová skupina, tiamorfolinyllová skupina, furylová skupina, tienyllová skupina, triazolylová skupina, tiazolylová skupina, β -karbolinyllová skupina, tetrazolylová skupina, tiazolidinyllová skupina, benzofuranylová skupina, tiamorfolinylsulfónová skupina, oxazolylová skupina, benzoxazolylová skupina, oxopiperidylová skupina, oxopyrolidinyllová skupina, oxoazepinyllová skupina, azepinyllová skupina, izoxazolylová skupina, izotiazolylová skupina, furazanylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina, tiazolylová skupina, tiadiazolylová skupina, dioxolylová skupina, dioxinyllová skupina, oxatiolylová skupina, benzodioxolylová skupina, ditiolylová skupina, tetrahydrotienyllová skupina a sulfolanylová skupina.

Termín „atóm halogénu“ znamená zvyšok fluóru, chlóru, brómu

alebo jódu.

Termín „mostík“ znamená štruktúrnu jednotku, prostredníctvom ktorej sú spojené dve ďalšie skupiny. Napríklad „alkylový mostík obsahujúci 1 až 3 atómy uhlíka“ jednotku obsahujúcu 1 až 3 atómy uhlíka, ktorá spája ďalšie dve skupiny.

Termín „oxygenovaný heterocyklus“ a „heterocyklus obsahujúci endocyklický atóm kyslíka“ sa používajú zameniteľným spôsobom a znamenajú monocyklický alebo bicyklický heterocyklus obsahujúci špecifický počet endocyklických atómov kyslíka. Výhodne takéto oxygenované heterocykly obsahujú iba endocyklické kyslíkové heteroatómy. Príkladmi oxygenovaných heterocyklov sú dioxanylová skupina, dioxolanylová skupina, tetrahydrofuranylová skupina, tetrahydrofurodihydrofuranylová skupina, tetrahydropyranylová skupina, tetrahydropyranodihydrofuranylová skupina, dihydropyranylová skupina, tetrahydrofurofuranylová skupina a tetrahydropyranofuranylová skupina, vynález sa však neobmedzuje iba na tieto príklady.

Termíny „HIV proteáza“ a „HIV aspartylproteáza“ sa používajú zameniteľne a znamenajú aspartylproteázu kódovanú ľudským imunodeficientným vírusom typu 1 alebo 2. Vo výhodnom uskutočnení podľa predkladaného vynálezu znamenajú tieto termíny aspartylproteázu ľudského imunodeficientného vírusu typu 1.

Termín „antivírusové činidlo“ alebo „antiretrovírusové činidlo“ znamenajú zlúčeninu alebo liečivo, ktoré má inhibičnú aktivitu voči vírusom. Tieto činidlá zahŕňajú inhibítory reverznej transkriptázy (vrátane nukleozidových a nenukleozidových analógov) a inhibítory proteázy. Výhodne je inhibítor proteázy inhibítor HIV proteázy.

Príklady nukleozidových analógov inhibítorov reverznej transkriptázy zahŕňajú zidovudín (AZT), dideoxycytidín (ddC), didanozín (ddI), stavudín (d4T), 3TC, 935U83, 1592U89 a 524W91, vynález sa však neobmedzuje iba na tieto príklady. Príklady nenukleozidových analógov inhibítorov reverznej transkriptázy zahŕňajú delaviridín (U90) a nevirapín, vynález sa však

neobmedzuje iba na tieto príklady. Príklady inhibítorov HIV proteázy zahŕňajú saquinavír (Ro 318959), L-735,524, ABT 538 (A80538), AG 1343, XM 412, XM 450, BMS 186318 a CPG 53,437, vynález sa však neobmedzuje iba na tieto príklady.

Termín „farmaceuticky účinné množstvo“ znamená množstvo účinné pri liečení HIV infekcie u pacientov buď pomocou monoterapie alebo kombinovanej terapie s ďalšími činidlami. Termín „liečenie“ znamená podľa predkladaného vynálezu úľavu od symptómov príslušného ochorenia pacienta alebo zlepšenie pri zistiteľnom meraní súvisiacom s príslušnou chorobou. Špecificky v súvislosti s HIV vedie použitie účinného množstva zlúčenín alebo kompozícií podľa predkladaného vynálezu k zlepšeniu merateľných parametrov súvisiacich s HIV. Medzi takéto merateľné parametre patrí zníženie obsahu vírusu v plazme alebo inom definovanom tkanive, čo sa meria napríklad pomocou RT-PCR alebo DNA-PCR s rozvetveným reťazcom alebo pomocou merania s kultivovateľnými vírusmi, hladiny 2-mikroglobulínu alebo p24, počet CD4+ buniek alebo pomer CD4+/CD8+ buniek alebo funkčné znaky, medzi ktoré patrí zlepšenie kvality života alebo schopnosť vykonávať normálne funkcie alebo zníženie efektov súvisiacich s imunosupresiou, vynález sa však neobmedzuje iba na tieto príklady. Termín „profylakticky účinné množstvo“ znamená množstvo účinné pri prevencii HIV nákazy u pacienta. Podľa predkladaného vynálezu znamená termín „pacient“ cicavca, vrátane človeka.

Termín „farmaceuticky prijateľný nosič alebo adjuvans“ znamená nosič alebo adjuvans, ktorý sa môže podávať pacientovi spoločne so zlúčeninou podľa predkladaného vynálezu a ktorý nepoškodzuje jej farmakologickú aktivitu a je netoxický, keď sa podáva v dávke dostatočnej na doručenie terapeutického množstva antiretrovírusového činidla.

Termín „miesto pripojenia“ znamená atóm, prostredníctvom ktorého sa skupina pripája k špecifickej štruktúre. Ak môže byť miesto pripojenia prípadne metylované, je miestom pripojenia atóm uhlíka, prostredníctvom ktorého je skupina pripojená k

špecifickej štruktúre.

Termíny „substituovaný“, ak je vyjadrený alebo zahrnutý, či už ho predchádza termín „prípadne“ alebo nie, znamená náhradu jedného alebo viacerých atómov vodíka v danej štruktúre zvyškom uvedeného substituenta. Ak môže byť v danej štruktúre substituovaná viac než jedna poloha substituentom vybraným z uvedenej skupiny, môžu byť v každej polohe substituenty buď rovnaké alebo rôzne. Typicky, ak môže byť štruktúra prípadne substituovaná, sú výhodné 0 až 3 substituenty a najvýhodnejší je 0 až 1 substituent. Najvýhodnejšími substituentmi sú tie, ktoré zvyšujú inhibičnú aktivitu voči proteáze alebo intracelulárnu antivírusovú aktivitu v permisívnych bunkách cicavcov alebo imortalizovaných bunkových kmeňoch, alebo ktoré zvyšujú doručiteľnosť pomocou zvýšenia rozpúšťacích charakteristík alebo zlepšujú farmakokinetický alebo farmakodynamický profil v porovnaní s nesubstituovanými zlúčeninami. Medzi ďalšie najvýhodnejšie substituenty patria tie, ktoré sa používajú v zlúčeninách uvedených v tabuľke 1.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín podľa predkladaného vynálezu zahŕňajú soli, ktoré sú odvodené od farmaceuticky prijateľných anorganických a organických kyselín a báz.

Príklady vhodných kyselín zahŕňajú kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu bromovodíkovú, kyselinu sírovú, kyselinu dusičnú, kyselinu chloristú, kyselinu fumarovú, kyselinu maleínovú, kyselinu fosforečnú, kyselinu glykolovú, kyselinu mliečnu, kyselinu salicylovú, kyselinu jantárovú, kyselinu *p*-toluénsulfónovú, kyselinu vínnu, kyselinu octovú, kyselinu citrónovú, kyselinu metánsulfónovú, kyselinu etánsulfónovú, kyselinu mravčiu, kyselinu benzoovú, kyselinu malónovú, kyselinu naftalén-2-sulfónovú a kyselinu benzénsulfónovú. Medzi výhodné kyseliny patrí kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina metánsulfónová a kyselina etánsulfónová. Najvýhodnejšia je metánsulfónová kyselina. Ďalšie kyseliny, ako je kyselina šťaveľová, aj keď nie sú samotné farmaceuticky prijateľné, sa môžu použiť pri príprave solí využiteľných ako medziprodukty pri získavaní zlúčenín podľa

predkladaného vynálezu a ich farmaceuticky prijateľných kyslých adičných solí.

Soli odvodené od príslušných báz zahŕňajú soli alkalických kovov (napríklad sodíka), soli kovov alkalických zemín (napríklad horčíka), amóniové soli a tetraalkylamóniové soli obsahujúce v každej alkylovej skupine 1 až 4 atómy uhlíka.

Termín „tiokarbamáty“ znamená zlúčeniny obsahujúce funkčnú skupinu $-N-SO_2-O-$.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu obsahujú jeden alebo viacero asymetrických atómov uhlíka a vyskytujú sa teda ako racemáty a racemické zmesi, jednotlivé enantioméry, diastereo-merne zmesi a jednotlivé diastereoizoméry. Všetky takéto formy týchto zlúčenín sú výslovne zahrnuté do predkladaného vynálezu. Každý stereogénny atóm uhlíka môže mať *R* alebo *S* konfiguráciu. Aj explicitne uvedená hydroxylová skupina je výhodná, keď je v polohe *syn* vzhľadom na *D* v predĺženej cikcak konformácii medzi atómami dusíka zobrazenými v zlúčenine všeobecného vzorca I.

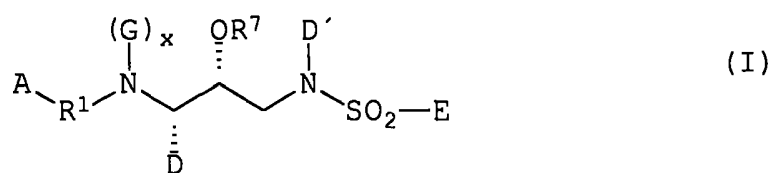
Medzi kombinácie substituentov a zámény zahrnuté podľa predkladaného vynálezu patria iba tie, ktoré vedú k vzniku stabilných zlúčenín. Termín „stabilné“ podľa predkladaného vynálezu znamená zlúčeniny, ktoré majú stabilitu dostatočnú na to, aby umožnila výrobu, a ktoré udržiavajú integritu zlúčenín počas dostatočne dlhého času, ktorý je vhodný na účely podľa vynálezu (napríklad na terapeutické alebo profylaktické podávanie cicavcom alebo na použitie pri afinitnej chromatografii). Typicky sú tieto zlúčeniny stabilné pri teplote 40 °C alebo nižšej v neprítomnosti vlhkosti alebo ďalších chemicky reaktívnych podmienok najmenej jeden týždeň.

Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa môžu použiť vo forme solí odvodených od anorganických kyselín alebo organických kyselín. Medzi tieto kyslé soli patria napríklad nasledovné soli: acetát, adipát, alginát, aspartát, benzoát, benzénsulfonát, hydrogensulfát, butyrát, citrát, gáfrát, gáforsulfonát, cyklopentánpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, etánsulfonát,

fumarát, glukohexanoát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyetánsulfonát, laktát, maleát, metánsulfonát, 2-naftalénsulfonát, nikotínát, oxalát, pamoát, pektínát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartarát, tiokyanát, tozylát a undekanoát.

Predkladaný vynález predpokladá aj kvarternizáciu všetkých skupín obsahujúcich bázičný atóm dusíka v zlúčeninách podľa predkladaného vynálezu. Bázičný atóm dusíka sa môže kvarternizovať akýmkoľvek činidlami, ktoré sú na tento účel odborníkom pracujúcim v tejto oblasti známe, vrátane napríklad nižších alkylhalogenidov, ako sú metyl-, etyl-, propyl- a butylchloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfátov, ako sú dimetyl-, dietylné, dibutyl- a diamylsulfáty; halogenidov s dlhým reťazcom, ako sú decyl-, lauryl-, myristyl- a steraylchloridy, bromidy a jodidy; a arylalkylhalogenidov, ako sú benzyl- a fenetylbromidy. Pomocou takejto kvarternizácie sa môžu získať produkty, ktoré sú rozpustné alebo dispergovateľné vo vode alebo v oleji.

Novými sulfónamidmi podľa predkladaného vynálezu sú tie, ktoré majú všeobecný vzorec I



kde

každá skupina R^1 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-$, skupina $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$, skupina $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-$ a skupina $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$;

každá skupina A je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvoria päťčlenné až sedemčlenné monocyklické heterocykly obsahujúce 1 až 3 endocyklické heteroatómy, ktoré môžu byť prípadne metylované v mieste pripojenia, prípadne kondenzované s benzoskupinou,

prípadne viazané prostredníctvom alkylového mostíka obsahujúceho 1 až 3 atómy uhlíka a prípadne kondenzované s päťčlenným až sedemčlenným monocyklickým heterocyklom obsahujúcim 1 až 2 endocyklické heteroatómy a kde sú nemetylované tetrahydrofuránové skupiny výslovne vylúčené;

každá skupina Ht je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka; cykloalkenylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov uhlíka; arylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka; alebo päťčlenná až sedemčlenná nasýtená alebo nenasýtená heterocyklická skupina obsahujúca jeden alebo viacero heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, skupina $-N(R^2)-$, atóm kyslíka, atóm síry a skupina $-S(O)_n-$; kde uvedená arylová skupina alebo uvedená heterocyklická skupina je prípadne kondenzovaná k skupine Q; a kde akýkoľvek člen uvedenej skupiny Ht je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentmi nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)(R^2)$, skupina $-R^2-OH$, kyanoskupina, 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 $-S(O)_n-Q$, metyléndioxyskupina, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, nitroskupina, skupina $-Q$, skupina $-O-Q$, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-R^7$, skupina $-N(R^2)(R^7)$ alebo skupina $-N(R^7)_2$;

každá skupina Q je nezávisle vybraná z trojčlenných až sedemčlenných nasýtených, čiastočne nasýtených alebo nenasýtených karbocyklických kruhových systémov; alebo päťčlenných až sedemčlenných nasýtených, čiastočne nasýtených alebo nenasýtených heterocyklických kruhových systémov obsahujúcich jeden alebo viacero heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka, atóm síry, skupina $-S(O)_n-$ alebo skupina $-N(R^2)-$; kde skupina Q je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-R^2-OH$, kyanoskupina, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, atóm halogénu alebo trifluórmetylová

skupina;

každá skupina R^2 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka prípadne substituovaná skupinou $-Q$;

každé x je nezávisle 0 alebo 1;

každá skupina R^3 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-Ht$, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, kde akákoľvek zo skupín R^3 , okrem atómu vodíka, môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NH-R^2$, skupina $-S(O)_n$, skupina $-N(R^2)(R^2)$, skupina $-Ht$, kyanoskupina, skupina $-SR^2$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-NR^2-C(O)-R^2$;

každé n je nezávisle 1 alebo 2;

G , ak je prítomné, je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-R^7$ alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alebo ak je G alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, G a R^7 sú na seba viazané buď priamo alebo mostík obsahujúci 1 až 3 atómy uhlíka, pričom vznikne heterocyklický kruh; alebo

ak G nie je prítomné (t. j. keď x v $(G)_x$ je 0), atóm dusíka, na ktorý sa viaže G , sa viaže priamo na skupinu R^7 na $-OR^7$.

každá skupina D a D' je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-Q$; alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$, skupina $-S-Q$ a skupina $-Q$; alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ a skupina $-Q$;

cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná alebo kondenzovaná so skupinou $-Q$; a cykloalkenylová skupina obsahujúca 5 až 6 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná alebo kondenzovaná so skupinou $-R^6$;

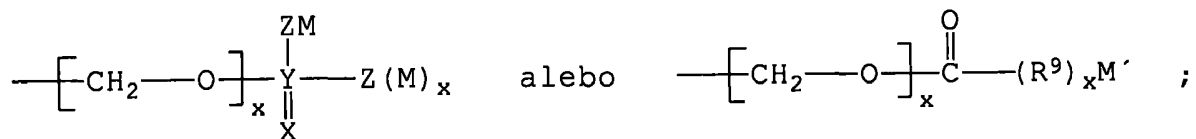
každá skupina E je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-Ht$; skupina $-O-Ht$; skupina $-Ht-Ht$; skupina $-OR^3$; skupina $-NR^2R^3$; alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-R^4$ a skupina $-Ht$; a alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-R^4$ a skupina $-Ht$; nasýtená karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-R^4$ alebo skupina $-Ht$; alebo nenasýtená karbocyklická skupina obsahujúca 5 až 6 atómov uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-R^4$ alebo skupina $-Ht$;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NHR^2$, skupina $-S(O)_2-NHR^2$, atóm halogénu, skupina $-NR^2-C(O)R^2$ a kyanoskupina;

každá skupina R^5 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka prípadne substituovaná arylovou skupinou;

každá skupina R^6 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí arylová skupina, karbocyklická skupina a heterocyklická skupina, kde uvedená arylová skupina, karbocyklická skupina a heterocyklická skupina môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-OR^5$, skupina $-R^5$, skupina $-N(R^5)(R^5)$, skupina $-N(R^5)-C(O)-R^5$, skupina $-R^5-OH$, kyanoskupina, skupina $-CO_2R^5$, skupina $-C(O)-N(R^5)(R^5)$, atóm halogénu a trifluórmetyllová skupina;

každá skupina R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí



kde každé M je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm lítia, atóm sodíka, atóm draslíka, atóm horčíka, atóm vápnika, atóm bárya, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)_4$, alkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 12 atómov uhlíka, skupina $-\text{R}^6$; kde 1 až 4 metylénové skupiny alkylovej alebo alkenylovej skupiny, iné než metylénová skupina, ktorá je viazaná na Z, sú prípadne nahradené heteroatómom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina $-\text{S}(\text{O})-$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-$ alebo skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-$; a kde akýkoľvek atóm vodíka v uvedenej alkylovej skupine, alkenylovej skupine alebo skupine $-\text{R}^6$ je prípadne nahradený substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)_3$, skupina $-\text{R}^2-\text{OH}$, kyanoskupina, skupina $-\text{CO}_2\text{R}^2$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, skupina $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^2$, skupina $-\text{OCF}_3$, skupina $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^6$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^2$, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina alebo nitroskupina;

M' je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 12 atómov uhlíka, skupina $-\text{R}^6$; kde 1 až 4 metylénové skupiny alkylovej alebo alkenylovej skupiny sú prípadne nahradené heteroatómom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina $-\text{S}(\text{O})-$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-$ alebo skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-$; a kde akýkoľvek atóm vodíka v uvedenej alkylovej skupine, alkenylovej skupine alebo skupine $-\text{R}^6$ je prípadne nahradený substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-\text{OR}^2$, skupina $-\text{R}^2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)_3$, skupina $-\text{R}^2-\text{OH}$, kyanoskupina, skupina $-\text{CO}_2\text{R}^2$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^2)_2$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, skupina $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^2$,

skupina $-\text{OCF}_3$, skupina $-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^6$, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^2$, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina alebo nitroskupina;

Z je atóm kyslíka, atóm síry, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)_2$, alebo, ak M nie je prítomné, atóm vodíka;

Y je atóm fosforu alebo atóm síry;

X je atóm kyslíka alebo atóm síry;

R^9 je skupina $-\text{C}(\text{R}^2)_2-$, atóm kyslíka alebo skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-$; a kde, ak Y je atóm síry, Z nie je atóm síry; a

R^6 je päťčlenný až šesťčlenný nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo nenasýtený karbocyklický alebo heterocyklický kruhový systém alebo osemčlenný až desaťčlenný nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo nenasýtený bicyklický systém; kde akýkoľvek uvedený heterocyklický systém obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, atóm dusíka, skupina $-\text{S}(\text{O})_n-$ alebo skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-$; a kde akýkoľvek uvedený kruhový systém prípadne obsahuje 1 až 4 substituenty nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, $-\text{O}$ -alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})$ -alkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka.

Výhodné zlúčeniny všeobecného vzorca I majú nasledovné definície jedného alebo viacerých ďalej uvedených substituentov:

každá skupina R^1 je skupina $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$;

každá skupina A je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvoria päťčlenné až šesťčlenné monocyklické heterocykly obsahujúce 1 až 2 endocyklické atómy kyslíka, ktoré môžu byť prípadne metylované v mieste pripojenia, prípadne viazané prostredníctvom alkylového mostíka obsahujúceho 1 až 3 atómy uhlíka a prípadne kondenzované s päťčlenným až šesťčlenným monocyklickým heterocyklom obsahujúcim 1 až 2 endocyklické atómy kyslíka a výhodnejšie je A vybrané zo skupiny, ktorú tvorí dioxanylová skupina (výhodne 1,3-dioxa-

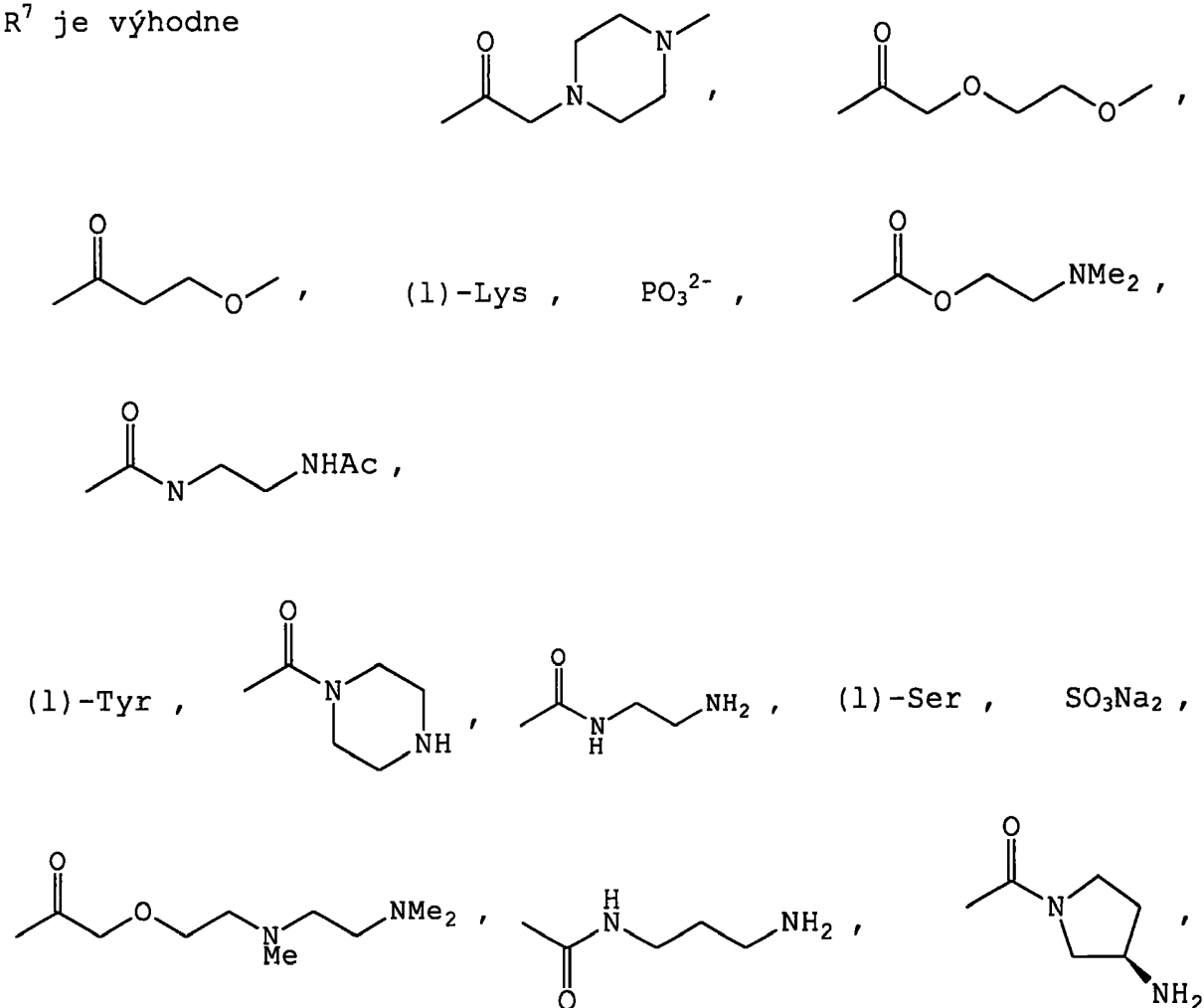
nylová skupina), dioxolanylová skupina, dioxolanylmetylová skupina, 3-metyltetrahydrofuranlylová skupina, tetrahydrofurofuranlylová skupina, tetrahydrofurodihydrofuranlylová skupina, tetrahydropyranofuranlylová skupina, tetrahydropyranodihydrofuranlylová skupina, pyranlylová skupina, dihydropyranlylová skupina a tetrahydropyranlylová skupina. Najvýhodnejšie je A 1,3-dioxanylová skupina pripojená v polohe 5;

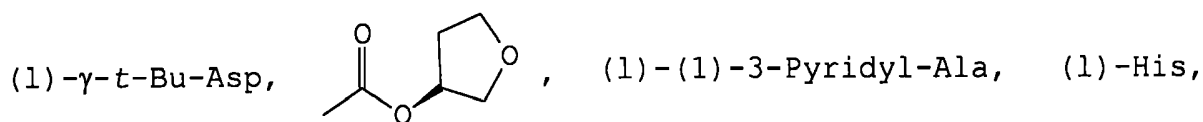
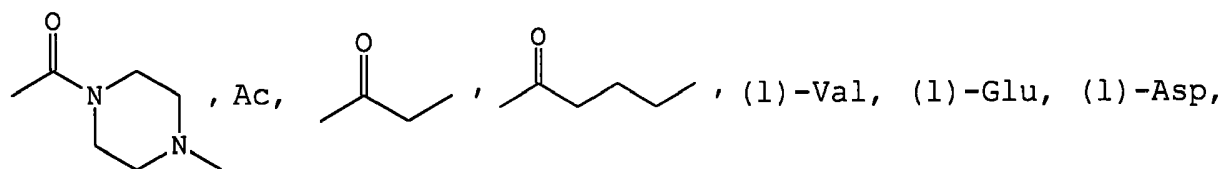
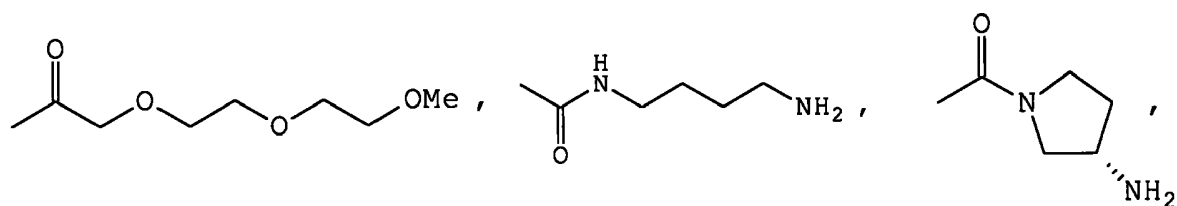
každá skupina D je alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami -Ht, výhodnejšie je D alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou skupinou vybranou zo skupiny, ktorú tvorí arylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka a cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, ešte výhodnejšie je D vybrané zo skupiny, ktorú tvorí benzylová skupina, izobutylová skupina, cyklopentylmetylová skupina a cyklohexylmetylová skupina, a najvýhodnejšie je D benzylová skupina alebo izobutylová skupina;

každá skupina D' je vybraná zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka prípadne substituovaná skupinou $-R^6$ (kde každá skupina $-R^6$ je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí karbocyklus a heterocyklus, kde uvedený karbocyklus a heterocyklus môže byť prípadne substituovaný jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-OR^5$, skupina $-R^5$, skupina $-N(R^5)(R^5)$, skupina $-N(R^5)-C(O)-R^5$, skupina $-R^5-OH$, kyanoskupina, skupina $-CO_2R^5$, skupina $-C(O)-N(R^5)(R^5)$, atóm halogénu a trifluórmetylová skupina a každá skupina R^5 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka) a výhodnejšie je D' vybrané zo skupiny, ktorú tvorí alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka substituovaná jednou trojčlennou až šesťčlennou karbocyklickou skupinou alebo jednou päťčlennou až šesťčlennou heterocyklickou skupinou, a najvýhodnejšie je D' vybrané zo skupiny, ktorú tvorí izobutylová skupina, cyklopentylmetylová skupina a cyklohexylmetylová skupina;

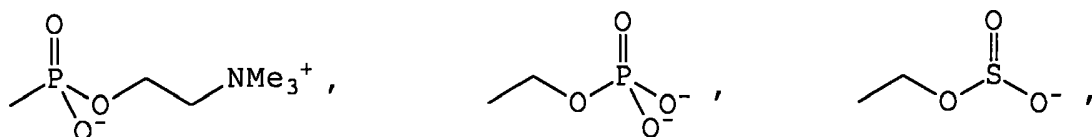
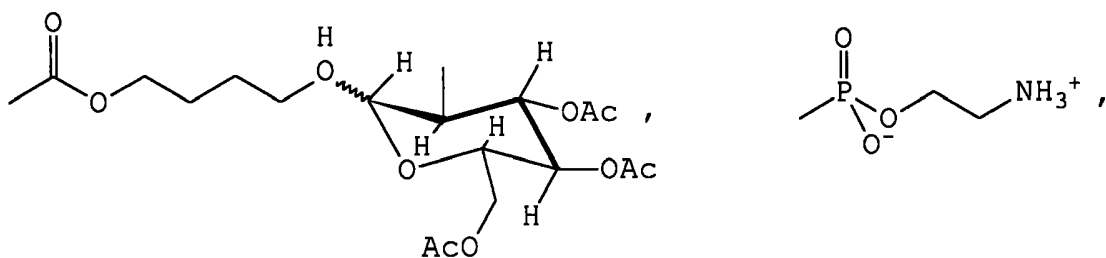
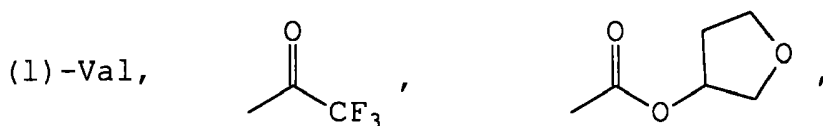
každá skupina E je skupina -Ht; a výhodnejšie je E fenylová skupina substituovaná 0 až 2 substituentmi vybranými zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, skupina $-OR^7$, skupina $-OCH_3$, aminoskupina, skupina $-NHCOCH_3$, skupina $-SCH_3$ a metylová skupina; alebo fenylová skupina kondenzovaná s päťčlenným až šesťčlenným heterocyklom, a ešte výhodnejšie je E fenylová skupina substituovaná jedným substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, skupina $-OR^7$, skupina $-OCH_3$, aminoskupina, skupina $-NHCOCH_3$, skupina $-SCH_3$ a metylová skupina; alebo fenylová skupina kondenzovaná s päťčlenným až šesťčlenným heterocyklom, a najvýhodnejšie je E fenylová skupina substituovaná aminoskupinou, skupinou $-NHR^7$ alebo skupinou $-N(R^7)_2$ (výhodne v polohe *meta*- alebo *para*-).

R^7 je výhodne





-CHO



skupina PO_3K_2 , skupina PO_3Ca , PO_3 -sperminová skupina, skupina $\text{PO}_3(\text{spermidín})_2$ alebo skupina $\text{PO}_3(\text{megalmin})_2$.

Odborníkom pracujúcim v tejto oblasti bude zrejmé, že zložka M a M' vo vzorcoch podľa predkladaného vynálezu bude buď kovalentne, kovalentne/zwitteriónovo alebo iónovo spojená buď so Z alebo R⁹ v závislosti od aktuálneho výberu M alebo M'. Ak je M

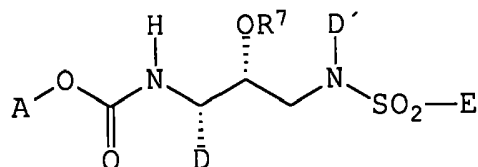
alebo M' atóm vodíka, alkylová skupina, alkenylová skupina alebo skupina R⁶, M alebo M' je kovalentne viazaná k R⁹ alebo Z. Ak je M mono- alebo bivalentný kov alebo iná nabitá skupina (t. j. skupina NH₄⁺), existuje medzi M a Z iónová interakcia a získaná zlúčenina je soľou.

Ak je v skupine (M)_x x 0, Z môže byť nabitá skupina. Ak dôjde k tejto situácii, druhá skupina M môže byť nabitá opačne, čím dôjde k vzniku nulového náboja molekuly. Alternatívne môže byť kdekolvek v molekule umiestnený protiión.

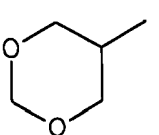
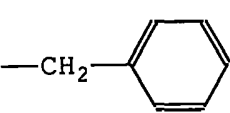
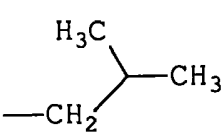
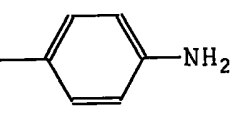
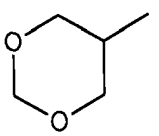
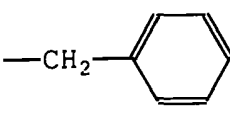
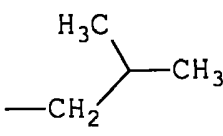
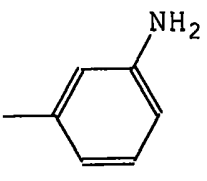
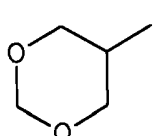
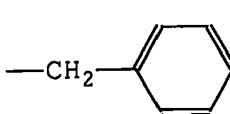
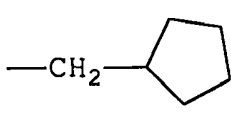
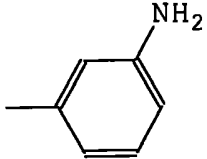
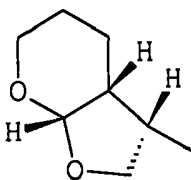
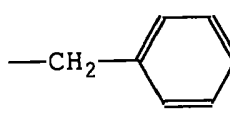
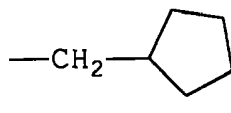
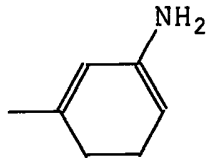
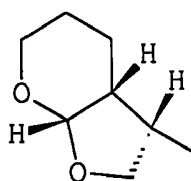
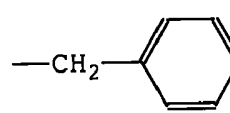
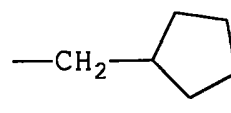
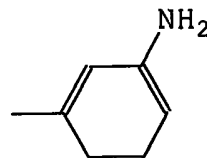
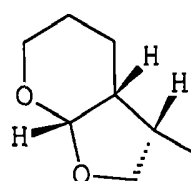
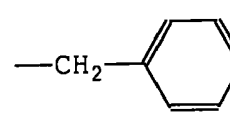
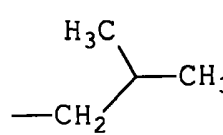
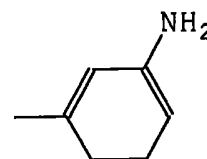
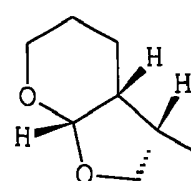
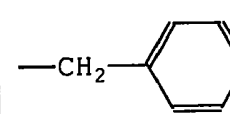
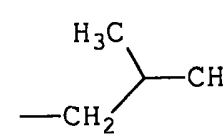
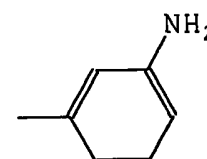
Ak sa vyslovene neuvádza inak, definícia premenných A, R² až R⁴, R⁶ až R⁹, Ht, B, x, n, D, D', M, Q, X, Y, Z a E sú rovnaké, ako sa už definovalo pre zlúčeniny všeobecného vzorca I.

Tabuľka I predstavuje výhodné zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu.

Tabuľka 1

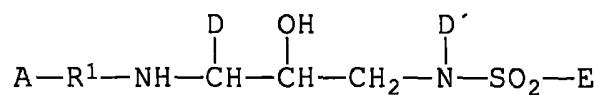


Zlúč.	A	D	D'	E
1				
2				
3				

4				
5				
6				
7 (Izomér A)	 (+) alebo (-)			
8 (Izomér B)	 (+) alebo (-)			
9 (Izomér A)	 (+) alebo (-)			
10 (Izomér B)	 (+) alebo (-)			

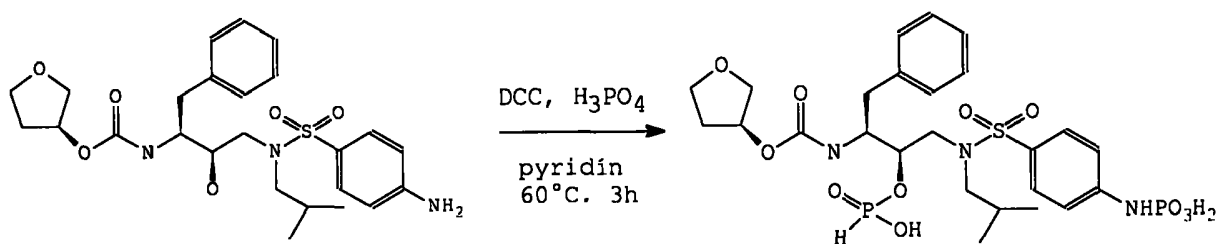
11	 (±)			
12	 (±)			
13				
14				
15				
16				

Proliečivá podľa predkladaného vynálezu sa môžu syntetizovať použitím bežných syntetických postupov. Medzinárodná patentová prihláška WO 96/33187 opisuje syntézu zlúčeniny všeobecného vzorca

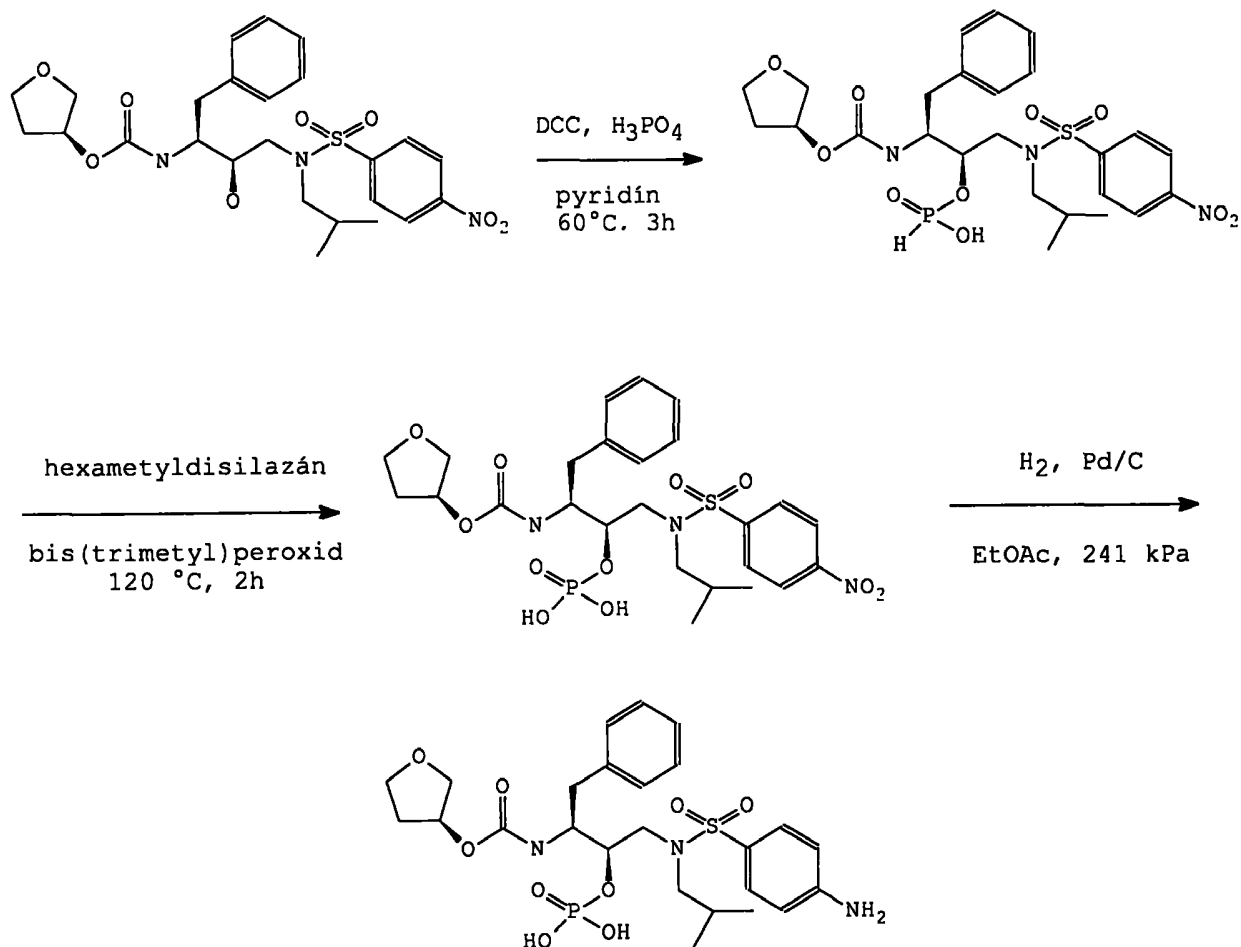


kde A, R¹, D, D' a E sa už definovali. Proliečivá všeobecného vzorca I podľa predkladaného vynálezu sa môžu ľahko syntetizovať zo zlúčenín '187 použitím bežných postupov. Odborníkom pracujúcim v tejto oblasti budú zrejmé bežné syntetické činidlá na prevedenie hydroxylovej skupiny zlúčenín '187 na požadované funkčné skupiny -OR⁷ podľa predkladaného vynálezu, kde R⁷ sa už definovalo. Relatívna ľahkosť, ktorou sa môžu syntetizovať zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu je zvláštnou výhodou pri výrobe týchto zlúčenín vo veľkom meradle.

Napríklad VX-478, čo je zlúčenina opísaná v patente US 5,585,397 sa môže ľahko previesť na zodpovedajúci bisfosfát-esterový derivát tak, ako sa uvádza v nasledovnej schéme:



Alternatívne, ak sa požaduje monofosfát-ester VX-478, môže sa syntetická schéma ľahko upraviť tým, že sa vychádza zo 4-nitrofenylového derivátu VX-478, ako sa uvádza v nasledovnej schéme:

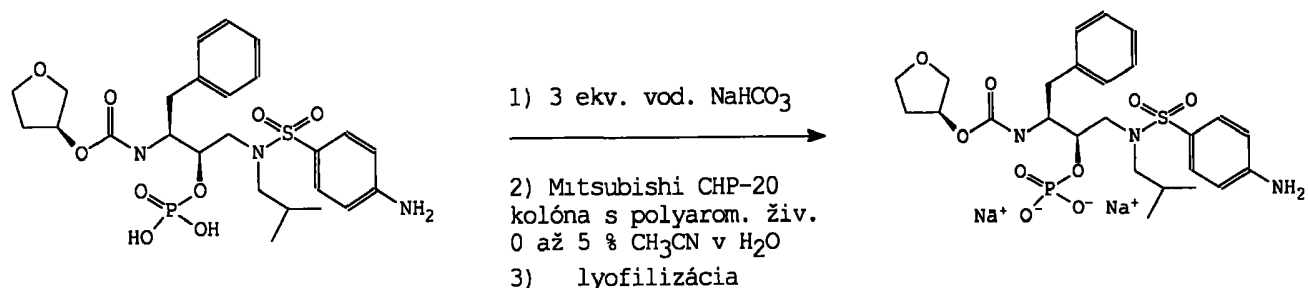


Hoci sú nemetylované tetrahydrofuránové uskutočnenia zlúčenín všeobecného vzorca I (ako je VX-478) výslovne vylúčené z predkladaného vynálezu, odborník pracujúci v tejto oblasti bude jednoducho schopný pripraviť zodpovedajúci monofosfát-alebo bisfosfátestery podľa predkladaného vynálezu použitím vhodných reakčných podmienok.

Ďalšie príklady špecifických zlúčenín, ktoré sa môžu previesť na proliečivá podľa predkladaného vynálezu pomocou podobných postupov (a syntetické postupy prevodu týchto medziproduktov na zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu) sú opísané v medzinárodnej patentovej prihláške WO 94/05639 a patente US 5,585,397, ktorých obsah sa tu uvádza ako odkaz.

Farmaceuticky prijateľné soli zlúčenín podľa predkladaného vynálezu sa môžu ľahko pripraviť pomocou známych postupov.

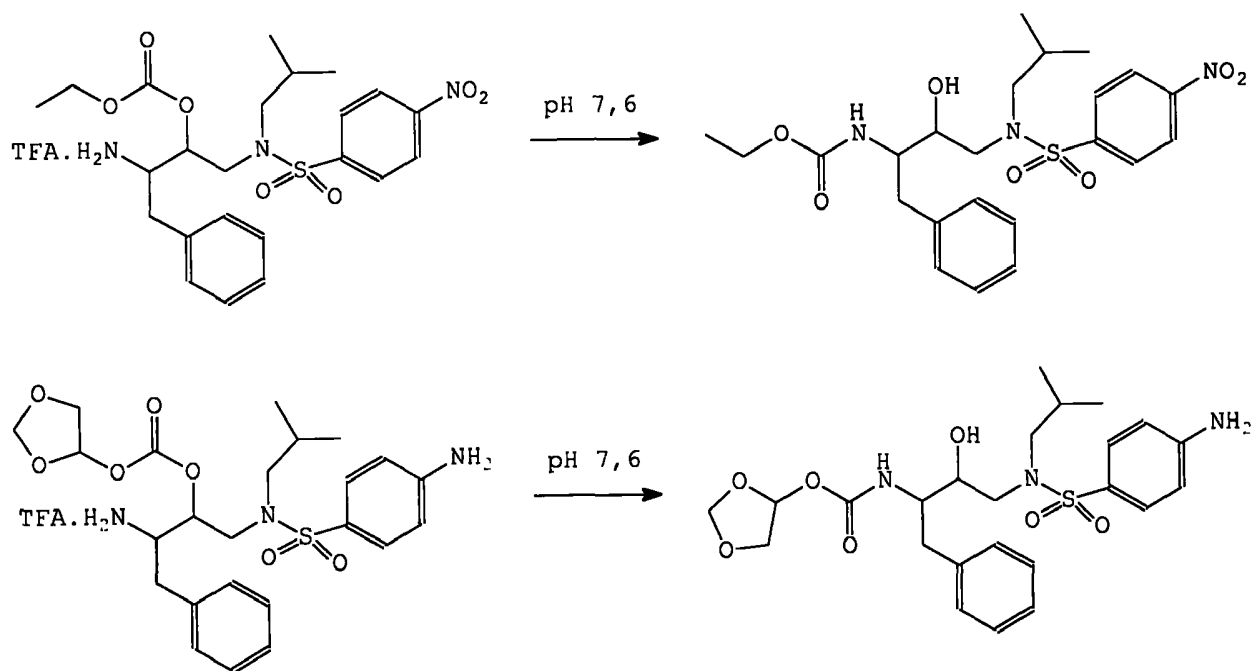
Napríklad disodná soľ uvedeného monofosfátesteru sa môže pripraviť nasledovným spôsobom:



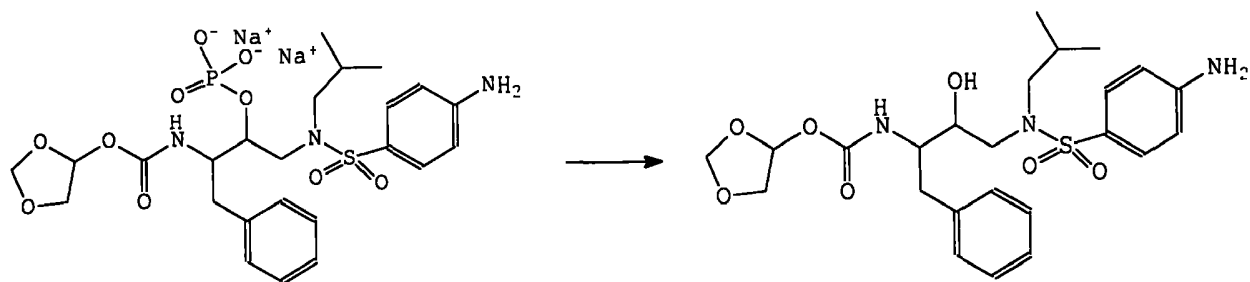
Zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa môžu modifikovať pripojením vhodných funkčných skupín, čím sa dosiahne zlepšenie selektívnych biologických vlastností. Takéto modifikácie sú odborníkom pracujúcim v tejto oblasti známe a patria medzi ne úpravy zvyšujúce biologickú penetráciu do daného biologického systému (napríklad krvného systému, miazgového systému, centrálného nervového systému), zvyšujúce orálnu biologickú využiteľnosť, zvyšujúce rozpustnosť, čím sa umožní injekčné podávanie, upravujúce metabolizmus a upravujúce rýchlosť vylučovania.

Bez toho, aby sme sa obmedzovali na teóriu predpokladáme, že sa v závislosti od štruktúry proliečiva pri prevode proliečiva podľa predkladaného vynálezu na aktívne činidlo uplatňujú dva rôzne mechanizmy. Prvý mechanizmus zahŕňa enzymatickú alebo chemickú transformáciu proliečiva na aktívnu formu. Druhý mechanizmus zahŕňa enzymatické alebo chemické štiepenie funkčnej skupiny na proliečive, pričom vznikne aktívna zlúčenina.

Chemická alebo enzymatická transformácia môže zahŕňať prevod funkčnej skupiny (t. j. skupiny -R⁷) z jedného heteroatómu v molekule na iný heteroatóm. Tento prevod sa môže demonštrovať pomocou nasledovných chemických reakcií:



Štiepiaci mechanizmus sa môže demonštrovať pomocou nasledovnej reakcie, kedy sa proliečivo obsahujúce fosfátester prevedie na aktívnu formu liečiva odstránením fosfátovej skupiny:



Tieto inhibítory proteázy a ich využiteľnosť ako inhibíto-rov aspartylproteázy sú opísané v medzinárodnej patentovej prihláške WO 96/33187, ktorej obsah sa tu uvádza ako odkaz.

Proliečivá podľa predkladaného vynálezu sa vyznačujú neočakávane vysokou rozpustnosťou vo vode. Táto rozpustnosť uľahčuje podávanie vyšších dávok proliečiva, čo vedie k zvýšeniu obsahu liečiva na jednotkovú dávkovaciu formu. Proliečivá podľa predkladaného vynálezu sa vyznačujú aj ľahkým hydrolytickým štiepením, pričom sa uvoľňuje aktívny inhibítor aspartylproteázy

in vivo. Vysoká rozpustnosť vo vode a ľahký *in vivo* metabolizmus vedie k vyššej biologickej využiteľnosti liečiva. Výsledkom je, že sa značne zníži zaťaženosť pacienta pilulkami.

Proliečivá podľa predkladaného vynálezu sa môžu použiť bežným spôsobom pri liečení vírusových ochorení, ako je HIV a HTLV, ktoré závisia od aspartylproteázy v nevyhnutných častiach ich životného cyklu. Tieto spôsoby liečby, ich dávkovacie hladiny a požiadavky môže vybrať odborník pracujúci v tejto oblasti zo známych metód a postupov. Napríklad sa môže proliečivo podľa predkladaného vynálezu kombinovať s farmaceuticky prijateľnými adjuvans pri podávaní vírusovo nakazeným pacientom farmaceuticky prijateľným spôsobom a v množstve účinnom na zníženie závažnosti vírusovej infekcie.

Alternatívne sa proliečivo podľa predkladaného vynálezu môže použiť vo vakcínach a pri spôsoboch ochrany jednotlivcov proti vírusovým ochoreniam počas dlhšieho časového úseku. Proliečivá sa môžu použiť v týchto vakcínach buď samotné alebo spoločne s inými zlúčeninami podľa predkladaného vynálezu spôsobom, ktorý zodpovedá bežnému použitiu inhibítorov proteázy vo vakcínach. Proliečivo podľa predkladaného vynálezu sa môže napríklad kombinovať s farmaceuticky prijateľnými prísadami spôsobom bežne používaným u vakcín a podávať v profylakticky účinnom množstve, čím sa dosiahne ochrana jednotlivca proti HIV infekcii počas dlhšieho obdobia. Ako také sa môžu nové inhibítory proteázy podľa predkladaného vynálezu podávať ako činidlá na liečenie alebo prevenciu HIV infekcie u cicavcov.

Proliečivá podľa predkladaného vynálezu sa môžu podávať zdravým alebo HIV nakazeným pacientom buď ako samostatné činidlo alebo v kombinácii s inými antivírusovými činidlami, ktoré zasahujú do replikačného cyklu HIV. Pomocou podávania zlúčenín podľa predkladaného vynálezu s inými antivírusovými činidlami, ktoré zasahujú iné úseky životného cyklu vírusu, sa terapeutický účinok týchto zlúčenín zosilňuje. Napríklad spoločne podávané antivírusové činidlo môže byť také, ktoré zasahuje skoršie úseky v životnom cykle vírusu, ako je vstup do bunky, reverzná

transkripcia a integrácia vírusovej DNA do bunkovej DNA. Činidlá proti HIV zasahujúce tieto skoršie fázy životného cyklu vírusu zahŕňajú didanozín (ddI), alcitabín (ddC), d4T, zidovudín (AZT), polysulfátované polysacharidy, sT4 (rozpuštný CD4), ganciclovír, dideoxycytidín, fosfonoformiát trisodný, eflornitín, ribavirín, acyclovír, interferón α a trimenotrexát. Ďalej sa môžu na zosilnenie účinku použiť ďalšie nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy, ako je TIBO alebo nevirapín, ako aj vírusové inhibítory nepoťahovanie („viral uncoating inhibitors“), inhibítory transaktivačných proteínov, ako je tat alebo rev, alebo inhibítory vírusovej integrázy.

Kombinačná terapia podľa predkladaného vynálezu využíva synergický účinok pri inhibícii replikácie HIV, pretože každá zložka kombinácie pôsobí na inom mieste replikácie HIV. Použitie takejto kombinácie zároveň výhodne znižuje dávkovanie daného bežného antiretrovírusového činidla, čo môže byť vhodné pre požadovaný terapeutický alebo profylaktický efekt v porovnaní so situáciou, kedy sa činidlo podáva pri monoterapii. Tieto kombinácie môžu znižovať alebo vylúčiť vedľajšie účinky bežných terapií pomocou samostatných antiretrovírusových činidiel, pretože nezasahujú do antiretrovírusovej aktivity týchto činidiel. Tieto kombinácie znižujú potenciálnu odolnosť proti terapii jedným činidlom a zároveň znižujú akúkoľvek súvisiacu toxicitu. Tieto kombinácie môžu zároveň zvyšovať účinnosť bežného činidla bez zvýšenia súvisiacej toxicity. Zistili sme najmä, že tieto proliečivá pôsobia synergicky pri prevencii replikácie HIV v ľudských T bunkách. Výhodné kombinačné terapie zahŕňajú podávanie proliečiva podľa predkladaného vynálezu s AZT, ddI, ddC alebo d4T.

Alternatívne sa môžu proliečivá podľa predkladaného vynálezu podávať aj spoločne s inými inhibítormi HIV proteázy, ako je Ro 31-8959 (Roche), L-735,524 (Merck), XM 323 (Du Pont-Merck) a A-80,987 (Abbott), čím sa zvýši účinok liečby alebo profylaxie proti rôznym vírusovým mutantom alebo členom iných HIV kvázi druhov.

Výhodné je podávanie proliečiva podľa predkladaného vynálezu ako samostatného činidla alebo v kombinácii s inhibítorom retrovirusovej reverznej transkriptázy, ako sú deriváty AZT alebo iných inhibítorov HIV aspartylproteázy. Predpokladáme, že sa spoločné podávanie zlúčenín podľa predkladaného vynálezu a inhibítorov retrovirusovej reverznej transkriptázy alebo inhibítorov HIV aspartylproteázy môže prejavovať značným synergickým účinkom, čím dôjde k prevencii, značnému zníženiu alebo úplnej eliminácii vírusovej nákazlivosti a s ňou spojených symptómov.

Proliečivá podľa predkladaného vynálezu sa môžu podávať aj v kombinácii s imunomodulátormi (ako je napríklad bropirimín, antihumánna α interferónová protilátka, IL-2, GM-CSF, metionín enkefalín, interferón α , dietylditiokarbamát, nádorový nekrozný faktor, naltrexon a rEPO) a antibiotikami (ako je napríklad pentamidin izetiorát), čím sa dosiahne prevencia alebo liečenie infekcie a ochorení spojených s HIV infekciou, ako je AIDS a ARC.

Keď sa proliečivá podľa predkladaného vynálezu podávajú pri kombinačnej terapii s inými činidlami, môžu sa pacientovi podávať postupne alebo súčasne. Alternatívne môžu farmaceutické alebo profylaktické prostriedky podľa predkladaného vynálezu tvoriť kombináciu proliečiva podľa predkladaného vynálezu a ďalšieho terapeutického alebo profylaktického činidla.

Hoci sa predkladaný vynález sústreďuje na použitie proliečiva podľa vynálezu na prevenciu a liečenie HIV infekcie, zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu sa môžu použiť aj ako inhibičné činidlá pre ďalšie vírusy, ktoré závisia v povinných fázach ich životného cyklu na podobných aspartylproteázach. Medzi tieto vírusy patria ochorenia podobné AIDS spôsobené retrovirusmi, ako je opičí imunodeficitný vírus, HTLV-I a HTLV-II, vynález sa však neobmedzuje iba na tieto príklady. Ďalej sa môžu zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu použiť na inhibíciu iných aspartylproteáz a najmä iných ľudských aspartylproteáz, vrátane renín- a aspartylproteáz, ktoré spracovávajú prekursor endotelínu.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu obsahujú ľubovoľné zo zlúčenín podľa vynálezu a ich farmaceuticky prijateľných solí, s ľubovoľným farmaceuticky prijateľným nosičom, pomocnou látkou alebo vehikulom. Medzi farmaceuticky prijateľné nosiče, pomocné látky a vehikulá, ktoré sa dajú použiť vo farmaceutických prostriedkoch podľa vynálezu patria, bez toho aby šlo o obmedzujúci výpočet, iónomeniče, alumina, alumíniumstearát, lecitín, sérové proteíny, ako je albumín ľudského séra, pufrovačie látky, ako sú fosfáty, glycín, kyselina sorbová, sorban draselný, zmesi čiastočných glyceridov nasýtených rastlinných mastných kyselín, voda, soli alebo elektrolyty, ako je protamín-sulfát, hydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, soli zinku, koloidný oxid kremičitý, magnézium-trisilikát, polyvinylpyrolidón, látky na báze celulózy, polyetylén glykol, natriumkarboxymetylcelulóza, polyakryláty, vosky, polyetylénpolyoxypropylénové blokové polyméry a lanolín.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa dajú podávať orálne, parenterálne, inhalačným sprejom, miestne, rektálne, nazálne, bukálne, vaginálne alebo pomocou implantovaného zásobníka. Výhodné je orálne podávanie alebo injekčné podávanie. Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu môžu obsahovať ľubovoľné bežné netoxické farmaceuticky prijateľné nosiče, pomocné látky alebo vehikulá. Termín „parenterálny“, ako sa používa podľa vynálezu, zahŕňa subkutánne, intrakutánne, intravenózne, intramuskulárne, intraartikulárne, intrasynoviálne, intrasteriálne, intratekálne, intralezionálne a intrakraniálne injekcie alebo infúzie.

Farmaceutické prostriedky môžu byť vo forme sterilného injikovateľného prípravku, napríklad vo forme sterilnej injikovateľnej vodnej alebo olejovej suspenzie. Táto suspenzia sa môže formulovať podľa postupov známych v odbore, pričom sa použijú vhodné dispergátory alebo zmáčadlá (ako je napríklad Tween 80) a suspendujúce činidlá. Sterilným injikovateľným prípravkom môže byť aj sterilný injikovateľný roztok alebo suspenzia v netoxickom parenterálne prijateľnom riedidle alebo rozpúšťadle, napríklad roztok v 1,3-butándiole. Medzi prijateľné vehikulá a

rozpúšťadlá, ktoré sa môžu použiť, patrí manitol, voda, Ringerov roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Okrem toho sa ako rozpúšťadlo alebo suspendujúce prostredie bežne používajú sterilné nevysychajúce oleje. Na tento účel sa môže použiť ľubovoľný nedráždivý nevysychavý olej, vrátane syntetických mono- a diglyceridov. Na prípravu injikovateľných prostriedkov sú vhodné mastné kyseliny, ako je kyselina olejová a jej glyceridové deriváty, rovnako ako v prírode sa vyskytujúce farmaceuticky prijateľné oleje, ako je olivový olej alebo ricínový olej, najmä v ich polyoxyetylovaných formách. Tieto olejové roztoky alebo suspenzie môžu obsahovať ako riedidlo alebo dispergátor aj alkohol s dlhým reťazcom opísaný v *Pharmacopoeia Helvetica* alebo podobný alkohol.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu podávať orálne v ľubovoľnej orálne prijateľnej dávkovacej forme, vrátane, bez toho aby šlo obmedzujúci výpočet, toboliek, tabliet a vodných suspenzií a roztokov. V prípade tabliet na orálne použitie patria medzi bežne používané nosiče laktóza a kukuričný škrob. Typicky sa pridávajú aj lubrikačné činidlá, ako je stearát horečnatý. Na orálne podávanie vo forme toboliek patria medzi vhodné riedidlá laktóza a sušený kukuričný škrob. Ak sa orálne podávajú vodné suspenzie, kombinuje sa účinná látka s emulgátormi a suspendujúcimi činidlami. Ak je to žiaduce, môžu sa pridávať niektoré sladidlá alebo/a chuťové prísady alebo/a farbivá.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu podávať aj vo forme čapíkov na rektálne podanie. Tieto prostriedky sa môžu pripraviť zmiešaním zlúčeniny podľa vynálezu s vhodným nedráždivým vehikulom, ktoré je tuhé pri teplote miestnosti, ale kvapalné pri teplote rekta a teda sa v rekte topí, čím sa uvoľnia účinné zložky. Medzi takéto materiály patrí, bez toho, aby šlo o vyčerpávajúci výpočet, kakaové maslo, včelí vosk a polyetylén-glykoly.

Miestne podanie farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu je vhodné najmä ak požadované ošetrenie zahŕňa oblasti alebo

orgány ľahko dostupné miestnym podaním. Pri miestnom podaní na koži by sa mal farmaceutický prostriedok formulovať ako vhodná masť obsahujúca účinné zložky suspendované alebo rozpustené v nosiči. Medzi nosiče na miestne podanie zlúčenín podľa vynálezu patria, bez toho, aby šlo o obmedzujúci výpočet, minerálne oleje, vazelínový olej, biela vazelína, propylénglykol, polyoxyetylénpolyoxypropylénové zlúčeniny, emulgačný vosk a voda. Alternatívne sa farmaceutický prostriedok môže formulovať ako vhodný lotion alebo krém obsahujúci účinnú zlúčeninu suspendovanú alebo rozpustenú v nosiči. Medzi vhodné nosiče patria, bez toho, aby šlo o vyčerpávajúci výpočet, minerálne oleje, sorbitanmonostearát, polysorbát 60, cetylestery vosku, cetearylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol a voda. Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu miestne aplikovať aj na spodnú časť intestinálneho traktu pomocou rektálnych čapíkov alebo vo vhodnom klystíre. Vynález zahŕňa aj miestne transdermálne náplasti.

Farmaceutické prostriedky podľa vynálezu sa môžu podávať nazálnym aerosólom alebo inhaláciou. Takéto prostriedky sa pripravujú pomocou spôsobov dobre známych v odbore vytvárania farmaceutických prostriedkov a môžu sa pripraviť ako roztoky vo fyziologickom roztoku, pričom sa použije benzylalkohol alebo iné vhodné konzervačné prísady, látky zvyšujúce absorpciu na zvýšenie biologickej dostupnosti, fluorované uhľovodíky alebo/a iné solubilizačné alebo dispergačné činidlá známe v odbore.

Pri liečení a prevencii vírusových infekcií, vrátane HIV infekcie, sú vhodné dávky 0,01 až 100 mg/kg telesnej hmotnosti a deň, výhodne 0,5 až 50 mg/kg telesnej hmotnosti a deň aktívnej zložky. Typicky sa farmaceutická kompozícia podľa predkladaného vynálezu podávajú 1 až 5-krát denne alebo alternatívne ako kontinuálna infúzia. Takéto podávanie sa môže použiť pri chronickej alebo akútnej terapii. Množstvo účinnej zložky, ktoré sa môže kombinovať s nosičom, pričom vznikne jednotková dávkovacia forma, sa môže meniť v závislosti od liečeného pacienta a konkrétne použitom spôsobe podávania. Typický prípravok obsahuje 5 až 95 % hmotnostných aktívnej zložky. Výhodne takýto prostriedok

obsahuje 20 až 80 % hmotnostných aktívnej zložky.

Po zlepšení stavu pacienta sa môže v prípade potreby podávať udržiavacia dávka zlúčeniny, prostriedku alebo kombinácie podľa predkladaného vynálezu. Následne sa môže dávka alebo frekvencia podávania alebo oboje znížiť, a to ako funkcia symptómov, na úroveň, pri ktorej dochádza k trvalému zlepšeniu stavu, alebo keď sa symptómy obmedzili na požadovanú úroveň, môže sa liečenie ukončiť. Pacienti ale môžu dlhodobo vyžadovať občasné liečenie (pri opätovnom výskyte príznaku choroby).

Odborníkom v tejto oblasti je zrejmé, že môžu byť žiaduce aj nižšie alebo vyššie dávky, než sa uviedli. Špecifické dávkovanie a liečba u každého jednotlivého pacienta závisí od rôznych faktorov, vrátane aktivity konkrétne použitej zlúčeniny, veku, telesnej hmotnosti, celkového zdravotného stavu, pohlavia, diéty, dĺžky podávania, frekvencie vylučovania, kombinácie liekov, závažnosti a priebehu infekcie a pacientových dispozícií k chorobe a úsudku ošetrojúceho lekára.

Aby sa mohol predkladaný vynález lepšie pochopiť, sú priložené nasledovné príklady. Tieto príklady sa uvádzajú iba s cieľom ilustrovať a v žiadnom prípade sa nemôžu považovať za obmedzenie rozsahu predkladaného vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

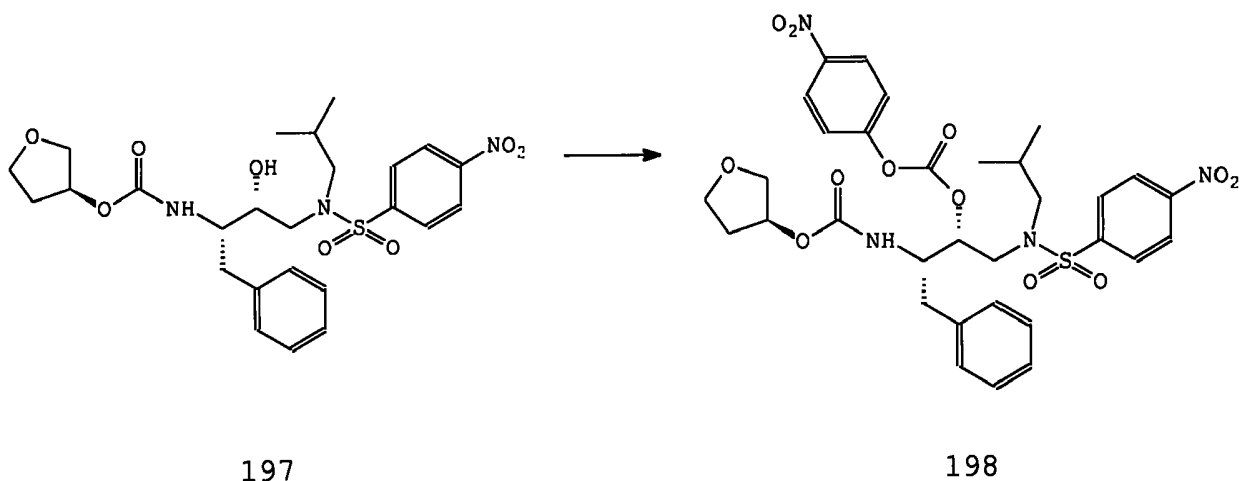
Všeobecné podmienky:

(A) Analytická HPLC 0-100 % B/30 min; 1,5 ml/min; A = 0,1 % kyseliny trifluóroctovej vo vode, B = 0,1 % kyseliny trifluóroctovej v acetonitrile. Detekcia pri 254 a 220 nm, C₁₈ reverzná fáza Vydac, t₀ = 2,4 min;

(B) 1/3 objemovo etylacetát/hexán;

(C) 1/2 objemovo etylacetát/hexán;

(D) Analytická HPLC 0-100 % B/10 min; 1,5 ml/min, A = 0,1 % kyseliny trifluóroctovej vo vode, B = 0,1 % kyseliny trifluóroctovej v acetonitrile. Detekcia pri 254 a 220 nm, C₁₈ reverzná fáza Vydac, t₀ = 2,4 min;



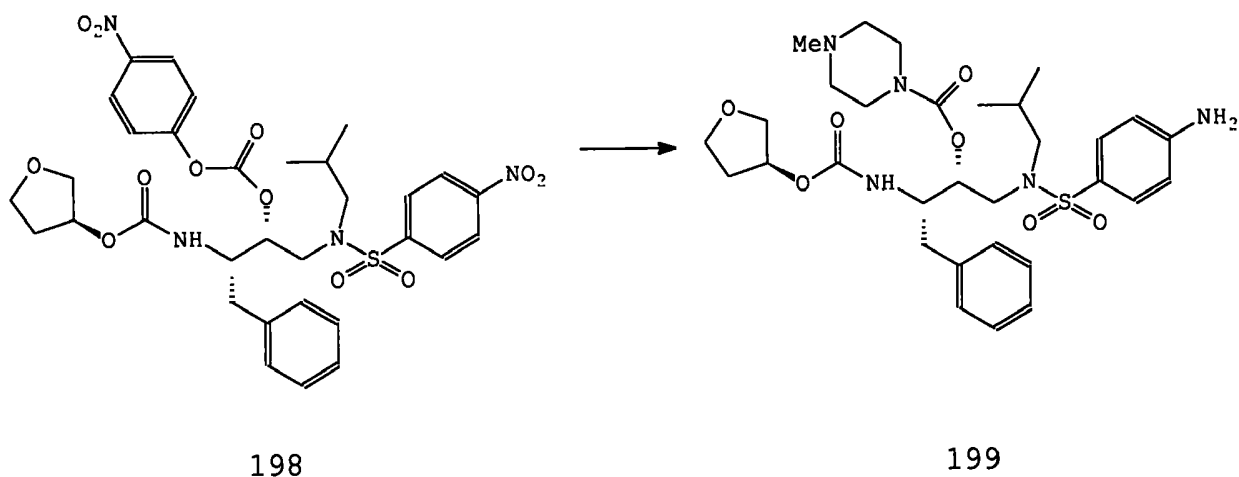
Zmes 2,0 g (3,7 mmol) látky 197 a 3,0 g (16 mmol) di-*p*-nitrofenylkarbonátu v 10 ml dimetylformamidu reaguje pri teplote 25 °C so 4 ml (4 mmol) P4-fosfazénovej bázy (Fluka, 1M roztok v hexáne). Zmes sa mieša počas 6 hodín pri teplote 25 °C, až kým všetok východiskový alkohol nezreaguje. Reakčná zmes sa rozdelí medzi etylacetát a 1N kyselinu chlorovodíkovú. Organická vrstva sa premyje 1N hydroxidom sodným a nasýteným roztokom chloridu

sodného, vysuší sa síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu. Titrácia dichlórmetánom poskytuje požadovaný zmesný karbonát (1,2 g výťažok 1 a 0,6 g výťažok 2) ako jemný prášok. Celkový výťažok: 69 %. $R_f = 0,13$ (1/3 etylacetát/hexán, podmienky B), $R_f = 0,40$ (1/2 etylacetát/hexán, podmienky C), $t_{\text{HPLC}} = 23,83$ min (A), hmotnostné spektrum (ES⁺): 701 (M + 1).

¹H-NMR (deuteriochloroform): 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).

¹³C-NMR (deuteriochloroform): 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.

Príklad 2



K 0,20 g (0,286 mmol) látky 198 rozpustenej v 3 ml tetrahydrofuránu sa pridá 0,11 g (1,14 mmol) 1-metylpiperidínu a zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlá sa potom odparia a tuhý zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a vodu. Prchavé podiely sa odstránia a k zvyšku sa počas 30 minút pri teplote miestnosti pridá zmes 1 : 1 kyseliny trifluóroctovej a dichlórmetánu s cieľom odstrániť Boc ochrannú skupinu. Produkt sa rozpustí v 0,25 ml kyseliny trifluóroctovej a 1,5 ml tetrahydrofu-

ránu. Požadovaný produkt sa získa hydrogenolýzou počas 10 hodín v prítomnosti 30 mg 10 % Pd/C. Konečné čistenie sa uskutoční na preparatívnej reverznej fáze C₁₈ použitím podmienok opísaných v príklade 1, ale prietok je 18 ml/min.

C,H,N: vypočítané 49,27, 5,57, 8,25
 nájdené 49,15, 5,76, 8,29 C₃₁H₄₅N₅O₇S.1,9CF₃COOH

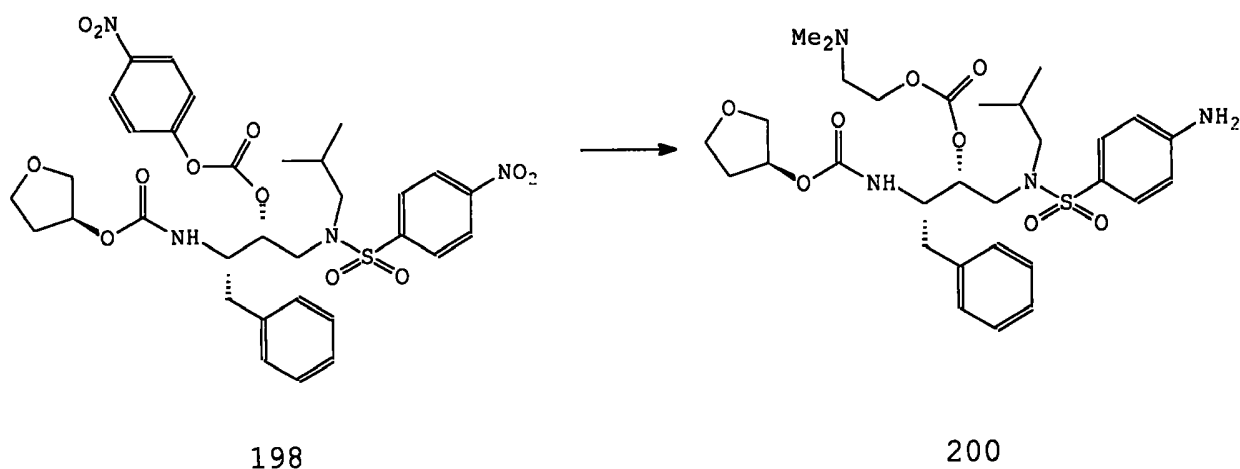
Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou (ES+): 632 (M + 1) 1 pík pri 4,71 min

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).

¹³C-NMR (perdeuterodimetylsulfoxid): 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.

Príklad 3



Syntéza zlúčeniny 200 zo zlúčeniny 198 sa uskutoční spôsobom opísaným v príklade 1, ale miesto di-*p*-nitrofenylkarbonátu

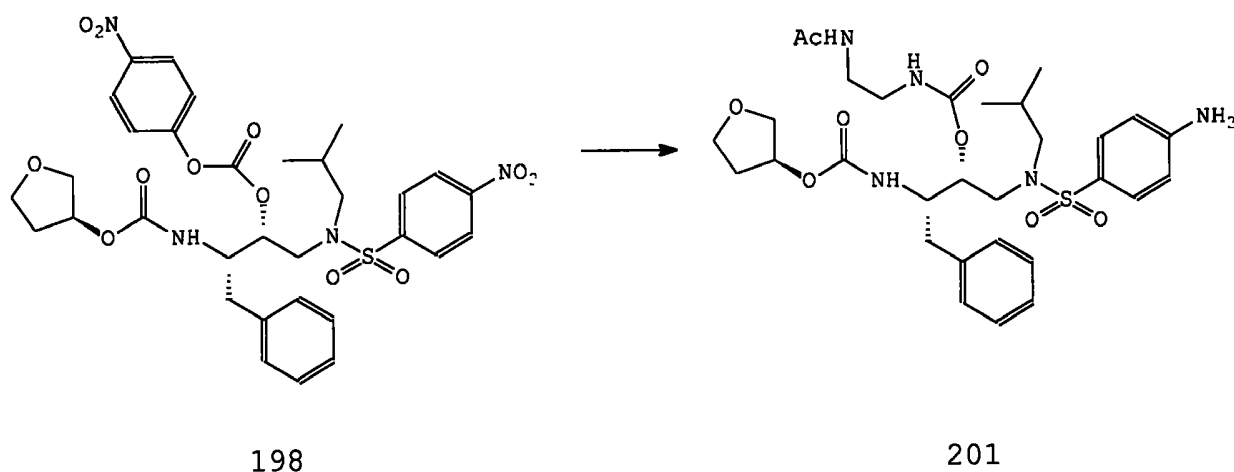
sa použije N,N-dimetylaminoetanol.

$^1\text{H-NMR}$ (acetón- 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).

$^{13}\text{C-NMR}$ (acetón- 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.

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou): 1
pík, 621 (MH^+).

Príklad 4



Syntéza zlúčeniny 201 zo zlúčeniny 198 sa uskutoční postupom opísaným v príklade 1, ale miesto di-*p*-nitrofenylkarbonátu sa použije N-acetyletyléndiamín.

C,H,N:	vypočítané	49,66, 5,64, 8,83	
	nájdené	49,76, 5,98, 8,93	$\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_8\text{S} \cdot 1,4\text{CF}_3\text{COOH}$

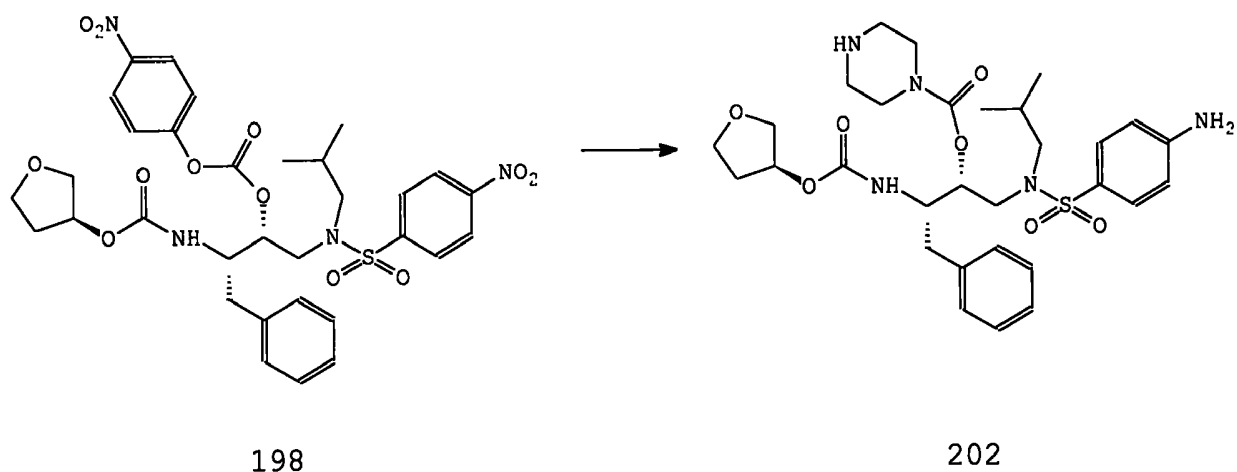
Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou) (ES+): 634 ($\text{M} + 1$) 1 pík pri 5,08 min.

Analytická HPLC (A): $t = 15,92$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (acetonitril- d_3): 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).

$^{13}\text{C-NMR}$ (acetonitril- d_3): 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.

Príklad 5



Syntéza zlučieniny 202 zo zlučieniny 198 sa uskutoční postupom opísaným v príklade 1, ale miesto di-*p*-nitrofenylkarbonátu sa použije mono-*N*-Boc-piperazín.

C,H,N:	vypočítané	48,28, 5,68, 8,41	
	nájdene	48,28, 5,36, 8,28	$\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_7\text{S} \cdot 2\text{CF}_3\text{COOH}$

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou) (ES+): 618 (M + 1) 1 pík pri 4,36 min.

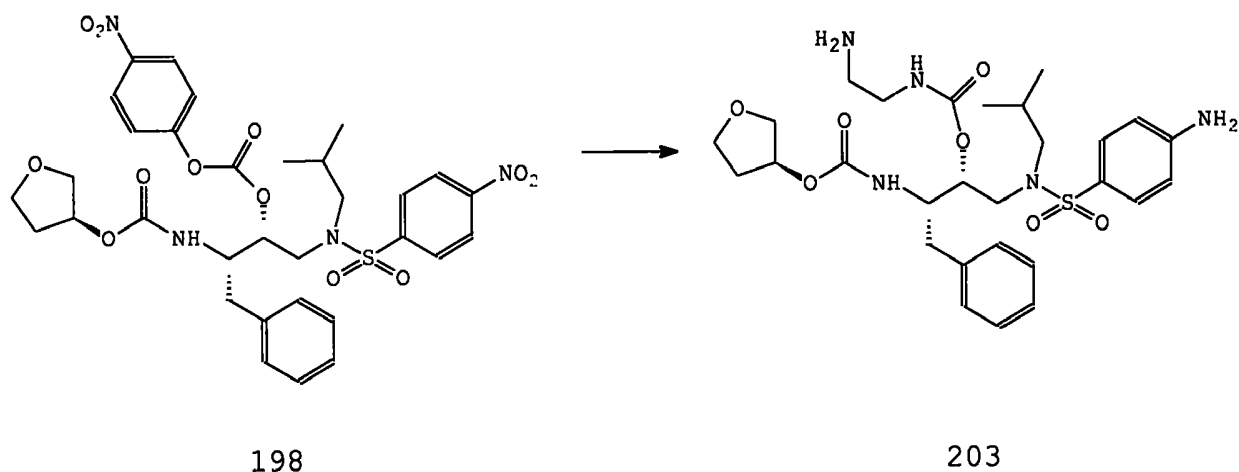
Analytická HPLC (A): $t = 14,84$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 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, d), 8,88 (2H, šs).

^{13}C -NMR (perdeuterodimetylsulfoxid): 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.

Príklad 6



Syntéza zlučieniny 203 zo zlučieniny 198 sa uskutoční postu-
pom opísaným v príklade 1, ale miesto di-*p*-nitrofenylkarbonátu
sa použije mono-*N*-Boc-etyléndiamín.

C,H,N:	vypočítané	46,89, 5,29, 8,54	
	nájdené	46,50, 5,51, 8,54	$\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7\text{S} \cdot 2\text{CF}_3\text{COOH}$

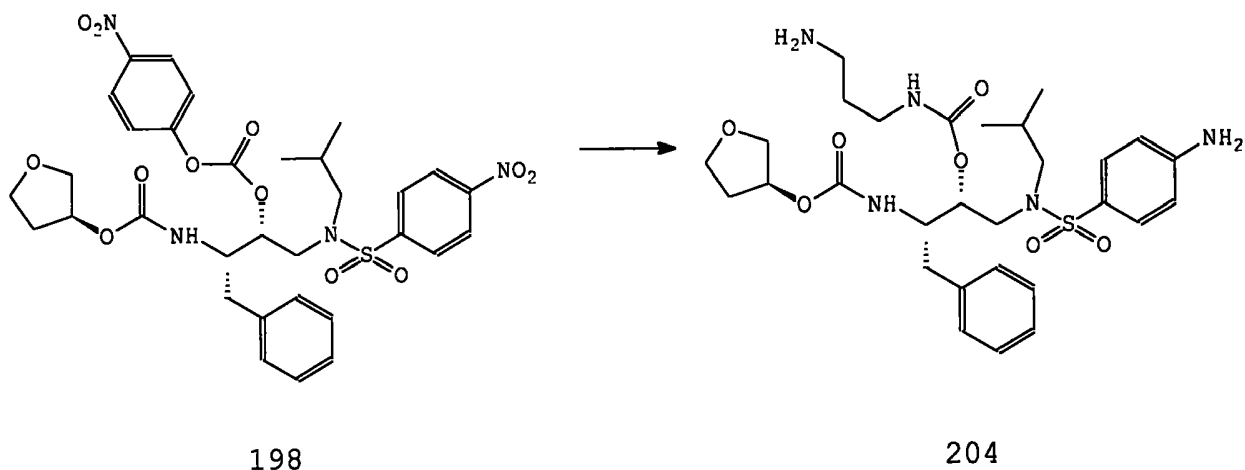
Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou)
(ES+): 592 (M + 1) 1 pík pri 4,32 min.

Analytická HPLC (A): t = 14,69 min.

^1H -NMR (perdeuterodimetylsulfoxid): 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 (perdeuterodimetylsulfoxid): 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.

Príklad 7



Syntéza zlučieniny 204 zo zlučieniny 198 sa uskutoční postupom opísaným v príklade 1, ale miesto di-*p*-nitrofenylkarbonátu sa použije mono-3-(*N*-Boc)-1,3-diaminopropán.

C,H,N:	vypočítané	49,07, 5,64, 8,89	
	nájdené	48,95, 6,00, 8,92	$\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_5\text{O}_7\text{S} \cdot 1,6\text{CF}_3\text{COOH}$

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou) (ES⁺): 605 (M + 1) 1 pík pri 4,27 min.

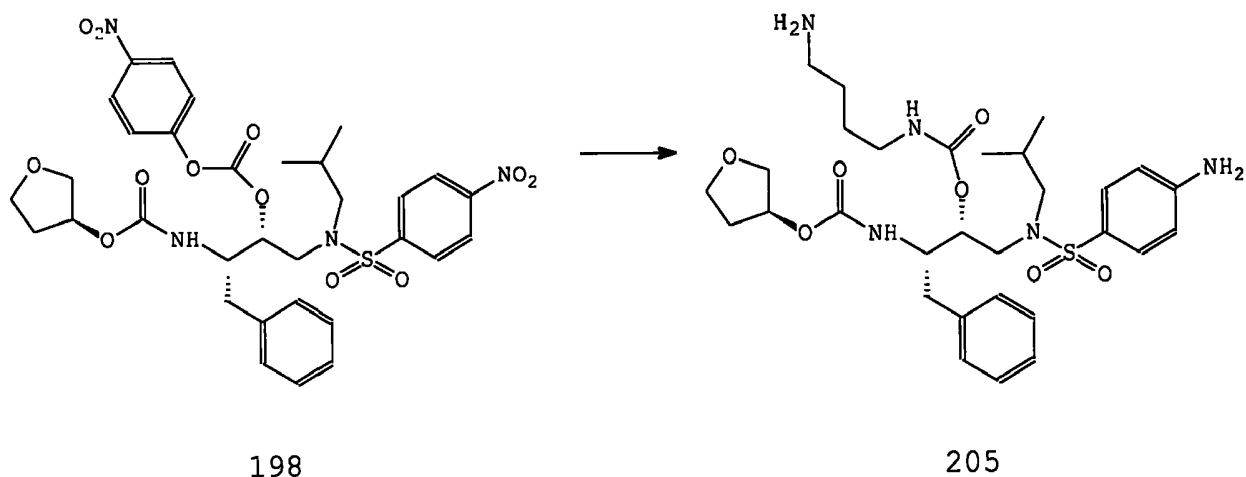
Analytická HPLC (A): $t = 14,72$ min.

^1H -NMR (perdeuterodimetylsulfoxid): 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), 7,58 (2H, d), 7,76 (3H, ns).

^{13}C -NMR (perdeuterodimetylsulfoxid): 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.

Príklad 8



Syntéza zlučieniny 205 zo zlučieniny 198 sa uskutoční postupom opísaným v príklade 1, ale miesto di-*p*-nitrofenylkarbonátu sa použije mono-4-(*N*-Boc)-1,4-diaminobután.

C,H,N:	vypočítané	48,17, 5,59, 8,26	
	nájdene	48,02, 5,96, 8,24	C ₃₀ H ₄₅ N ₅ O ₇ S·2CF ₃ COOH

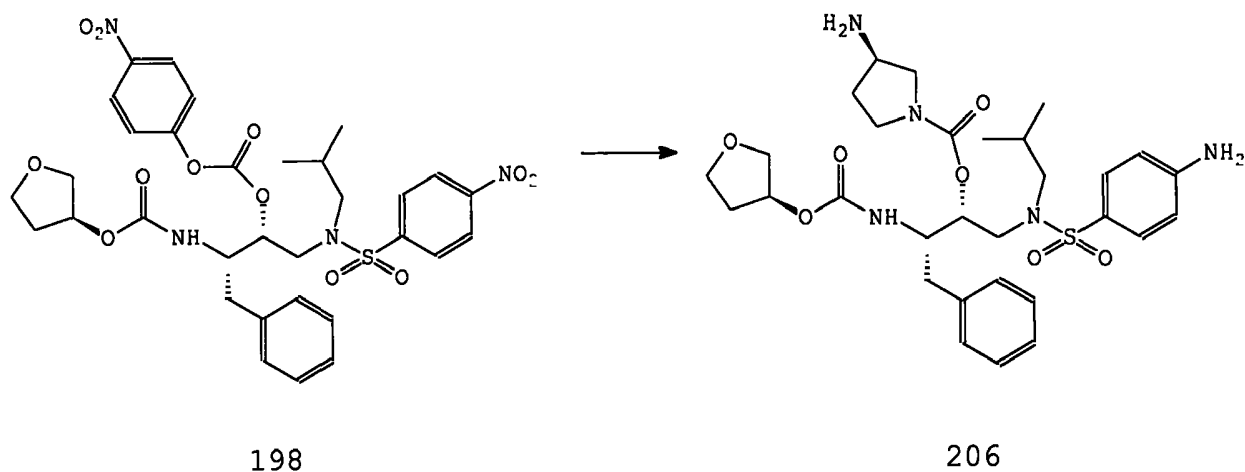
Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou) (ES⁺): 620 (M + 1) 1 pík pri 4,36 min.

Analytická HPLC (A): t = 14,93 min.

¹H-NMR (perdeuterodimetylsulfoxid): 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, škv), 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).

¹³C-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.

Príklad 9



Syntéza zlučieniny 206 zo zlučieniny 198 sa uskutoční postupom opísaným v príklade 1, ale miesto di-*p*-nitrofenylkarbonátu sa použije (3*R*)-(+)-3-Boc-aminopyrolidín.

C,H,N: vypočítané 48,28, 5,36, 8,28

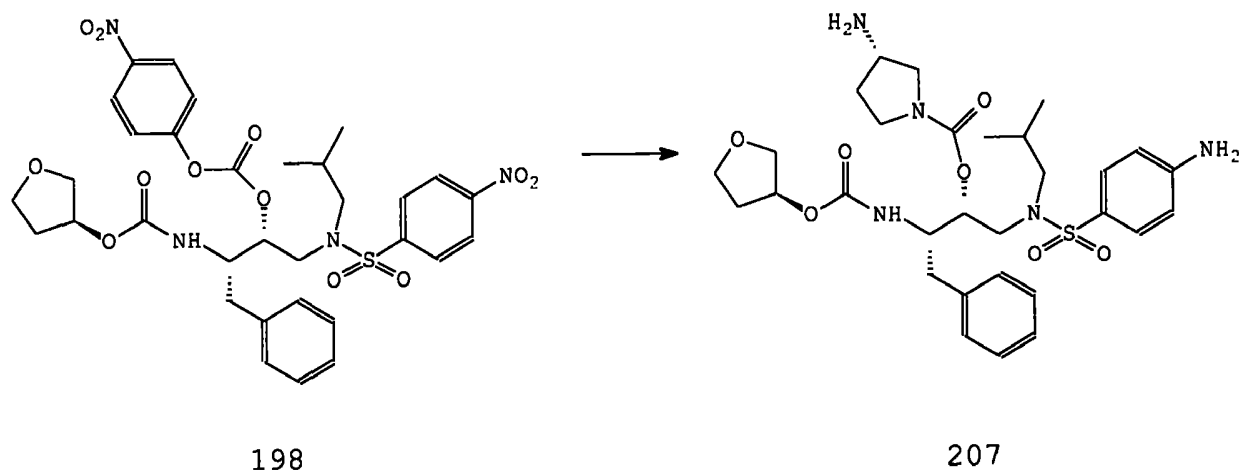
nájdené 47,89, 5,53, 8,57 C₃₀H₄₃N₅O₇S.2CF₃COOH

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou) (ES⁺): 618 (M + 1) 1 pík pri 4,32 min.

Analytická HPLC (A): t = 14,31 min.

¹H- a ¹³C-NMR: komplexné a prekrývajúce sa zmesi rotamérov.

Príklad 10



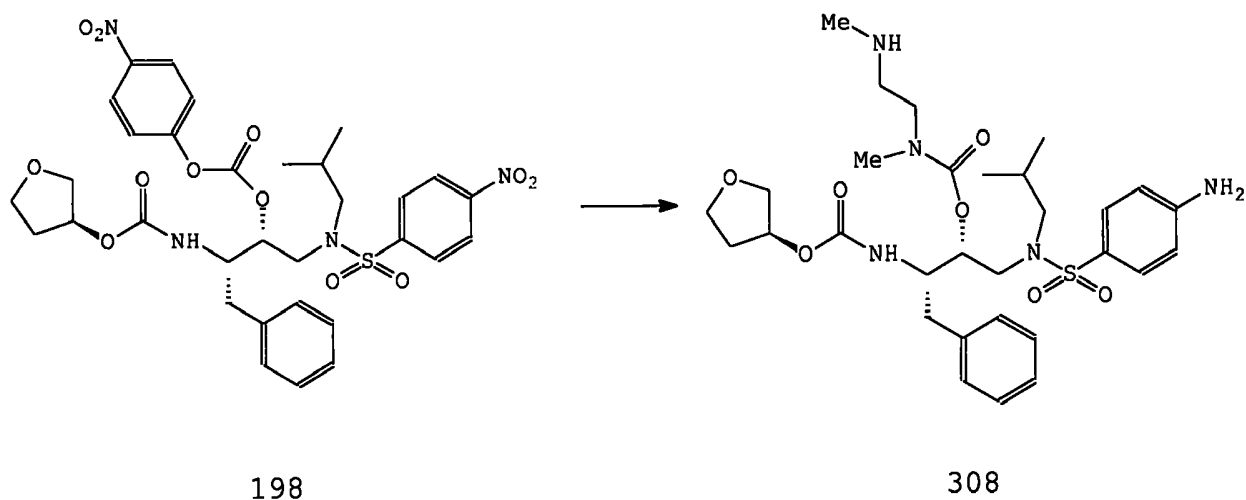
Syntéza zlúčeniny 207 zo zlúčeniny 198 sa uskutoční postupom opísaným v príklade 1, ale miesto di-*p*-nitrofenylkarbonátu sa použije (3*S*)-(-)-3-Boc-aminopyrolidín.

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou) (ES⁺): 618 (M + 1) 1 pík pri 4,19 min.

Analytická HPLC (A): t = 14,75 min.

¹H- a ¹³C-NMR: komplexné a prekrývajúce sa zmesi rotamérov.

Príklad 11



Syntéza zlúčeniny 308 zo zlúčeniny 198 sa uskutoční postupom opísaným v príklade 1, ale miesto di-*p*-nitrofenylkarbonátu sa použije *N*-trifenylmetyl-*N,N'*-dimetyletyléndiamín.

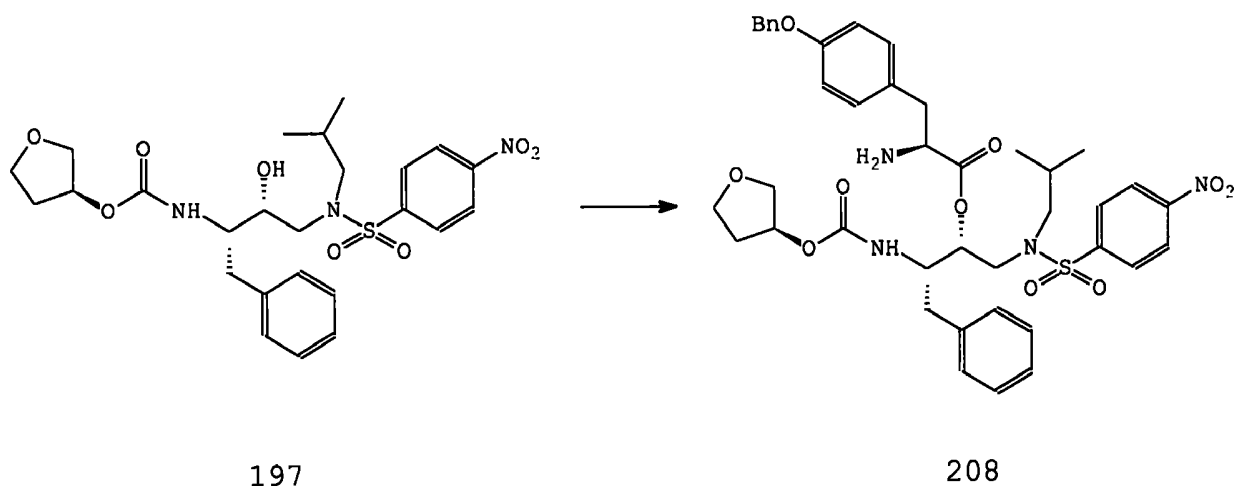
¹H-NMR: 0,76 (6H, dd), 1,65 (2H, m), 1,95 (1H, m), 2,07 (1H, m), 2,7 (2H, m), 2,75 (3H, s), 2,95 (3H, m), 3,45 (2H, m), 3,7 (4H, m), 4,2 (2H, šm), 5,05 (2H, šd), 6,62 (2H, d), 7,2 (5H, m), 7,5 (2H, d).

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou): 1 pík, 620 (MH⁺).

Príklad 12

Všeobecné postupy

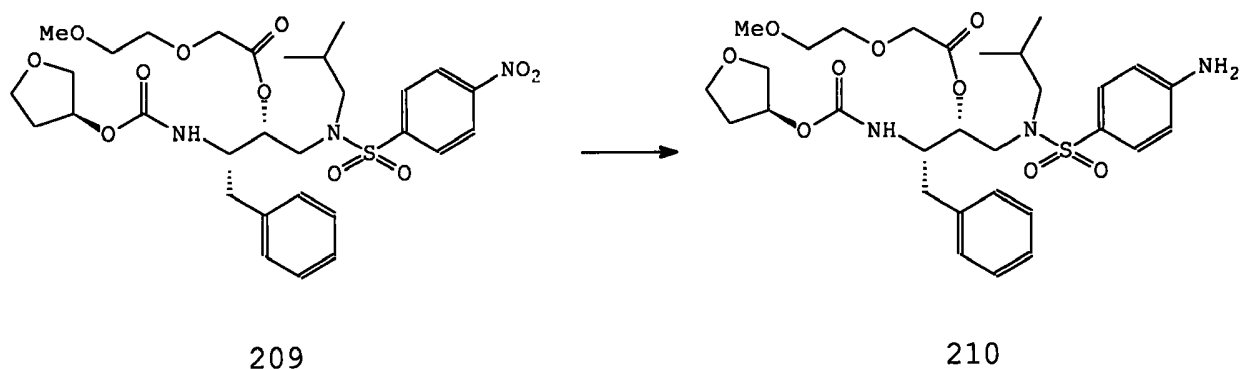
Acylácia:



K 200 mg (0,37 mmol) látky 197 rozpustenej v 5 ml dichlórmetánu sa pridá 183 mg (0,41 mmol) N-CBz-L-benzyltyrozinu a potom 231 mg (1,12 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu a 29 mg (0,23 mmol) dimetylaminopyridínu. Reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 24 hodín. Vzniknutá zrazenina sa odstráni filtráciou a filtrát sa zahustí vo vákuu. Finálny produkt sa prečistí na preparatívnej reverznej fáze C₁₈ s kolónou HPLC C₁₈ Waters Delta Prep 3000: YMC Pack ODS AA 12S05-2520WT 250 x 20 mm I. D. S-5 mm, 120 A, 0-100 % B počas 1/2 h, prietok 18 ml/min, detekcia pri 220 nm, B = 0,1 % kyseliny trifluóroctovej v acetonitrile, A = 0,1 % kyseliny trifluóroctovej vo vode.

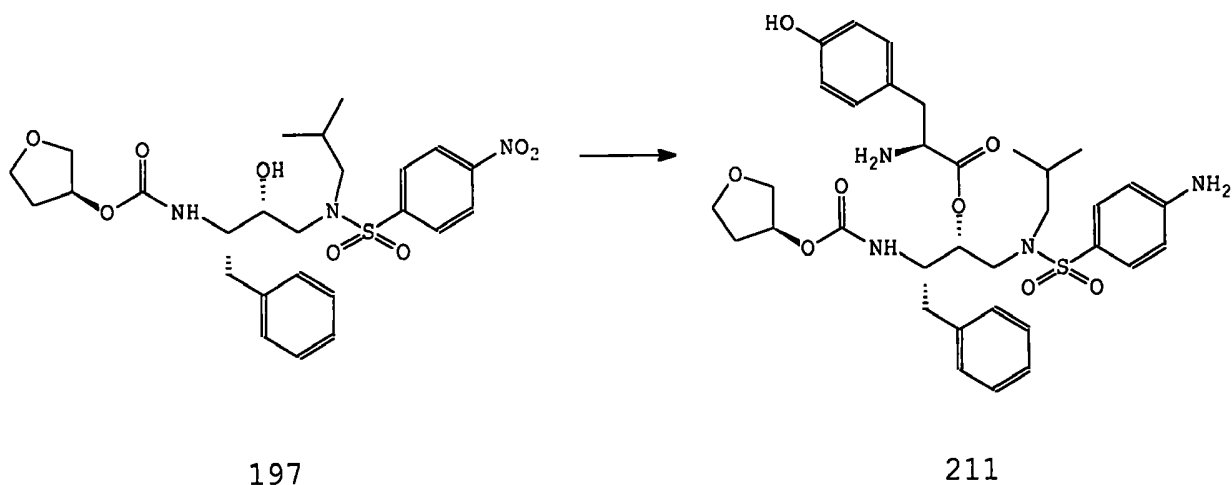
Vodná fáza sa lyofilizuje, čím sa získa 59 mg (16,3 %) GW431896X (U11484-72-10), $t_{\text{HPLC}} = 11,71$ min, molekulová hmotnosť 966,04, hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou): 967 (MH⁺).

Redukcia nitroskupiny:



Suspenzia zlučieniny 209 (170 mg) a 10 mg 10 % Pd/C v 95 % etanole sa prebubláva vodíkom v scintilačnej ampulke opatrenej septom a miešadlom. Priebežná hydrogenolyza cez noc pod vodíkovým balónom vedie k úplnej konverzii. Zo surovej zmesi sa odfiltruje katalyzátor a prečistí sa na reverznej fáze C₁₈ HPLC (Prep Nova-Pack C186 μm, 60 A, gradient 0-100 % B počas 30 min. Požadovaný produkt sa oddelí a lyofilizuje, čím sa získajú biele chuchvalce tuhej látky (50 mg, 30,8 %).

Príklad 13



Zlučienina 211 sa získa acyláciou a redukciou opísanou v príklade 12

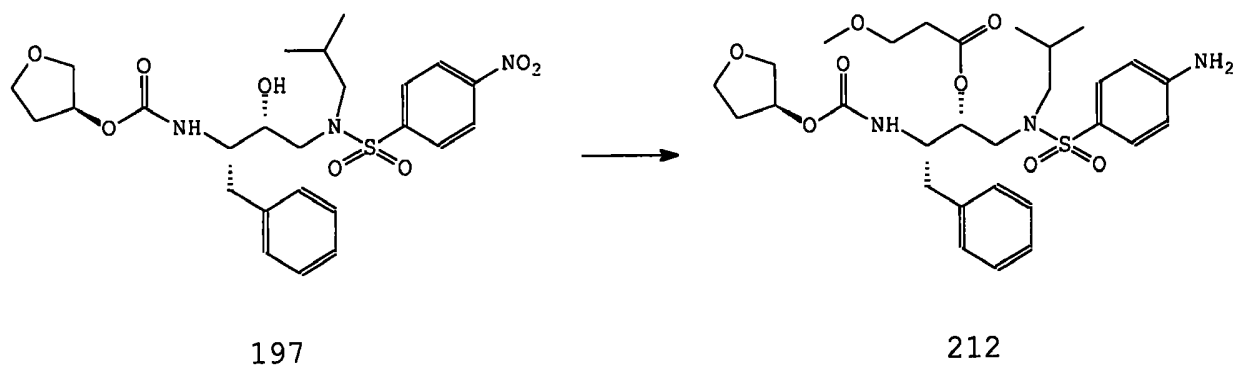
ES+ 669,2 (M + 1), $t_{\text{HPLC}} = 8,06$ min (D),

¹³C-NMR (perdeuterodimetylsulfoxid): 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.

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

Príklad 14



Látka 212 sa získa postupom opísaným v príklade 12

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

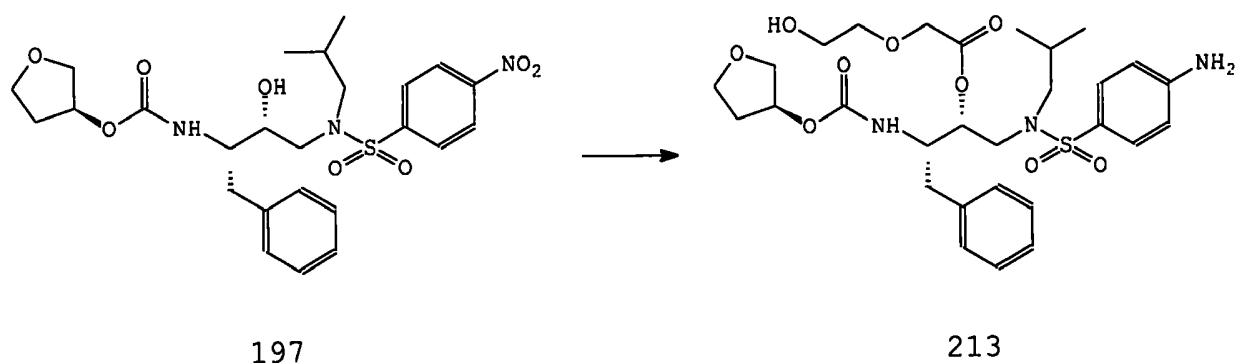
$^{13}\text{C-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 171,5, 155,8, 148,9, 137,8,
129,5, 129,3, 128,5, 126,7, 115,2, 75,2, 73,8, 73,1, 68,3,
67,0, 58,7, 57,1, 53,3, 49,2, 35,4, 32,4, 26,7, 20,1, 19,8.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform, 399,42 kHz): 8,33 (2H, d, $J = 8,8$),
7,95 (2H, d, $J = 8,8$), 7,23 (5H, m), 5,22 (2H, m), 5,08
(1H, m), 4,08 (1H, m), 3,80 - 3,45 (7H, m), 3,41 (3H, s),
2,98 (3H, m), 2,66 (1H, m), 2,57 (2H, m), 2,10 (1H, s),
1,93 (2H, m), 0,82 (3H, d), 0,78 (3H, d).

ES+: 622 (M + 1), 644 (M + Na), $t_{\text{HPLC}} = 10,29 \text{ min (D)}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (deuteriochloroform): 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.

Príklad 15



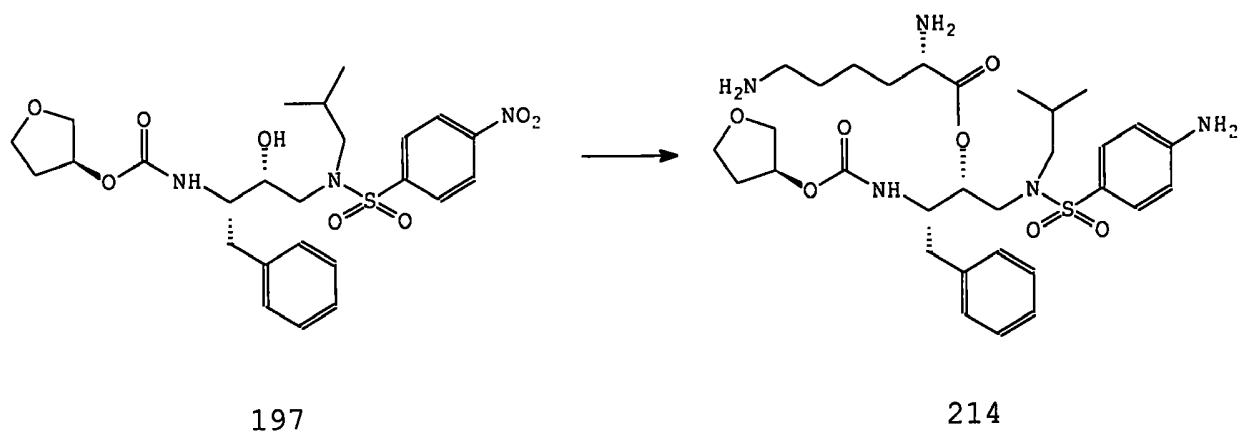
Látka 213 sa získa postupom opísaným v príklade 12.

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

$^{13}\text{C-NMR}$ (deuteriochloroform): 170,54, 156,2, 148,6, 136,8, 129,4, 129,2, 128,6, 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.

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

Príklad 16



Látka 214 sa získa postupom opísaným v príklade 12.

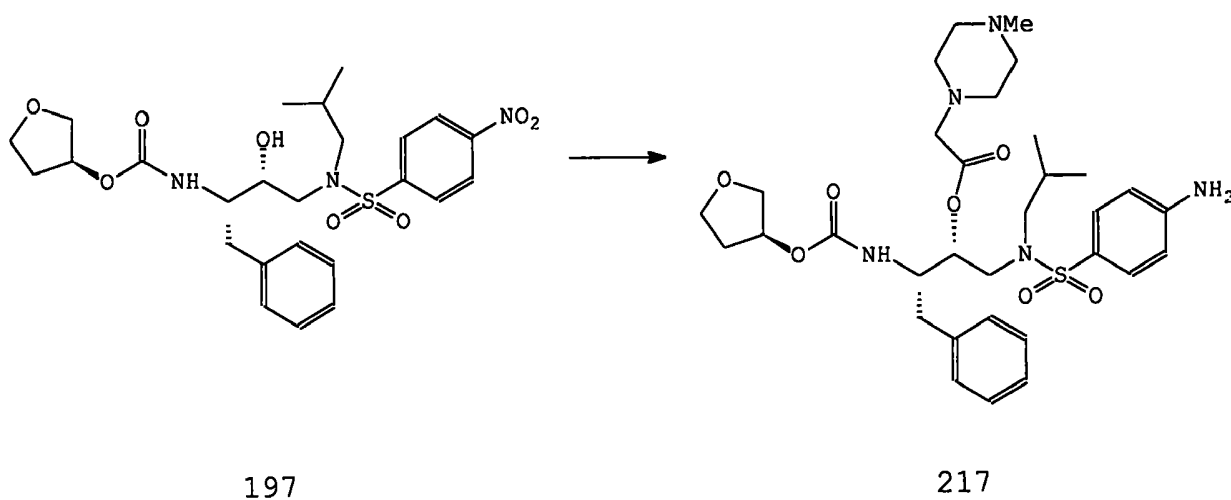
ES+: 634,4 (M + 1); $t_{\text{HPLC}} = 7,17 \text{ min (D)}$.

$^{13}\text{C-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 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,

$^1\text{H-NMR}$: 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), 3,46 (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).

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou): 1 pík, 692 (MH^+).

Príklad 19



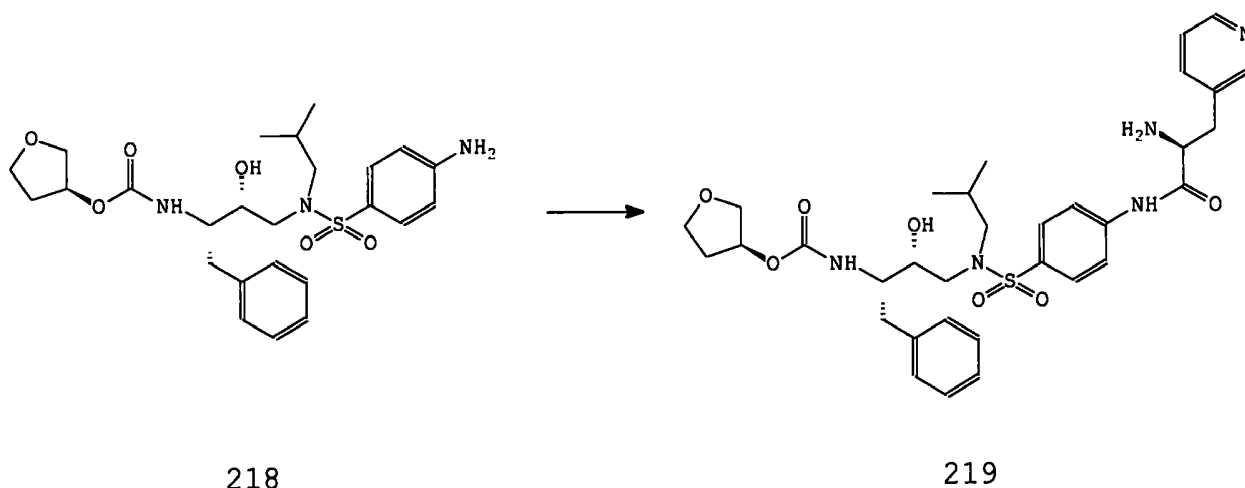
Látka 217 sa získa postupom opísaným v príklade 12.

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): 0,78 (6H, dd), 1,9 (2H, m), 2,1 (1H, m), 2,3 (3H, s), 2,9 (8H, m), 2,9 (2H, m), 3,15 (1H, m), 3,35 (1H, m), 3,5 (1H, m), 3,75 (4H, m), 4,06 (2H, s), 4,15 (2H, m), 4,9 (1H, dd), 5,05 (1H, šs), 5,2 (1H, šs), 6,63 (2H, d), 7,2 (5H, m), 7,55 (2H, d), 8,0 (2H, m).

ESMSP: 676 (MH^+)

Príklad 20

Všeobecný postup pre N-acylované zlúčeniny

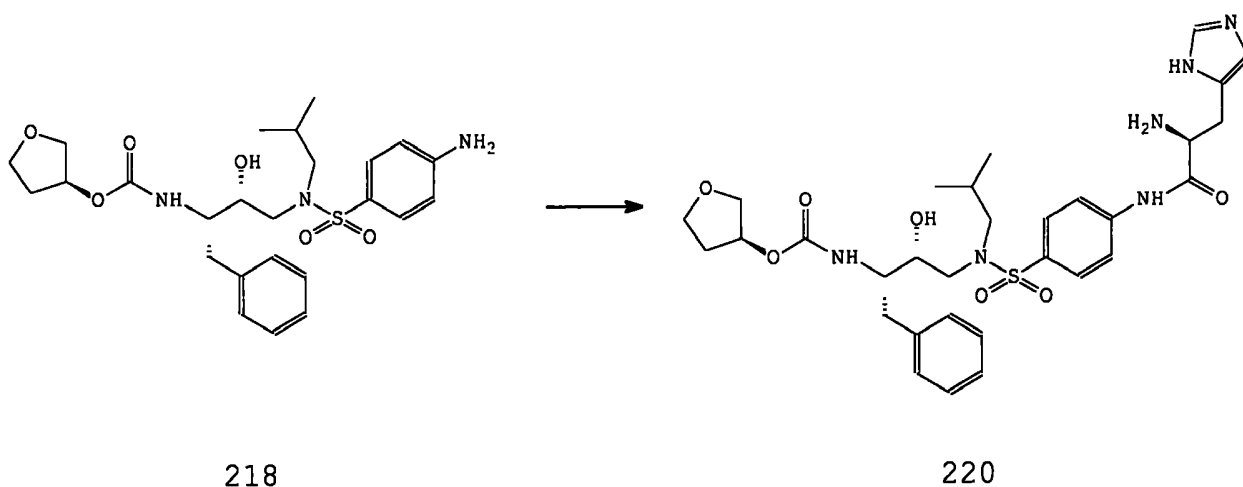


Zmes 0,5 g (1 mmol) (3*S*)-tetrahydro-3-furfuryl-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(*N*-izobutyl-4-aminobenzénsulfónamido)propyl]karbamátu, 0,4 g (1,5 mmol) Boc-(*S*)-3-pyridylalanínu, 0,29 g (1,5 mmol) EDCI a 0,1 g 4-dimetylaminopyridínu v 10 ml *N,N*-dimetylformamidu sa mieša pri teplote 25 °C počas 12 hodín. Prchavé podiely sa odstránia vo vákuu a zvyšok sa rozdelí medzi etylacetát a 1N kyselinu chlorovodíkovú. Organická vrstva sa premyje 1N hydroxidom sodným a nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší sa síranom horečnatým a zahustí sa vo vákuu. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 5 cm vrstve silikagélu (1 : 1 etylacetát/hexán), čím sa získa požadovaný *N*-acylovaný materiál. Po odstránení ochranných skupín 50 ml kyseliny trifluóroctovej a následnom odparení zvyšku s metanolom sa získa požadované proliečivo vo forme bielej peny (0,2 g, 26 %).

¹H-NMR (acetonitril-*d*₃): 0,95 (6H, dd), 2,0 (2H, m), 2,25 (1H, m), 2,8 - 3,1 (5H, m), 3,6 - 4,0 (7H, m), 4,25 (1H, m), 4,75 (1H, m), 5,18 (1H, m), 5,45 (1H, m), 7,0 (2H, d), 7,4 (5H, m), 7,75 (2H, d), 8,2 (1H, m), 8,8 (1H, d), 8,85 (1H, d), 9,15 (1H, s).

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou): 1 pík, 654 (MH⁺).

Príklad 21

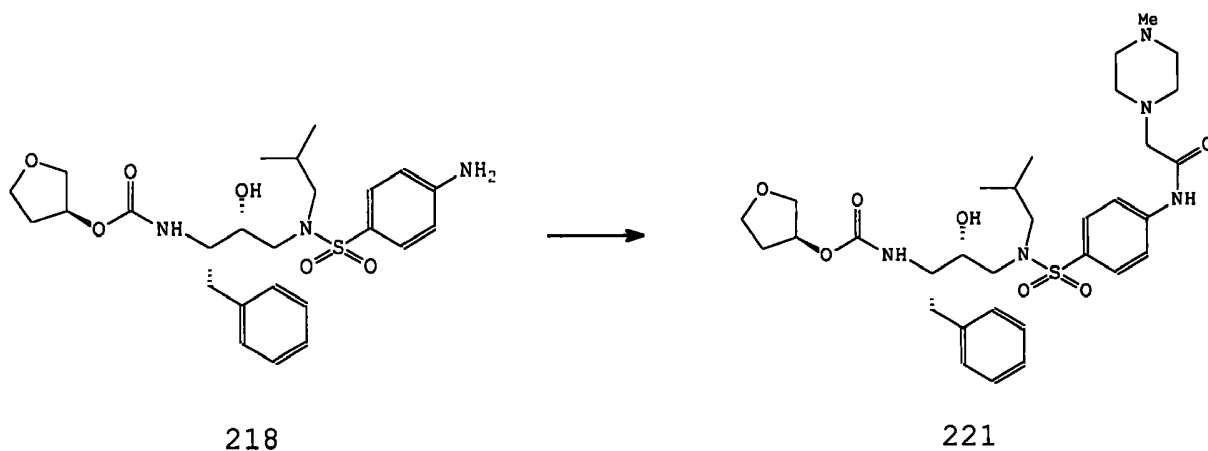


Látka 220 sa získa všeobecným postupom opísaným v príklade 20.

$^1\text{H-NMR}$ (acetón- d_6 /metanol- d_4): 0,95 (6H, t), 2,0 (2H, m), 2,2 (1H, m), 2,90 (1H, dd), 2,95 (2H, d), 3,12 (1H, dd), 3,4 (2H, m), 3,6 (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).

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou): 1 pík, 643 (MH^+).

Príklad 22

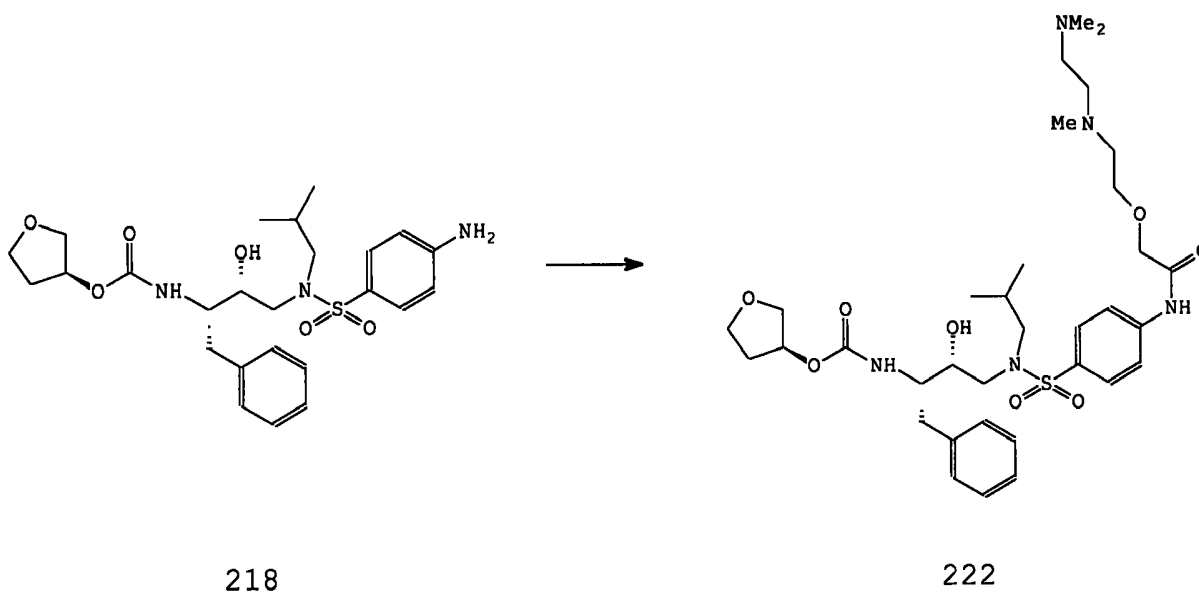


Látka 221 sa získa všeobecným postupom opísaným v príklade 20.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 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).

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou): 1 pík, 646 (MH^+).

Príklad 23

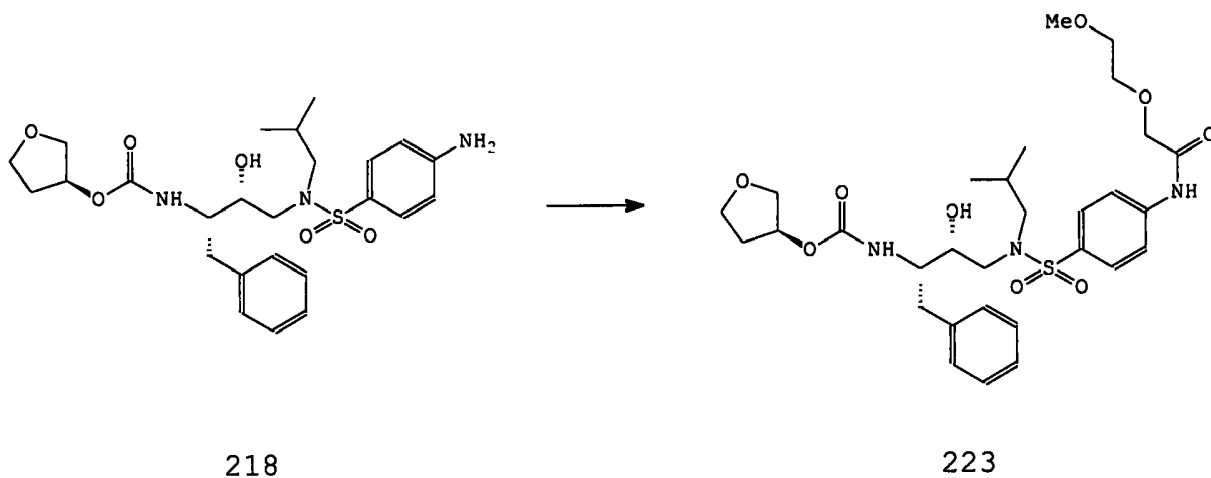


Látka 222 sa získa všeobecným postupom opísaným v príklade 20.

$^1\text{H-NMR}$ (acetonitril- d_3): 1,0 (6H, t), 2,0 (2H, m), 2,2 (1H, m), 3,0 (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).

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou): 1 pík, 692 (MH^+).

Príklad 24



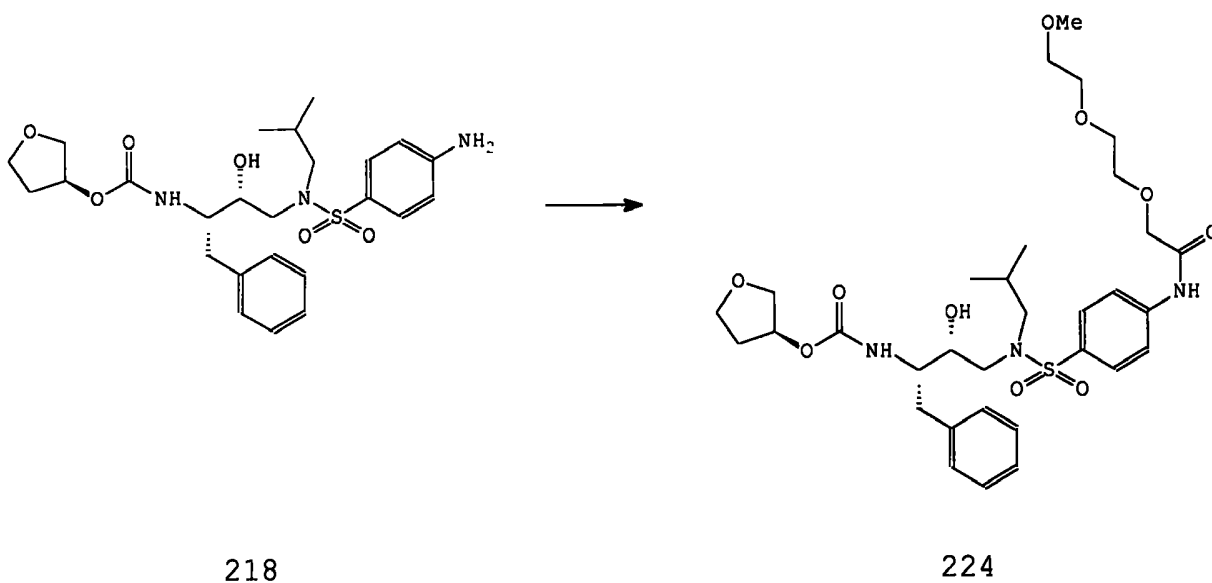
Látka 223 sa získa postupom opísaným v príklade 20.

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

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 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).

$^{13}\text{C-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 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.

Príklad 25

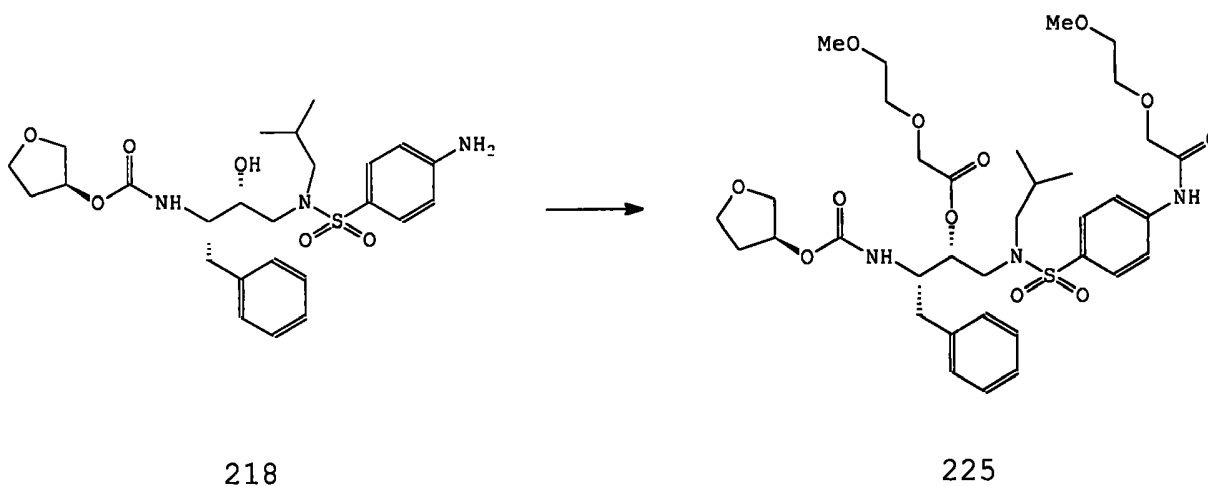


Látka 224 sa získa všeobecným postupom opísaným v príklade 20.

Príklad 26

O,N-Diacylované proliečivá

Všeobecný postup na prípravu O,N-diacylovaných zlúčenín je rovnaký ako postup opísaný v príklade 20, ale použije sa päťnásobný nadbytok činidiel v pomere k východiskovej látke.

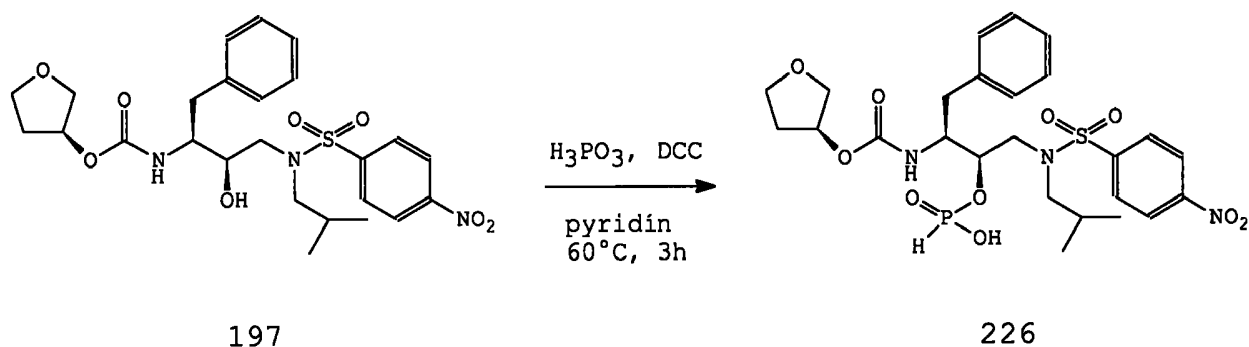


$t_{\text{HPLC}} = 9,26 \text{ min (D)}$; ES+: 738 (M + 1), 760 (M + Na).

$^{13}\text{C-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 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.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 10,1 (1H, s), 7,84 (2H, d), $J = 8,5$), 7,76 (2H, d, $J = 8,7$), 7,40 (1H, d, $J = 9,2$), 7,22 (5H, m), 5,14 (1H, m), 4,95 (1H, m, 4,1 (8H, m), 3,7 - 3,3 (13H, m), 3,28 (3H, s), 3,26 (3H, s), 2,86 (2H, m), 2,73 (1H, m), 2,59 (1H, m), 2,04 (1H, m), 1,83 (2H, m), 0,78 (6H, m).

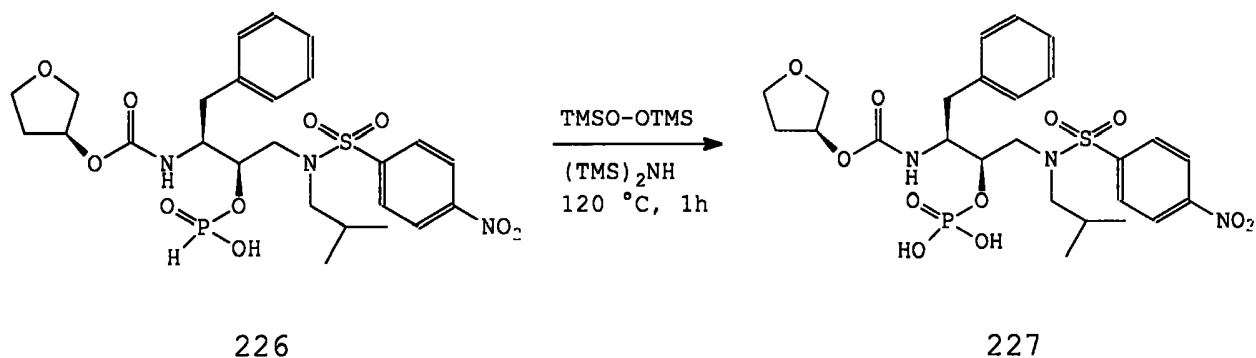
Príklad 27



K zmesi 2,93 g (5,47 mmol) látky 197 a 987 mg (2,2 ekvivalentu, 12,03 mmol) kyseliny fosforečnej (Aldrich) v 20 ml pyridínu sa pridá 2,37 g (2,1 ekvivalentu, 11,49 mmol) 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu (Aldrich) a reakčná zmes sa zohrieva počas 3 hodín v atmosfére dusíka na teplotu 60 °C. Rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu a zvyšok sa podrobí pôsobeniu 200 ml 0,1N vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a mieša sa počas 1 hodiny pri teplote miestnosti. Zmes sa prefiltruje a filtrát sa okyslí na pH 1,5 pridaním koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Potom sa extrahuje etylacetátom (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú sa a zahustia sa vo vákuu, čím sa získa 3,15 g (96 %) požadovaného produktu 226, ktorý sa priamo použije v ďalšej reakcii.

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

Príklad 28



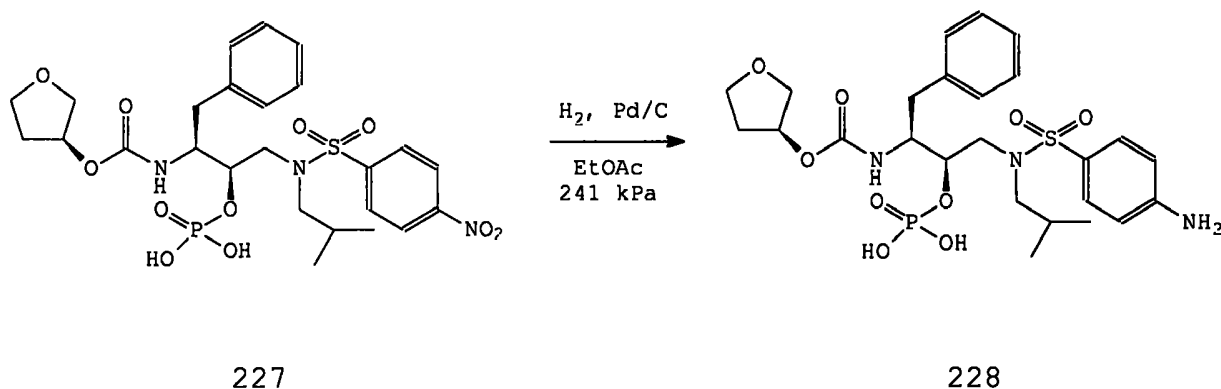
Suspenzia 5,47 mmol látky 226 v 18 ml hexametyldisilazánu sa mieša pri teplote 120 °C až kým nie je homogénna. Potom sa pridá 2,71 ml bis(trimetylsilyl)peroxidu (Gelest, Inc., 2,3 ekvivalentu, 12,58 mmol, 2,24 g). Po 1 hodine sa zmes ochladí na teplotu miestnosti, rozpúšťadlo sa odstráni vo vákuu, zvyšok sa mieša so 100 ml 0,1N vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, potom sa okyslí na pH 1,5 pridaním koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej, pridá sa nasýtený roztok chloridu sodného a extrahuje sa etylacetátom (3 x 100 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú sa a zahustia sa vo vákuu, čím sa získa 2,98 g (88 %) požadovaného produktu 227, ktorý sa priamo použije v ďalšej reakcii.

HPLC: $R_t = 9,28$ min (90 %), hmotnostné spektrum (AP+): 616,5 (M + 1).

Alternatívne sa môže látka 227 syntetizovať priamo z látky 197. Pri tomto postupe sa látka 197 rozpustí v pyridíne (300 ml). Vzniknutý roztok sa zahustí v vákuu na objem 150 ml pri teplote 50-55 °C. Roztok sa potom v atmosfére dusíka ochladí na teplotu 5 °C a počas 2 minút sa pridá 6,5 ml fosforylchloridu (1,24 ekvivalentu). Chladiaci kúpeľ sa odstaví a reakčná zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 2,5 hodiny. Roztok sa potom ochladí na teplotu 5 °C a počas 30 minút sa pridá 300 ml vody.

Výsledná zmes sa dvakrát extrahuje 150 ml 4-metylpentán-2-ónu (MIBK). Spojené extrakty sa dvakrát premyjú 250 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej. Vodné fázy sa spätne premyjú 60 ml MIBK a potom sa spojené MIBK roztoky podrobia pôsobeniu 150 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej. Táto dvojfázová zmes sa intenzívne mieša a zahrieva na teplotu 50 °C počas 2 hodín. Reakčná zmes sa ochladí na teplotu 20 °C, fázy sa oddelia a MIBK roztok sa premyje 150 ml nasýteného roztoku chloridu sodného. Produkt 227 sa izoluje vysušením roztoku síranom horečnatým, filtráciou sušidla a zahustením vo vákuu pri teplote 40 °C, čím sa získa 31 g (90 %) požadovanej látky vo forme svetložltej peny.

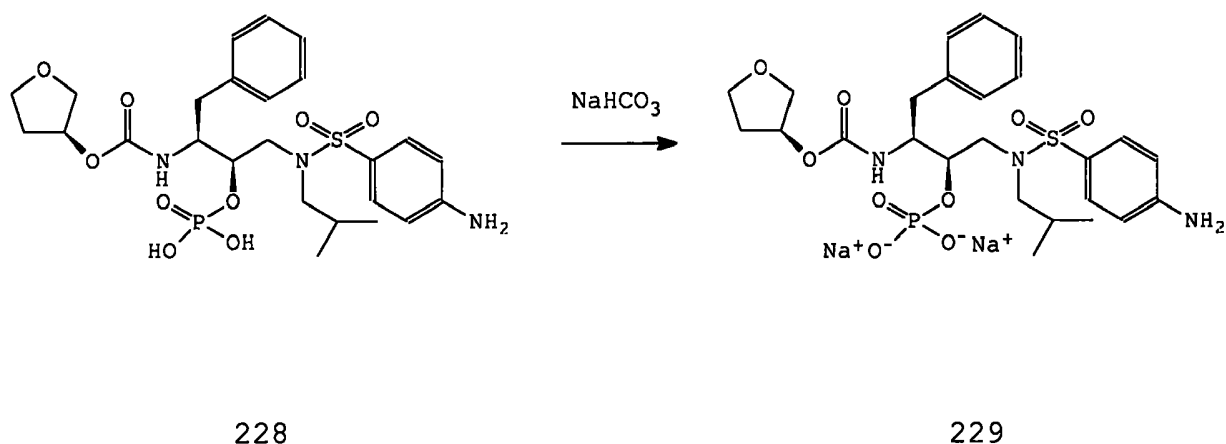
Príklad 29



Roztok 2,98 g (4,84 mmol) látky 227 v 50 ml etylacetátu sa podrobí pôsobeniu 300 mg 10 % paládia na uhlí (Aldrich) a pod tlakom vodíka 240 kPa (35 psi) sa upevní počas 16 hodín na Parrovu trepačku. Katalyzátor sa odstráni filtráciou a rozpúšťadlo sa odparí vo vákuu, čím sa získa 2,66 g (94 %) požadovaného produktu 228.

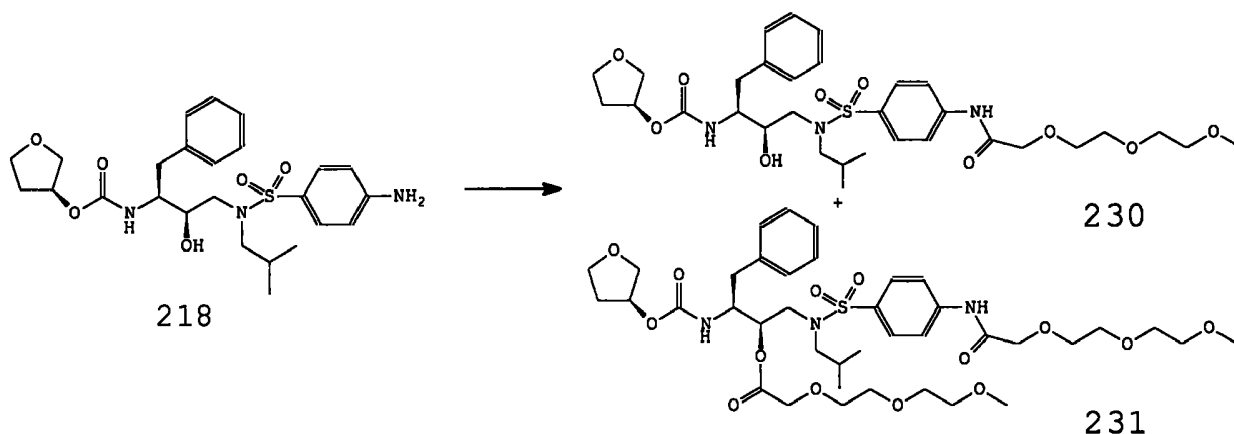
HPLC: $R_t = 7,23$ min (92 %), hmotnostné spektrum (ES⁺): 586,3 (M + 1).

Príklad 30



2,66 g (4,54 mmol) látky 228 sa podrobí pôsobeniu 10 ml vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (Baker, 3,0 ekvivalenty, 13,63 mmol, 1,14 g) a nanesie sa na stípec živice (Mitsubishi Kasei Corp., MCI-gél, CHP-20). Stípec sa premýva destilovanou vodou, až kým nie je eluent neutrálny, a potom sa produkt vymyje 1 % acetonitrilom vo vode. Čisté frakcie sa spoja a lyofilizujú sa, čím sa získa 918 mg čistej bis-sodnej soli 229.

Príklad 31



0,53 g (3,0 mmol) kyseliny 2-[2-(2-metoxietoxy)etoxy]octovej sa pridá k miešanému 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 bezvodého N,N-dimetylformamidu. Zmes sa mieša počas 30 minút pri teplote miestnosti a potom sa k roztoku naraz pridá 0,5 g (1,0 mmol) (3S)-tetrahydro-3-furfuryl-N-[(1S,2R)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(N-izobutyl-4-aminobenzénsulfónamido)propyl]karbamátu. Zmes sa

mieša počas 1 hodiny pri teplote 20 °C a potom počas ďalších 12 hodín pri teplote 50 °C. Zmes sa potom ochladí na teplotu 20 °C, pridá sa 50 ml éteru a roztok sa trikrát premyje vodou. Vodná fáza sa premyje éterom a potom sa spojené organické fázy vysušia bezvodým síranom horečnatým a prefiltrujú sa. Filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli, čím sa získa 102 mg (15 %) požadovanej mono-(N)-acylovanej a 262 g (32 %) bis-(O,N)-acylovanej zlúčeniny.

Mono-(N)-acylovaná zlúčenina:

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): 0,85 (6H, dd), 1,85 (2H, m), 2,08 (1H, m), 2,8 - 3,1 (7H, m), 3,33 (3H, s), 3,55 (3H, m), 3,7 - 3,9 (8H, m), 4,1 (2H, s), 5,0 (1H, d), 5,08 (1H, šs), 7,2 (5H, m), 7,70 (2H, d), 7,80 (2H, d), 9,09 (1H, s).

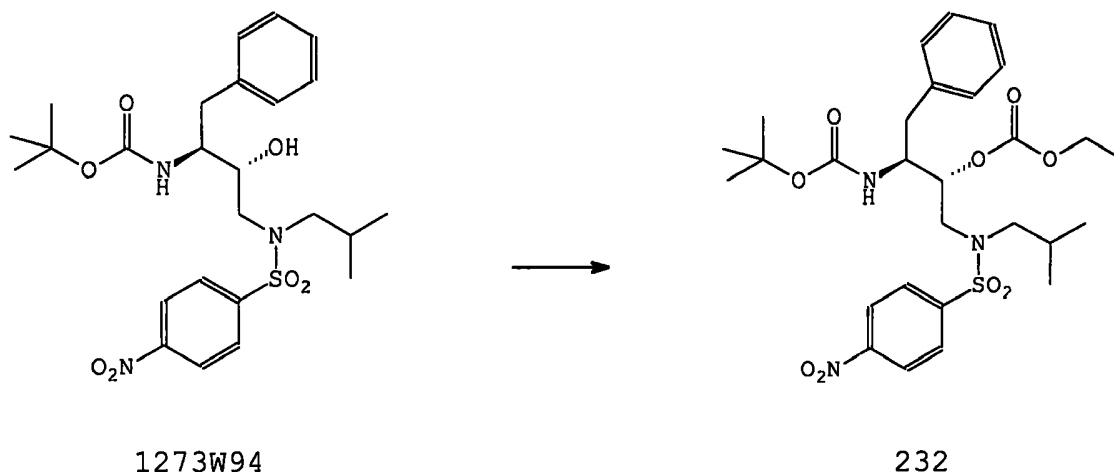
Hmotnostné spektrum (FAB+): 666 (M + 1).

Bis-(O,N)-acylovaná zlúčenina:

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): 0,77 (6H, m), 1,81 (1H, m), 1,95 (1H, m), 2,05 (1H, m), 2,6 - 3,0 (6H, m), 3,2 (1H, m), 3,332 (3H, s), 3,338 (3H, s), 3,5 - 3,8 (18H, m), 4,1 (2H, s), 4,14 (2H, s), 4,17 (1H, m), 5,05 (2H, m), 5,25 (1H, šs), 7,2 (5H, m), 7,69 (2H, d), 7,78 (2H, d), 9,06 (1H, s).

Hmotnostné spektrum (FAB+): 826 (M + 1), 848 (M + Na).

Príklad 32



0,521 g (1,0 mmol) látky 1273W94 sa rozpustí v 5 ml tetrahydrofuránu, potom sa v atmosfére dusíka ochladí na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a pridá sa 1,56 ml (2,5 mmol) 1,6M roztoku *n*-butyllítia v hexáne. Po 20 minútach pri teplote $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sa pridá 105 μl (1,1 mmol) etylchlórkarbamátu a zmes sa vytemperuje na teplotu miestnosti. Potom sa pridá ďalších 105 μl (1,1 mmol) etylchlórkarbamátu.

Zmes sa mieša počas ďalších 4 hodín, potom sa rozloží vodou a organické rozpúšťadlo sa odparí. Časť surového produktu sa prečistí chromatografiou na silikagéli ($R_f = 0,69$; 1 : 2 etylacetát/hexán), čím sa získa 0,131 g produktu.

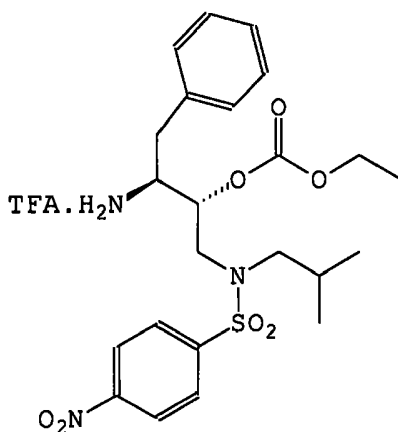
C,H,N:	vypočítané	46,06, 4,97, 5,88	
	nájdené	45,90, 4,97, 5,88	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 2,2\text{CF}_3\text{COOH}$

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou) (ES+): 592 (M + 1) 1 pík pri 6,96 min.

Analytická HPLC (A): $t = 24,57$ min.

^{13}C -NMR (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.

Príklad 33

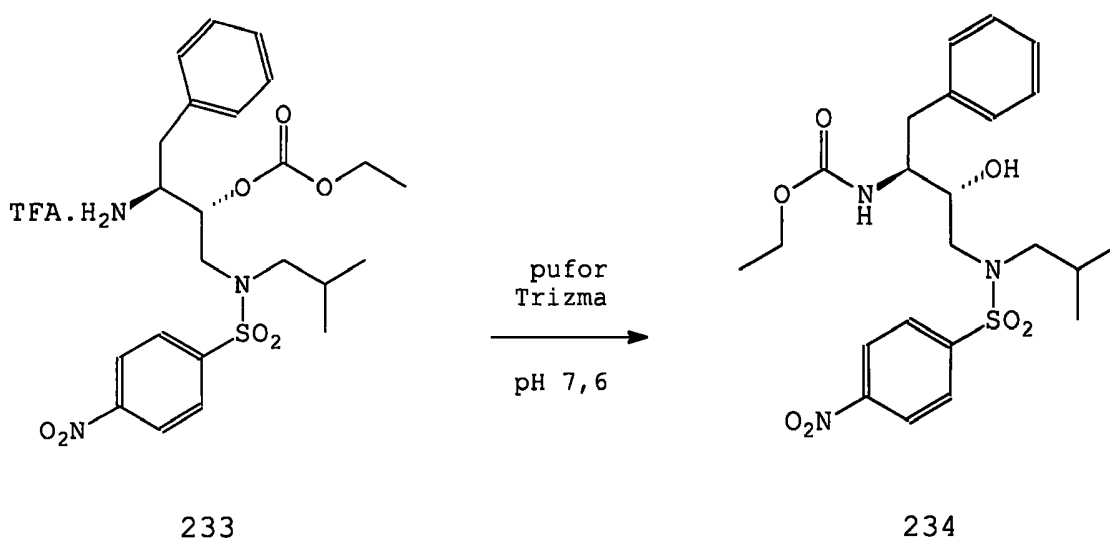


0,131 g už uvedeného etylkarbonátu sa rozpustí v 4 ml dichlórmetánu a pridajú sa 4 ml kyseliny trifluóroctovej. Rozpúšťadlo sa po 45 minútach pri teplote miestnosti odstráni, čím sa získa požadovaná zlúčenina.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 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 (6H, prekryté d, $J = 6,2$).

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou) (ES+): 497,3 ($M + 1$) 1 pík pri 4,76 min.

Príklad 34



C,H,N:	vypočítané	53,26, 6,14, 7,57	
	nájdené	53,22, 6,14, 7,57	$\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5\text{S} \cdot 0,8\text{CF}_3\text{COOH}$

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou) (ES+): 594 ($M + 1$) 1 pík pri 6,96 min.

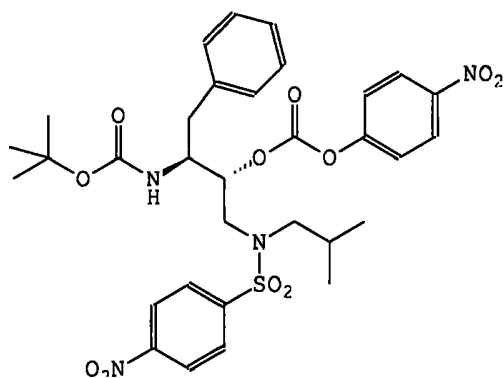
Analytická HPLC (A): $t = 24,57$ min.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 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 (2H, m), 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 (perdeuterodimetylsulfoxid): 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.

Príklad 35

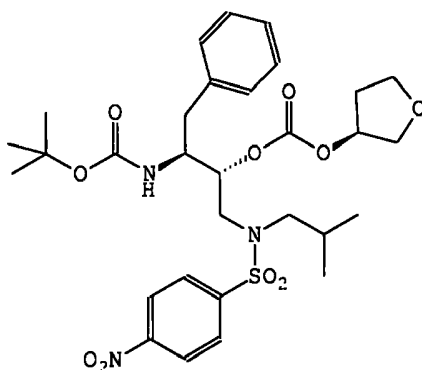


235

Syntéza látky 235 sa uskutoční analogickým postupom ako sa opisuje v príklade 1. Výťažok 15,2 %; $t_{\text{HPLC}} = 25,2$ min (A); $R_f = 0,54$ (B); ES+: 687,3 (M + 1).

^1H -NMR (deuteriochloroform): 8,34 (4H, dva prekryté d), 7,97 (2H, d, $J = 8,9$), 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).

Príklad 36

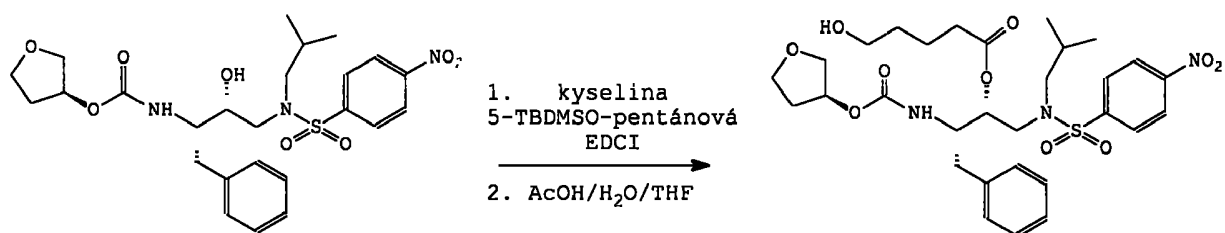


236

150 mg látky 235 sa rozpustí v 3 ml bezvodého dioxánu, pridá sa 0,35 ml *S*-(+)-3-hydroxytetrahydrofuránu a 0,14 ml trietylaminu. Zmes sa v atmosfére dusíka opatrne zohrieva počas 2 dní na teplotu varu. Konverzia na látku 236 je kvantitatívna. Rozpúšťadlá sa odstránia a zlúčenina sa prečistí chromatografiou na silikagéli (B); $t_{\text{HPLC}} = 22,98$ min (A); ES+: 636,2 (M + 1).

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): 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, prekrytý m), 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 prekryté d).

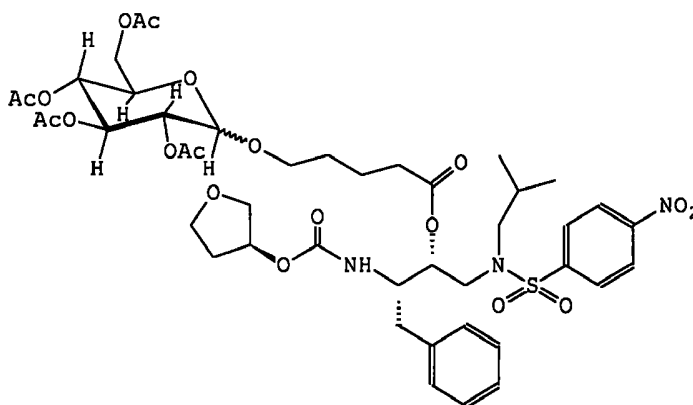
Príklad 37



197

237

Ac₄-GlcBr/Ag₂CO₃



238

Zmes 0,54 g (1,0 mmol) (3*S*)-tetrahydro-3-furfuryl-*N*-[(1*S*,2*R*)-1-benzyl-2-hydroxy-3-(*N*-izobutyl-4-aminobenzénsulfón-amido)propyl]karbamátu, 0,46 g (2 mmol) kyseliny 5-dimetyl-*terc*-butylsilyloxypentánovej, 0,346 g (1,8 mmol) EDCI a 0,556 ml (4,0 mmol) trietylamínu v 10 ml *N,N*-dimetylformamidu sa počas 24 hodín mieša pri teplote miestnosti. Potom sa pridajú 3 mmol kyseliny, EDCI a trietylamínu a v miešaní sa pokračuje počas ďalších 96 hodín. Potom sa pridá tretia dávka 3 mmol kyseliny a EDCI a zmes sa mieša ďalších 72 hodín až do úplnej konverzie. Reakčná zmes sa potom zriedi etylacetátom a extrahuje sa 1*N* kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prečistí

chromatografiou na silikagéli (30 % etylacetát v hexáne). Získa sa 500 mg požadovaného produktu.

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou): 1 pík, 772,5 (M + Na).

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): 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).

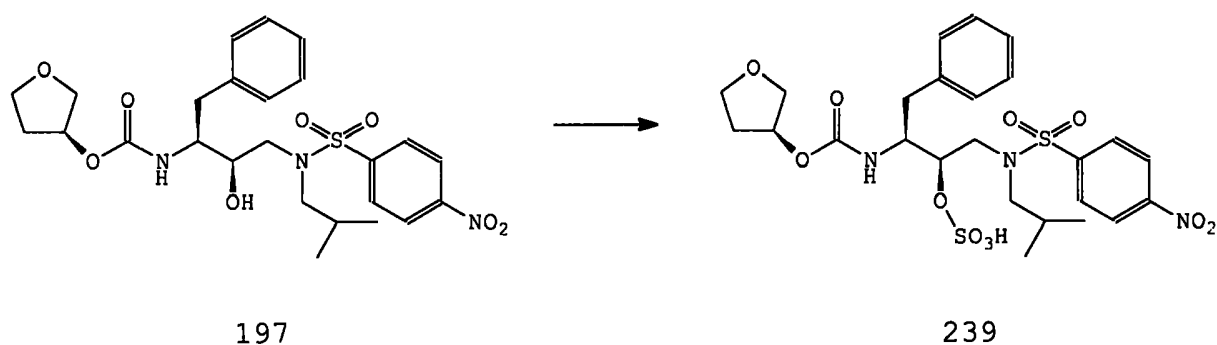
450 mg látky 238 sa rozpustí v 30 ml tetrahydrofuránu a pridá sa 20 ml vody a 50 ml kyseliny octovej. Zmes sa mieša počas 2 hodín pri teplote miestnosti a potom sa odparí. Titrácia hexánom poskytne 290 mg požadovaného alkoholu vo forme bielej tuhej látky.

Zmes 0,15 g (0,24 mmol) alkoholu, získaného z predošlej reakcie, 0,205 g (0,5 mmol) tetraacetylglukozylbromidu a 0,191 g (0,7 mmol) uhličitanu strieborného sa v 3 ml dichlórmetánu mieša počas 6 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa pridá ďalších 150 mg glukozylbromidu a 150 mg uhličitanu strieborného a zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Zmes sa naniesie na dosku silikagélu a vyvinie sa 30 % etylacetátom v hexáne. Získa sa 200 mg požadovaného chráneného proliečiva sacharidu vo forme bielej peny.

Hmotnostné spektrum (detekcia kvapalinovou chromatografiou): 1 pík, 966 (M + H).

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): 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).

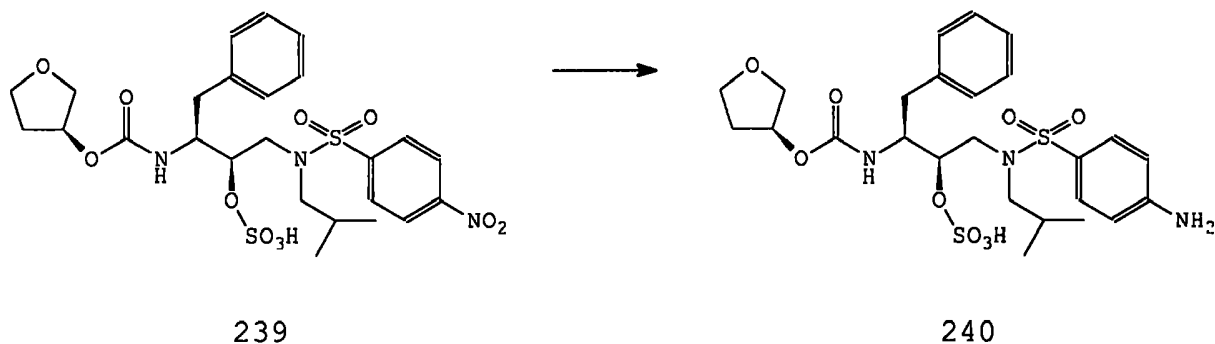
Príklad 38



1,5 g (9,4 mmol) komplexu SO_3 s pyridínom sa pridá k miešanému roztoku 1 g (1,87 mmol) látky 197 v 25 ml bezvodého tetrahydrofuránu. Zmes sa mieša počas 12 hodín pri teplote $20\text{ }^\circ\text{C}$ a potom sa prefiltruje. Filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku a zvyšok sa naniesie na stúpec silikagélu, pričom sa eluuje čistým etylacetátom a potom zmesou etylacetát/etanol 4 : 1, čím sa získka 471 mg (47 %) látky 239 ako bezfarebnej peny.

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

Hmotnostné spektrum (ES⁻): 614 (M - 1).

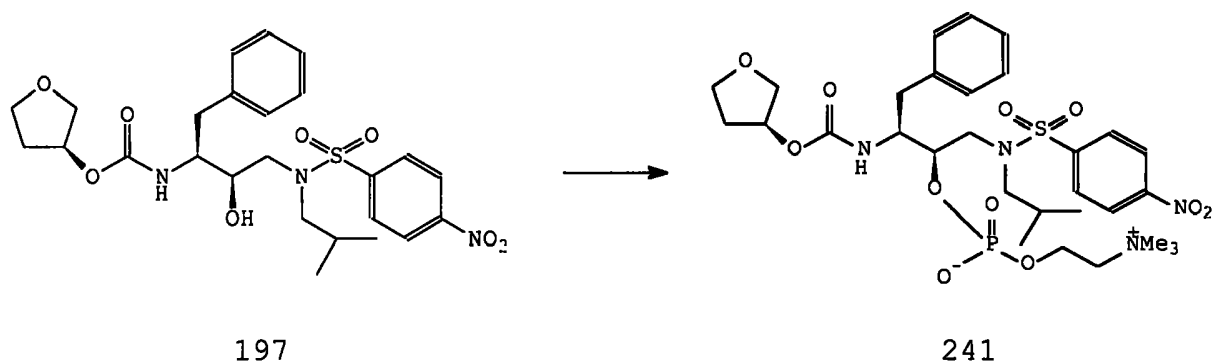


100 mg (0,162 mmol) látky 239 sa rozpustí v 15 ml bezvodého tetrahydrofuránu a k roztoku sa pridá 200 mg Pd/BaSO₄ (5 % obsah paládia). Zmes sa mieša počas 8 hodín v atmosfére vodíka pri normálnom tlaku, potom sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa vysuší vo vákuu (130 Pa, 48 hodín), čím sa získka 80 mg (81 %) látky 240 vo forme bezfarebnej peny.

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

Hmotnostné spektrum (ES⁻): 584 (M - 1).

Príklad 39

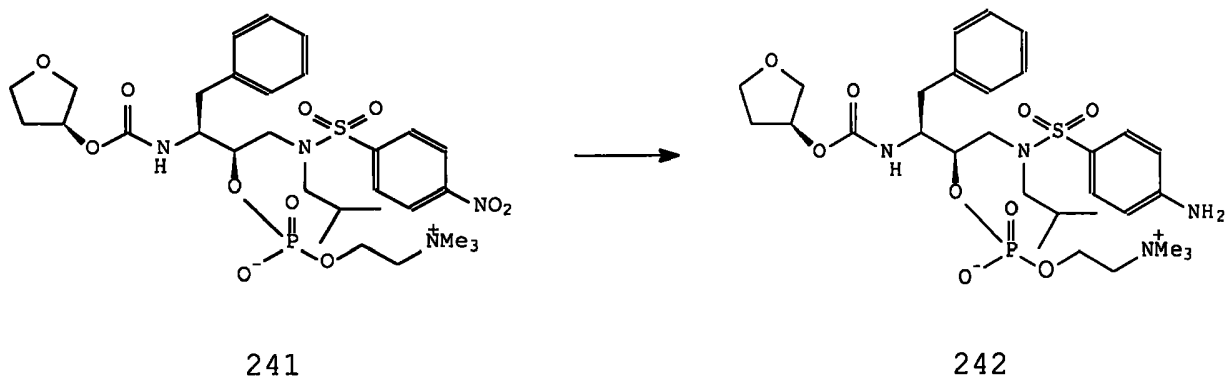


780 mg (3 mmol) 2-chlór-1,3,2-dioxafosfolánu sa pri teplote 0 °C pridá k miešanému roztoku 1,07 g (2 mmol) látky 197 a 0,7 ml (4 mmol) N,N-diizopropyletylamínu v 25 ml dichlórmetánu. Zmes sa vytemperuje na teplotu miestnosti a mieša sa počas 2 hodín. Potom sa ochladí na teplotu 0 °C a pridá sa 1,5 g (9,3 mmol) brómu v 5 ml dichlórmetánu. Zmes sa mieša počas 1 hodiny pri teplote 20 °C a potom sa odparí pri zníženom tlaku. K zvyšku sa pridá 15 ml 50 % vodného roztoku trimetylamínu a zmes sa mieša počas 12 hodín pri teplote 20 °C. Rozpúšťadlá sa odstránia pri zníženom tlaku a k zvyšku sa pridá 50 ml zmesi etylacetát/etanol 9 : 1 a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na 8 cm stĺpci silikagélu, pričom sa eluuje čistým etylacetátom a potom čistým metanolom, čím sa získa 1,15 g (82 %) látky 241 vo forme špinavobielej tuhej látky.

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

Hmotnostné spektrum (ES⁺): 701 (M + 1), 184 (fosfatidylcholín⁺).

Príklad 40

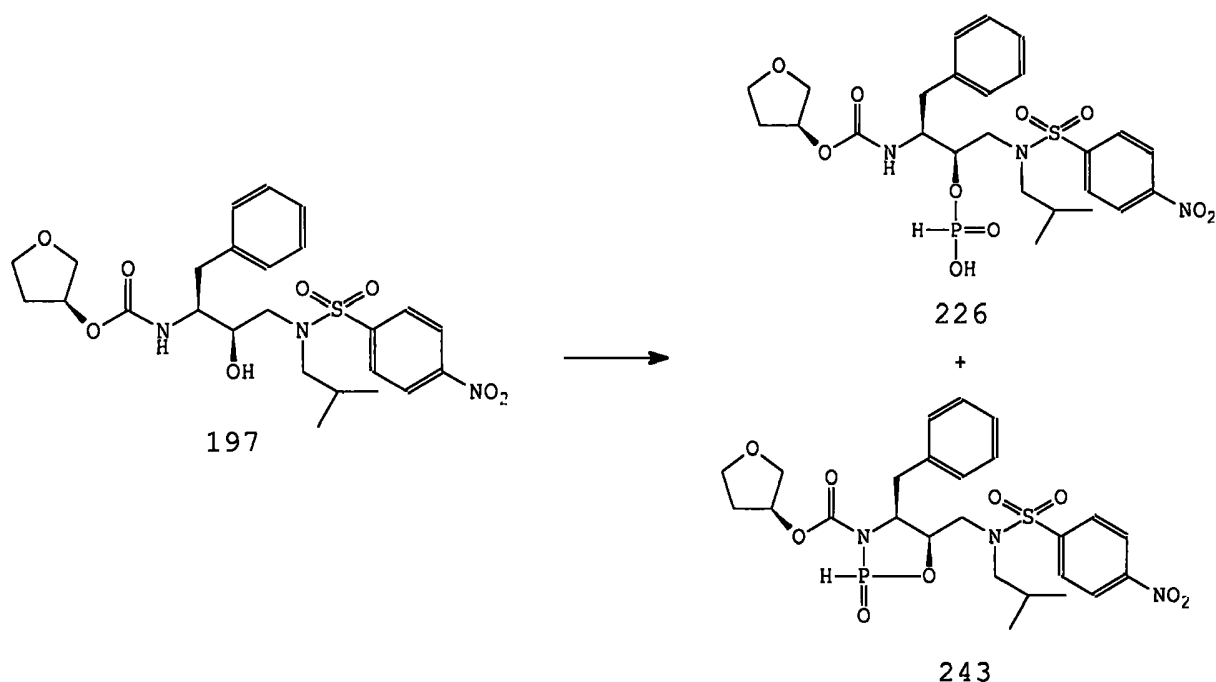


250 mg Pd/C (obsah paládia 10 %) sa pridá k roztoku 250 mg (0,35 mmol) látky 241 v 10 ml metanolu a zmes sa mieša v atmosfére vodíka pri normálnom tlaku a teplote 20 °C počas 4 hodín. Zmes sa prefiltruje a filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa rozpustí v 10 ml vody a lyofilizuje sa, čím sa získa 174 mg (74 %) bielej látky 242.

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

Hmotnostné spektrum (ES⁺): 671 (M + 1), 184 (fosfatidylcholín⁺).

Príklad 41



0,175 ml (2 mmol) chloridu fosforitého sa pri teplote 20 °C za miešania pridá k roztoku 1,07 g (2 mmol) látky 197 a 0,35 ml (2 mmol) *N,N*-diizopropyletylamínu v 25 ml dichlórmetánu. Zmes sa mieša pri teplote 20 °C počas 4 hodín, potom sa pridá 1 ml vody a mieša sa počas ďalších 12 hodín pri rovnakej teplote. Potom sa k zmesi pridajú 3 g bezvodého síranu horečnatého, zmes sa mieša počas 30 minút a prefiltruje sa. Filtrát sa zahustí pri zníženom tlaku a zvyšok sa prečistí chromatografiou na silikagéli, pričom sa eluuje zmesou etylacetát/hexán 4 : 1 a potom etylacetát/etanol 1 : 1, čím sa získa 402 mg (48 %) látky 226 a 427 mg (36 %) látky 243.

Látka 226:

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 0,82 (6H, dd), 1,84 (1H, m), 1,98 (1H, m), 2,10 (1H, m), 2,68 (1H, dd), 2,9 – 3,2 (4H, m), 3,6 – 3,8 (3H, m), 3,94 (1H, t), 4,30 (1H, šs), 4,97 (1H, šs), 7,30 (5H, m), 8,14 (2H, d), 8,43 (2H, d).

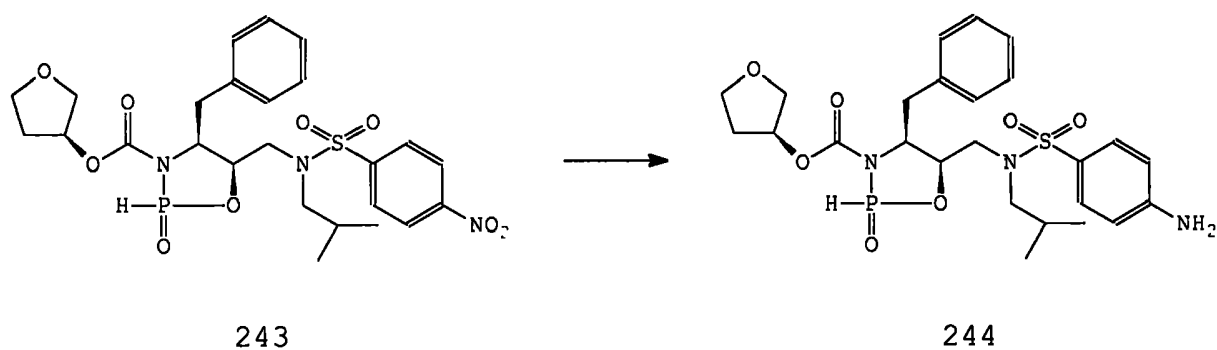
Hmotnostné spektrum (ES-): 598 (M - 1).

Látka 243 (zmes diastereomérov 1 : 1):

$^1\text{H-NMR}$ (deuteriochloroform): 0,80 (6H, m), 1,8 - 2,1 (4H, m),
2,8 - 3,2 (6H, m), 3,7 - 3,9 (4H, m), 4,15 (1H, m),
4,8 - 5,15 (2H, m), 5,57, 5,72 (1H, dd), 7,25 (5H, m), 7,95
(2H, dd), 8,35 (2H, m).

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

Príklad 42

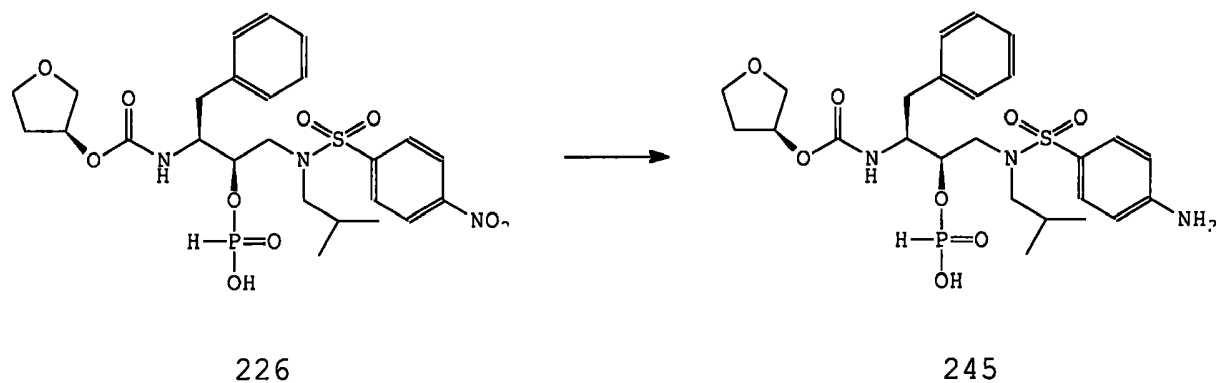


Redukcia sa uskutoční postupom opísaným v príklade 40 vo výťažku 79 %.

$^1\text{H-NMR}$ (perdeuterodimetylsulfoxid): 0,81 (6H, dd), 1,82 (1H, m),
1,95 (1H, m), 2,08 (1H, m), 2,6 - 3,15 (6H, m), 3,6 - 3,75
(3H, m), 4,03 (1H, t), 4,28 (1H, m), 4,96 (1H, šs), 6,07
(2H, s), 6,65 (2H, d), 7,25 (5H, m), 7,42 (2H, d).

Hmotnostné spektrum (ES⁻): 568 (M - 1).

Príklad 43



Redukcia sa uskutoční postupom opísaným v príklade 40 vo výťažku 98 % (zmes diastereoizomérov 1 : 1).

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

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

Príklad 44

Farmakokinetika u potkanov Sprague-Dawley po jednorazovej perorálnej dávke

S cieľom študovať farmakokinetiku proliečiva podľa predkladaného vynálezu sa podáva samcom a samicam potkanov Sprague-Dawley jednorazová perorálna dávka série proforiem podľa predkladaného vynálezu a látky VX-478. Testuje sa podávanie rovnakého látkového množstva radu proforiem podľa predkladaného vynálezu s rôznymi farmaceutickými nosičmi.

Oddelené skupiny samcov a samic potkanov Sprague-Dawley (3/pohlavie/skupina) dostali perorálnu dávku zlúčeniny 229 v rôznych nosičoch (vždy rovnaký molárny ekvivalent 40 mg/kg látky VX-478). Nosičmi zlúčeniny 229 boli: 1) voda; 2) 5/4/1; 3) PEG 400; 4) TPGS/PEG 400; a 5) PEG. Nosičmi látky VX-478 boli: 1) 33 % TPGS/PEG 400/PEG; a 2) 12,5 % TPGS/PEG 400/PEG.

V rôznych časových intervaloch po podaní sa odoberali vzorky krvi a analyzovali sa prostredníctvom HPLC a hmotnostného spektra na prítomnosť tak látky 229 ako aj jej metabolitu a látky VX-478. Výsledky tejto štúdie sú uvedené v tabuľke IV.

Tabuľka IV

Zlúčenina	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 potkanov	3	3	3	3	6	≥3
mol. ekviv. dávka/dávka 478 (mg/kg)	40 PO	40 PO	40 PO	40 PO	41 PO	50 PO
AUC (μgh/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
polčas (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††	referenčná	referenčná

- ekvivalentom 40 mg/kg látky VX-478 je 50 mg/kg látky 229
- po 15 minútach sa v plazme nenašla žiadna látka 229 (prvý dátový bod)
- * predstavuje harmonický stred
- † relatívna dostupnosť látky VX-478 v porovnaní s prototypom klinickej formulácie
- †† relatívna dostupnosť látky VX-478 v porovnaní s prototypom toxikologickej formulácie

Podobná štúdia sa uskutočnila u psov, pričom sa použili kapsule zlúčeniny 229 a roztok etanol/metylcelulóza. Porovnávací bol TPGS obsahujúci roztok látky VX-478. Výsledky tejto štúdie sú uvedené v tabuľke V.

Tabuľka V

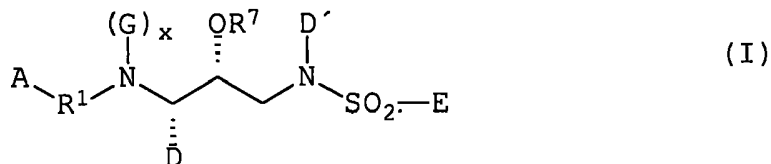
Zlúčenina	229	229	VX-478
nosič	tuhé kapsule	metylcelulóza v zmesi 5 % etanolu a vody	22 % TPGS/PEG 400/PG
počet psov	2	2	> 2
mol. ekviv. dávka/dávka 478 (mg/kg)	17 PO	17 PO	17 PO
AUC ($\mu\text{gh/ml}$)	16,7 \pm 2,7	14,2 \pm 3,2	23,5 \pm 7,4
C _{max} ($\mu\text{g/ml}$)	6,1 \pm 1,7	6,3 \pm 0,3	6,8 \pm 1,1
T _{max} (h)	2,3 \pm 0,6	0,5 \pm 0,5	1,0 \pm 0,8
relat. dost. VX-478 (%)	71,1	60,4	referenčná

Výsledky dokazujú, že perorálne podávanie zlúčeniny 229 vo forme vodného roztoku vedie v porovnaní s ostatnými študovanými nosičmi k zlepšenej biologickej dostupnosti. Takisto po podaní zlúčeniny 229 sa v krvnej vzorke z prvého intervalu nedetegovala žiadna látka 229 (alebo neskoršia vzorka), čo ukazuje na prvú metabolickú cestu k VX-478. Porovnanie vodnej dávky zlúčeniny 229 s dvoma nevodnými prostriedkami použitými pre VX-478 ukázalo ekvivalenciu v dodávke, čo ilustruje rozsah nájdený pre biologickú dostupnosť.

Aj keď sa opísal celý rad uskutočnení predkladaného vynálezu, je zrejmé, že základná interpretácia sa môže pozmeniť, čím sa získajú ďalšie uskutočnenia, ktoré používajú produkty a postupy predkladaného vynálezu. Preto je logické, že sa rámec vynálezu definuje pripojenými nárokmi presnejšie než špecifickými uskutočneniami, ktoré sa prezentovali uvedenými príkladmi.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčenina všeobecného vzorca I



kde

každá skupina R^1 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{S}(\text{O})_2-$, skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, skupina $-\text{O}-\text{S}(\text{O})_2-$, skupina $-\text{NR}^2-\text{S}(\text{O})_2-$, skupina $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-$ a skupina $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})-$;

každá skupina A je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvoria päťčlenné až sedemčlenné monocyklické heterocykly obsahujúce 1 až 3 endocyklické heteroatómy, ktoré môžu byť prípadne metylované v mieste pripojenia, prípadne kondenzované s benzoskupinou, prípadne viazané prostredníctvom alkylového mostíka obsahujúceho 1 až 3 atómy uhlíka a prípadne kondenzované s päťčlenným až sedemčlenným monocyklickým heterocyklom obsahujúcim 1 až 2 endocyklické heteroatómy, a kde nemetylované tetrahydrofuránové skupiny sú výslovne vylúčené;

každá skupina Ht je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 7 atómov uhlíka; cykloalkenylová skupina obsahujúca 5 až 7 atómov uhlíka; arylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka; alebo päťčlenná až sedemčlenná nasýtená alebo nenasýtená heterocyklická skupina obsahujúca jeden alebo viacero heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm dusíka, skupina $-\text{N}(\text{R}^2)-$, atóm kyslíka, atóm síry a skupina $-\text{S}(\text{O})_n-$; kde uvedená arylová skupina alebo uvedená heterocyklická skupina je prípadne kondenzovaná so skupinou $-\text{Q}$; a kde akýkoľvek člen uvedenej skupiny Ht je prípadne substituovaný jedným alebo viacerými substituentami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-\text{OR}^2$,

skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)(R^2)$, skupina $-R^2-OH$, kyanoskupina, 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 $-S(O)_n-Q$, metyléndioxyskupina, skupina $-N(R^2)-S(O)_2(R^2)$, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, nitroskupina, skupina $-Q$, skupina $-O-Q$, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-R^7$, skupina $-N(R^2)(R^7)$ alebo skupina $-N(R^7)_2$;

každá skupina Q je nezávisle vybraná z trojčlenných až sedemčlenných nasýtených, čiastočne nasýtených alebo nenasýtených karbocyklických kruhových systémov; alebo päťčlenných až sedemčlenných nasýtených, čiastočne nasýtených alebo nenasýtených heterocyklických kruhových systémov obsahujúcich jeden alebo viacero heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm dusíka, atóm síry, skupina $-S(O)_n-$ alebo skupina $-N(R^2)-$; kde skupina Q je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$, skupina $-R^2-OH$, kyanoskupina, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-C(O)-N(R^2)_2$, atóm halogénu alebo trifluórmetylová skupina;

každá skupina R^2 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka prípadne substituovaná skupinou $-Q$;

každé x je nezávisle 0 alebo 1;

každá skupina R^3 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-Ht$, alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka a alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, kde akákoľvek zo skupín R^3 , okrem atómu vodíka, môže byť prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NH-R^2$, skupina $-S(O)_n$, skupina $-N(R^2)(R^2)$, skupina $-Ht$, kyanoskupina, skupina $-SR^2$, skupina $-CO_2R^2$, skupina $-NR^2-C(O)-R^2$;

každé n je nezávisle 1 alebo 2;

G, ak je prítomné, je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, skupina $-R^7$ alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, alebo ak je G alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, G a R^7 sú na seba viazané buď priamo alebo cez jeden- až trojuhlíkatý mostík, pričom vznikne heterocyklický kruh; alebo

ak G nie je prítomné (t. j. keď x v $(G)_x$ je 0), atóm dusíka, na ktorý sa viaže G, sa viaže priamo na skupinu R^7 na $-OR^7$.

každá skupina D a D' je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-Q$; alkylová skupina obsahujúca 1 až 5 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$, skupina $-S-Q$ a skupina $-Q$; alkenylová skupina obsahujúca 2 až 4 atómy uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ a skupina $-Q$; cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná alebo kondenzovaná so skupinou $-Q$; a cykloalkenylová skupina obsahujúca 5 až 6 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná alebo kondenzovaná so skupinou $-R^6$;

každá skupina E je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-Ht$; skupina $-O-Ht$; skupina $-Ht-Ht$; skupina $-OR^3$; skupina $-N(R^2)(R^3)$; alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-R^4$ a skupina $-Ht$; a alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, ktorá môže byť prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-R^4$ a skupina $-Ht$; nasýtená karbocyklická skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-R^4$ alebo skupina $-Ht$; alebo nenasýtená karbocyklická skupina obsahujúca 5 až 6 atómov

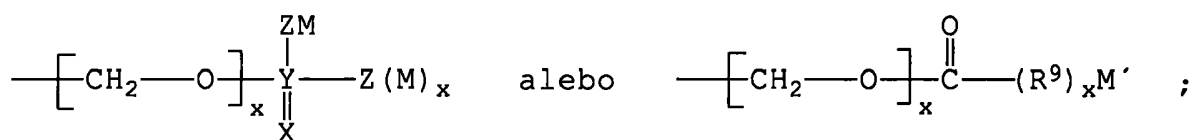
uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-R^4$ alebo skupina $-Ht$;

každá skupina R^4 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NHR^2$, skupina $-S(O)_2-NHR^2$, atóm halogénu, skupina $-NR^2-C(O)R^2$ a kyanoskupina;

každá skupina R^5 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka a alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka prípadne substituovaná arylovou skupinou;

každá skupina R^6 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí arylová skupina, karbocyklická skupina a heterocyklická skupina, kde uvedená arylová skupina, karbocyklická skupina a heterocyklická skupina môžu byť prípadne substituované jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-OR^5$, skupina $-R^5$, skupina $-N(R^5)(R^5)$, skupina $-N(R^5)-C(O)-R^5$, skupina $-R^5-OH$, kyanoskupina, skupina $-CO_2R^5$, skupina $-C(O)-N(R^5)(R^5)$, haloskupina a trifluórmetylová skupina;

každá skupina R^7 je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí



kde M je nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm lítia, atóm sodíka, atóm draslíka, atóm horčíka, atóm vápnika, atóm bárya, skupina $-N(R^2)_4$, alkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 12 atómov uhlíka, skupina $-R^6$; kde 1 až 4 metylénové skupiny alkylovej alebo alkenylovej skupiny, iné než metylénová skupina, ktorá je viazaná na Z, sú prípadne nahradené heteroatómom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina $-S(O)-$, skupina $-S(O_2)-$ alebo skupina $-N(R^2)-$; a kde akýkoľvek atóm vodíka v uvedenej alkylovej skupine, alkenylovej skupine alebo skupine $-R^6$ je prípadne nahradený substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$,

skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_3$, skupina $-R^2-OH$, kyanoskupina, 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 $-N(R^2)-S(O)_2-R^2$, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina alebo nitroskupina;

M' je atóm vodíka, alkylová skupina obsahujúca 1 až 12 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 12 atómov uhlíka, skupina $-R^6$; kde 1 až 4 metylénové skupiny alkylovej alebo alkenylovej skupiny sú prípadne nahradené heteroatómom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, skupina $-S(O)-$, skupina $-S(O_2)-$ alebo skupina $-N(R^2)-$; a kde ktorýkoľvek atóm vodíka v uvedenej alkylovej skupine, alkenylovej skupine alebo skupine $-R^6$ je prípadne nahradený substituentom vybraným zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-N(R^2)_3$, skupina $-R^2-OH$, kyanoskupina, 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 $-N(R^2)-S(O)_2-R^2$, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina alebo nitroskupina;

Z je atóm kyslíka, atóm síry, skupina $-N(R^2)_2$, alebo, ak M nie je prítomné, atóm vodíka;

Y je atóm fosforu alebo atóm síry;

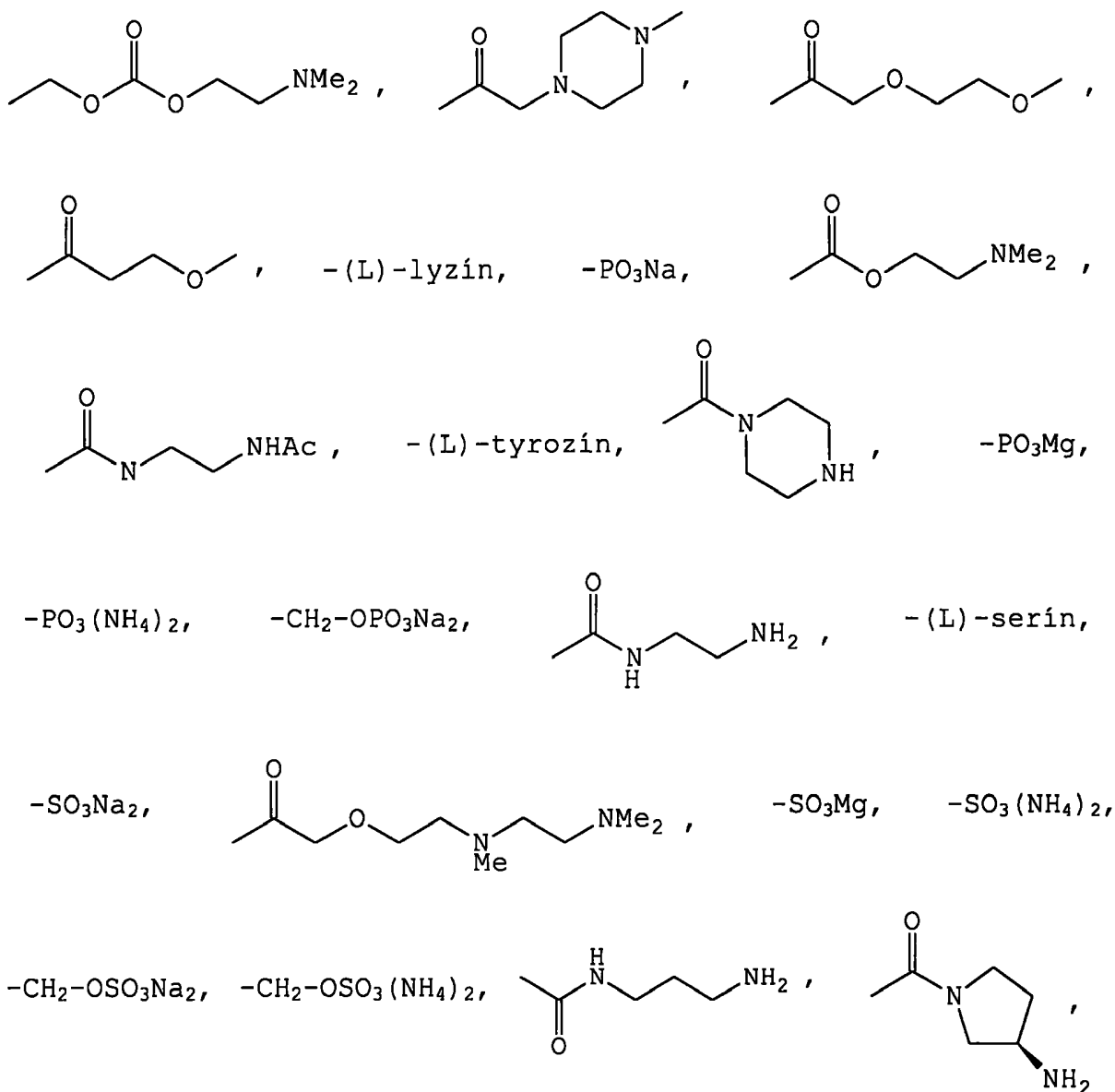
X je atóm kyslíka alebo atóm síry;

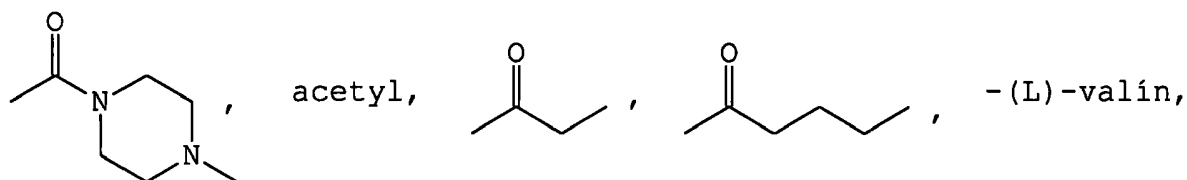
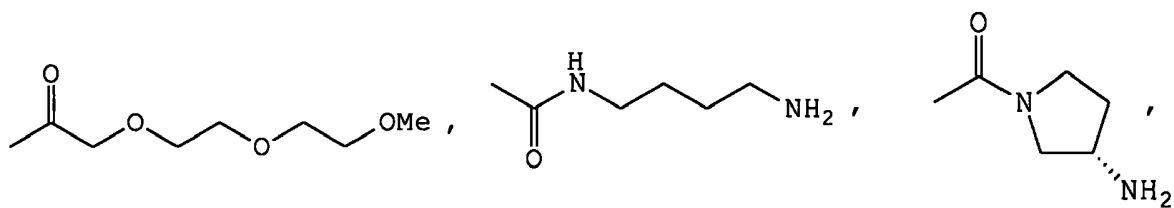
R^9 je skupina $C(R^2)_2$, atóm kyslíka alebo skupina $N(R^2)$; a kde, ak Y je atóm síry, Z nie je atóm síry; a

R^6 je päťčlenný až šesťčlenný nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo nenasýtený karbocyklický alebo heterocyklický kruhový systém alebo osemčlenný až desaťčlenný nasýtený, čiastočne nenasýtený alebo nenasýtený bicyklický systém; kde akýkoľvek uvedený heterocyklický systém obsahuje jeden alebo viacero heteroatómov vybraných zo skupiny, ktorú tvorí atóm kyslíka, atóm síry, atóm dusíka, skupina $-S(O)_n-$ alebo skupina $-N(R^2)-$; a kde akýkoľvek uvedený kruhový systém prípadne obsahuje 1 až 4

substituenty nezávisle vybrané zo skupiny, ktorú tvorí hydroxylová skupina, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, -O-alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, -O-C(O)-alkylová skupina obsahujúca v alkylovej časti 1 až 4 atómy uhlíka.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, kde najmenej jedna skupina R⁷ je vybraná zo skupiny, ktorú tvoria:

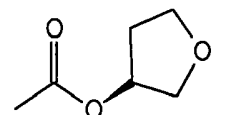




-kyselina (L)-glutámová,

-kyselina (L)-asparágová,

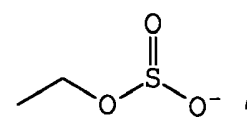
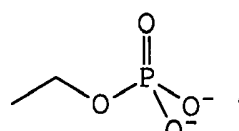
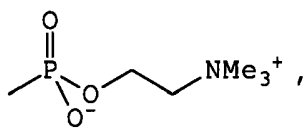
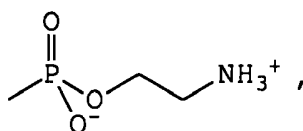
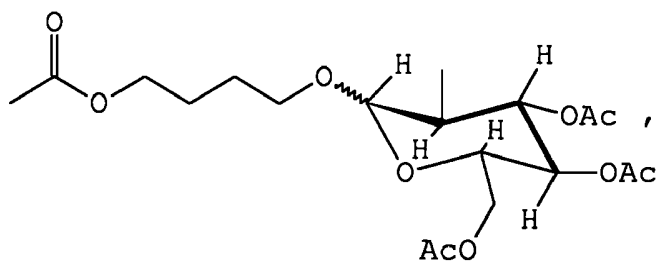
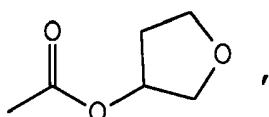
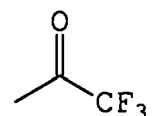
-kyselina (L)- γ -butylasparágová,



-(L)-(L)-3-pyridylalanín,

-(L)-histidín,

-CHO,



PO_3K_2 , PO_3Ca , PO_3 -spermín, $\text{PO}_3(\text{spermidín})_2$ alebo $\text{PO}_3(\text{meglamín})_2$.

3. Zlúčenina podľa nároku 1, kde D je benzylová skupina.

4. Zlúčenina podľa nároku 3, kde

A je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí skupina 3-(1,5-dioxán)-

-O-C(O)- alebo 3-hydroxyhexahydrofura[2,3-b]furanyl-O-C(O)-;

D' je alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka, ktorá je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, skupina $-OR^2$, skupina $-R^3$, skupina $-O-Q$ a skupina $-Q$;

E je arylová skupina obsahujúca 6 až 10 atómov uhlíka prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí oxoskupina, skupina $-OR^2$, skupina $-SR^2$, skupina $-R^2$, skupina $-N(R^2)_2$, skupina $-R^2-OH$, kyanoskupina, skupina $-C(O)-OR^2$, 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 $-S(O)_n-Q$, metyléndioxyskupina, skupina $-N(R^2)-S(O)_2-R^2$, atóm halogénu, trifluórmetylová skupina, nitro-skupina, skupina $-Q$, skupina $-O-Q$, skupina $-OR^7$, skupina $-SR^7$, skupina $-R^7$, skupina $-N(R^2)(R^7)$ alebo skupina $-N(R^7)_2$; alebo päť-členný heterocyklický kruh obsahujúci jeden atóm síry a prípadne obsahujúci atóm dusíka ako ďalší heteroatóm, kedy uvedený heterocyklický kruh je prípadne substituovaný jednou alebo dvoma skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, skupina $-R^4$ alebo skupina $-Ht$; a

Ht, ak je definované ako časť R^3 , je definovaná rovnako ako v nároku 1, až na výluky heterocyklov.

5. Zlúčenina podľa nároku 4, kde A je 1,3-dioxanylová skupina.

6. Zlúčenina podľa nároku 5, kde A je 1,3-dioxan-5-ylová skupina.

7. Zlúčenina podľa nároku 4, kde

G je atóm vodíka;

D' je izobutylová skupina;

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

každá skupina M je nezávisle vybraná zo skupiny, ktorú tvorí atóm vodíka, atóm lítia, atóm sodíka, atóm draslíka, atóm horčíka, atóm vápnika, atóm bária, alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka alebo skupina $-N(R^2)_4$; a

každá skupina M' je atóm vodíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka.

8. Zlúčenina podľa nároku 3, kde

E je päťčlenný heterocyklický kruh obsahujúci atóm síry a prípadne obsahujúci atóm dusíka ako ďalší heteroatóm, kde uvedený heterocyklický kruh je prípadne substituovaný jednou alebo dvoma skupinami nezávisle vybranými zo skupiny, ktorú tvorí metylová skupina, skupina $-R^4$ alebo skupina $-Ht$.

9. Zlúčenina podľa nároku 3, kde

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

R^7 v skupine $-OR^7$ je skupina $-PO(OM)_2$ alebo skupina $-C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ a obe skupiny R^7 v substituentе $-N(R^7)_2$ skupiny $-Ht$ sú atóm vodíka; alebo R^7 v skupine $-OR^7$ uvedenej vo všeobecnom vzorci XXII je skupina $-C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, jedna skupina R^7 v substituentе $-N(R^7)_2$ skupiny $-Ht$ je skupina $-C(O)CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ a druhá skupina R^7 v substituentе $-N(R^7)_2$ skupiny $-Ht$ je atóm vodíka; a kde M je atóm vodíka, atóm lítia, atóm sodíka, atóm draslíka alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 4 atómy uhlíka.

10. Zlúčenina podľa nároku 3, kde R^7 v skupine $-OR^7$ je skupina $-PO(OM)_2$ alebo skupina $-C(O)-M'$ a M je atóm sodíka alebo atóm draslíka.

11. Zlúčenina podľa nároku 2, kde

R^3 je alkylová skupina obsahujúca 1 až 6 atómov uhlíka, alkenylová skupina obsahujúca 2 až 6 atómov uhlíka, cykloalkylová skupina obsahujúca 5 až 6 atómov uhlíka, cykloalkenylová skupina obsahujúca 5 až 6 atómov uhlíka alebo päťčlenný až šesťčlenný nasýtený alebo nenasýtený heterocyklus, kde akákoľvek zo skupín R^3 je prípadne substituovaná jedným alebo viacerými substituentami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí skupina $-OR^2$, skupina $-C(O)-NHR^2$, skupina $-S(O)_n-N(R^2)_2$, skupina $-Ht$, kyanoskupina, skupina $-SR^2$, skupina $-C(O)-OR^2$ a skupina $-N(R^2)-C(O)-R^2$; a

D' je alkylová skupina obsahujúca 1 až 3 atómy uhlíka alebo alkenylová skupina obsahujúca 3 atómy uhlíka; kde skupina D' je prípadne substituovaná jednou alebo viacerými skupinami vybranými zo skupiny, ktorú tvorí cykloalkylová skupina obsahujúca 3 až 6 atómov uhlíka, skupina $-OR^2$, skupina $-O-Q$ alebo skupina $-Q$.

12. Zlúčenina podľa nároku 11, kde R^7 v skupine $-OR^7$ je skupina $-PO(OM)_2$ alebo skupina $-C(O)-M'$.

13. Farmaceutická kompozícia, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že obsahuje zlúčeninu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 v množstve účinnom na liečenie infekcie vírusom, ktorý je charakterizovaný aspartylproteázou; a farmaceuticky prijateľný nosič, adjuvans alebo vehikulum.

14. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že uvedeným vírusom je HIV.

15. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že farmaceutická kompozícia sa formuluje na orálne podávanie.

16. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 13, v y z n a č u j ú c a s a t ý m, že ďalej obsahuje jedno alebo viacero činidiel vybraných z antivírusového činidla, inhibítora HIV proteázy iného než zlúčenina podľa nároku 1 a imunostimulátora.

17. Farmaceutická kompozícia podľa nároku 16, v y z n a č u - j ú c a s a t ý m, že ďalej obsahuje jedno alebo viacero činidiel vybraných zo skupiny, ktorú tvorí zidovudine (AZT), zalcitabine (ddC), didanosine (ddI), stavudine (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 alebo tuscarasol.

18. Spôsob inhibície aktivity aspartylproteázy u cicavca, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že zahŕňa krok kontaktného podávania farmaceutickej kompozície podľa nároku 13 uvedenému cicavcovi.

19. Spôsob liečenia HIV infekcie u cicavca, v y z n a č u j ú - c i s a t ý m, že zahŕňa krok podávania farmaceutickej kompozície podľa nároku 13 uvedenému cicavcovi.

20. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že sa uvedenému cicavcovi ďalej podáva jedno alebo viacero ďalších činidiel vybraných z antivírusového činidla, inhibítora HIV proteázy iného než zlúčenina podľa nároku 1 a imunostimulátora buď ako súčasť jednej dávkovacej formy s uvede- nou farmaceutickou kompozíciou alebo ako samostatná dávkovacia forma.

21. Spôsob podľa nároku 20, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že uvedené ďalšie činidlo je vybrané zo skupiny, ktorú tvorí zidovudine (AZT), zalcitabine (ddC), didanozinen (ddI), stavudine (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 alebo tuscarasol.

22. Spôsob podľa nároku 19, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že uvedený krok podávania zahŕňa perorálne podávanie.