

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

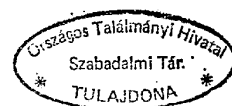
(11) (13)
193273 B

(22) A bejelentés napja: 83.10.13 (21) 3546/83
(33) US:
(32) 82.10.14.
(31) 434393, 434384, 434394, 434395

(51) Int.Cl.
C 07 D 473/32
A 61 K 31/52

(41) (42) A közzététel napja: 1984.08.28.

(45) Megjelent: 1988.09.16.



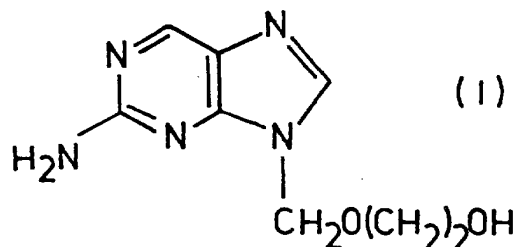
(72) Feltalálók:
SCHAEFFER, Howard John, Raleigh, KRE-
NITSKY Thomas Anthony, Chapel Hill, BEAU-
CHAMP Lilia Marie, Raleigh, Észak-Karolina,
US

(73) Szabadalmaz:
The Wellcome Foundation Ltd., London, GB

(54) ELJÁRÁS VÍRUSELLENES HATÁSÚ 6-DEZOXY-ACYCLOVÍR ÉS A VEGYÜLETET TARTALMAZÓ GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNY ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás vírusellenes ha-
tású, új (I) képletű vegyület előállítására:
a) egy (II) általános képletű vegyületből—
ahol R_a^1 jelentése aminocsoport vagy védett
aminocsoport és R_a^2 jelentése hidroxil- vagy
védett hidroxil-csoport, azzal a megkötéssel,
hogy R_a^1 és R_a^2 közül legalább az egyik védett
csoportot jelent— a védőcsoportot eltávolítjuk;
b) egy (III) általános képletű vegyületet—ahol
 R_a^2 jelentése a fenti és M jelentése hidrogén-
atom vagy merkaptocsoport, vagy halogén-
atom, G jelentése acetamidocsoport vagy /ha
M jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor G
aminocsoportot is jelenthet/ redukáljuk és
adott esetben dezacetilezzük;
c) egy (IV) általános képletű vegyületet— ahol
 R^1 jelentése aminocsoport—salétromossav-
val (I) képletű vegyületté alakítunk.



A találmány tárgya eljárás vírusellenes hatású, a 9-helyzetben aciklusos láncot tartalmazó, új purin-származék előállítására.

A találmány kiterjed a vegyületet tartalmazó vírusellenes hatású gyógyszerkészítmények előállítására is.

Az 1.523.865 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban a 9-helyzetben aciklusos oldalláncot tartalmazó purin-származékok széles körét írják le. Ezek a purin-származékok vírusellenes hatást mutatnak számos DNS vírus ellen, különösen a herpesz-vírusok ellen, pl. a herpes simplex ellen.

Ezek közül a származékok közül a 9-/2-hidroxi-etoxi-metil/-guanin (más néven acyclovír) különösen jó hatást mutat a herpesz-vírusok, pl. a herpes simplex ellen. Azonban míg az acyclovír különösen hatásosnak mutatkozik helyi vagy parenterális adagolás esetén, csak mérsékelt szívódik fel orális adagolásnál a megfelelő hatóanyagszinttel a plazmában. Tehát, hogyha orális adagolással kezelünk egy belső rendellenességet, akkor különösen kívánatos, hogy a gyógyszer jól szívódjon fel a gyomor-bél-rendszerből és így magas plazmaszint jöjjön létre.

Meglepő módon azt találtuk, hogy az a purin-származék, amelynek a purin-gyűrű 6-helyzetében hidrogénatom található, azaz a 6-dezoxi-acyclovír: 2-amino-9-(hidroxi-etoximetil)-purin, könnyen átalakítható in vivo a molibdo-flavo-protein típusú enzimek hatására, különösen a xantin-oxidáz/dehidrogenáz vagy aldehid-oxidáz segítségével a megfelelő 6-hidroxi-purin-származékká, mely utóbbi vírusellenes hatást mutat. Továbbá patkány-kísérletek alapján azt találtuk, hogy az ilyen 6-hidrogén-származék orális adagolása esetén hatékony a felszívódás a gyomor-bél-rendszerből és a megfelelő 6-hidroxi-vegyület, amelyet a 6-hidrogén-vegyület enzimés átalakításával kapunk, nagy plazmaszintet mutat.

A 6-dezoxiacyclovír, azaz a 2-amino-9-/2-hidroxi-etoxi-metil/-purin, vagyis az acyclovír 6-hidrogén analógja, lényegesen oldékonyabb vízben, mint az acyclovír; előbbi vegyület oldékonysága 50 mg/ml, utóbbié 1,23 mg/ml 25°C-on. A jobb vízoldékonyság következtében a 6-dezoxiacyclovírt a vizes gyógyszerkészítmények szélesebb skálájánál használhatjuk, ezeknél a készítményeknél a hatóanyagot bizonyos fokig fel kell oldani.

Az a felismerés, hogy a 6-hidrogén-purint könnyen átalakíthatjuk a megfelelő 6-hidroxi analóggá, igen meglepő, mivel korábbi tanulmányokban, melyeket szarvasmarha tejéből kapott xanthin-oxidázzal végeztek [H. Lettre és társai /1967/ Biochem. Pharmacol., 16, 1747-1755; T.A. Krenitsky és társai /1972/ Arch. Biophys., 150, 585-599] azt találták, hogy a 9-szubsztitúció akadályozza vagy nagyban csökkenti azt a sebességet, mellyel a purin fajtákat oxidálhatjuk. Ezek megfigyelések tükrében meglepő volt, hogy azt találtuk, hogy ez az enzim, pl. a 6-dezoxiacyclovír a 2-amino-purin egy 9-szubsztituált származékát gyorsabban

oxidálta, mint a 9-szubsztituátlan purint, ahogy azt enzim tanulmányaink során megállapítottuk.

Az (I) képletű vegyület gyors felszívódása a gyomor-bél-rendszerből különösen hasznosá teszi ezeket a vegyületeket ha orális adagolásra van szükség, pl. különböző DNS vírus által okozott betegségek kezelésénél, pl. herpesz fertőzések, különösen herpes simplex, varicella vagy zoster, cytomegalovírus által okozott betegségek esetében, valamint a hepatitisz B vagy Epstein-Barr vírus által okozott betegségeknek. Az (I) képletű vegyületet szemölcsös daganat vagy szemölcsvírus fertőzések megelőzésére vagy kezelésére is alkalmazhatjuk. A humángyógyászaton kívül az (I) képletű vegyületet állatoknak is adagolhatjuk vírusos betegségek kezelésére vagy megelőzésére, pl. emlősök esetében.

A találmány szerint tehát olyan gyógyszerkészítményeket is előállítunk, amelyek hatóanyagként az (I) képletű vegyületet tartalmaznak és amelyek vírusos betegségek megelőzésére és kezelésére szolgálnak embernek és állatnak, előnyösen emlősöknek.

Az (I) képletű vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményeket bármilyen úton adagolhatjuk a kezelendő állapot függvényében. Alkalmas adagolási módok az orális, rektális, nazális, helyi, beleértve a szájon keresztül és nyelv alatt történő adagolást, továbbá alkalmas adagolási módok még a vaginális és parenterális, különösen szubkután, intramuszkuláris, intravénás, intradermális, intratekális és epidurális adagolási módok. Az előnyös adagolási módot a beteg állapota szabályozhatja.

A fentemlített esetekben a kívánt hatóanyag mennyiség számos tényező függvénye; ide tartozik a kezelendő állapot súlyossága, a páciens identitása és az orvos illetve az állatorvos előírásától függ. Általában azonban a megfelelő és hatásos dózis 0,1-250 mg/testtömeg kg között fog változni naponta, előnyösen 1-100 mg/testtömeg kg naponta és legelőnyösebben 5-20 mg/testtömeg kg naponta. Optimális dózis az 10 mg körül van testsúly kg-onként naponta. A hatóanyag súlymennyiségeit az eredeti (I) általános képletű vegyületre számítottuk, a sók és észterek mennyiségei arányosan megnöveltek. A kívánt dózist előnyösen két, három, négy vagy még több szubdózisban adagoljuk megfelelő időközönként a nap során. Ezeket a szubdózisokat egységdózis formákban, pl. 10-1000 mg, előnyösen 20-500 mg és még előnyösebben 100-400 mg hatóanyagot tartalmazó egységdózis formában adagoljuk.

A hatóanyagot előnyösen gyógyszerkészítménnyé alakítjuk. A készítmények állatgyógyászati és humán alkalmazásra legalább egy hatóanyagot tartalmaznak egy vagy több elfogadható hordozóval együtt és adott esetben más hatóanyagok is előfordulhatnak a készítményben. A hordozóknak kompatibilisnek kell

lenni a többi komponenssel és nem lehetnek kártékonyak a páciensre nézve.

A készítményekhez tartoznak az orális, rektális, nazális, topikális, azaz szájon keresztül és nyelv alatti alkalmazásra, vaginális vagy parenterális, azaz szubkután, intramuszkuláris, intravénás, intradermális, intratekális és epidurális adagolásra alkalmasak. A készítményeket egységdózis formájában állíthatjuk elő ismert módon. Ilyen módszerek pl., hogy a hatóanyagot a hordozóval összekeverjük, mely hordozó egy vagy több kísérőanyagot tartalmazhat. Általában a készítményeket a hatóanyag és a folyékony hordozók, vagy a finomelosztású szilárd hordozók vagy mindkettő alapos elkeverésével állítjuk elő, szükség esetén a terméket formáljuk.

Az orális adagolásra alkalmas készítmények, pl. tabletták, pirula vagy kapszula formájában állíthatók elő. E készítmények a hatóanyagot előre meghatározott mennyiségben tartalmazzák. Előállíthatunk továbbá porokat vagy granulátumokat, oldatokat vagy szuszpenziókat vizes oldásban vagy nem-vizes folyadékokban, vagy előállíthatunk olaj a vízben folyékony emulziót vagy víz az olajban folyékony emulziót. A hatóanyag vagy pilula, vagy elektuárium, vagy pép formájában is kikészíthető.

A tablettát préseléssel vagy olvasztással állíthatjuk elő, adott esetben egy vagy több kísérőanyaggal. A préselt tablettákat megfelelő géppel állítjuk elő, a hatóanyagot gördülékeny formában kapjuk, pl. por vagy granulátum formájában, adott esetben összekeverjük egy kötőanyaggal, egy csúszást elősegítő segédanyaggal, inert hígítóval, tartósítóval, felületaktív vagy diszpergálószerrel. Az olvasztott tablettákat megfelelő gépben állítjuk elő, a porított vegyület elegyét inert folyékony hígítószerezrel nedvesítjük. A tablettákat adott esetben bevonhatjuk vagy megoszthatjuk és olyan formában is kikészíthetjük, hogy a hatóanyag felszabadulását lassítsuk vagy szabályozzuk.

Szemfertőzések vagy más külső szövetek fertőzéseinek, pl. száj- és bőrfertőzések kezelésére a készítményeket előnyösen helyileg alkalmazott kenőcs vagy krém formájában állítjuk elő, melyek a hatóanyagot pl. 0,075-20 tömeg/tömeg%, előnyösen 0,2-15 tömeg/tömeg% és még előnyösebben 0,5-10 tömeg/tömeg% mennyiségben tartalmazzák. Ha kenőcsöt állítunk elő, akkor a hatóanyagot paraffin vagy vízzel elegyedő kenőcs-bázissal alkalmazhatjuk. A hatóanyagokat krém formájában is elkészíthetjük olaj a vízben krém-bázissal.

Kívánt esetben a krém-bázis vizes fázisa tartalmazhat pl. legalább 30 tömeg/tömeg% többértékű alkoholt, azaz olyan alkoholt, amely kettő vagy annál több hidroxilcsoportot tartalmaz, ilyen pl. propilén-glikol, bután-1,3-diol, mannit, szorbit, glicerin, polietilén-glikol és ezek elegyei. A helyi alkalmazású készítmények kívánt esetben tartalmazhatnak egy olyan vegyületet is, amely fokozza a ható-

anyag felszívódását vagy a bőrön vagy más érintett területeken történő áthatolását. Példaképpen az olyan anyagokra, amelyek elősegítik az áthatolást a bőrön, megemlíthető a dimetil-szulfoxid és analógjai.

A találmány szerint előállított emulzió olajos fázisa ismert módon állítható elő ismert komponensekből. A fázis tartalmazhat mindössze egy emulgeálószer, de kívánt esetben egy elegy, amely legalább egy emulgeálószer tartalmaz egy zsírral vagy olajjal együtt vagy zsírral és olajjal együtt. A hidofil emulgeálószer előnyösen lipofil emulgeálót is tartalmaz, amely stabilizálóként hat. Előnyös, hogyha olaj és zsír is együtt van. Az emulgeálószer vagy szerek stabilizálószerrel vagy anélkül, ún. emulgeálóviaszt képez és a viasz együtt az olajjal és/vagy zsírral az ún. emulgeáló kenőcs-bázist képezi, amely a krém készítmények olajos diszpergált fázisát adja.

A találmány szerint előállított készítményekben alkalmas emulgeálószer és emulzió stabilizálók lehetnek pl. Tween 60, Span 80, cetosztearil-alkohol, mirisztal-alkohol, gliceril-monosztearát és nátrium-lauril-szulfát.

A készítményhez a megfelelő olajokat vagy zsírokat úgy választjuk meg, hogy a kívánt kozmetikai tulajdonságokat elérjük, mivel a hatóanyag oldékonysága a legtöbb olajban, amelyet a gyógyszer emulziós készítményekben használunk, igen alacsony. Így a krém előnyösen nem-zsíros, nem-színező és mosható termék, amelynek kielégítő összetétele van ahhoz, hogy ne szívárogon ki a tubusokból vagy más tartályokból. Megemlíthetők példaképpen az egyenes- vagy elágazóláncú mono- vagy dibázisos alkilésztereket, pl. diizoadipátot, izocetil-sztearátot, kókuszdió-zsirsavak propilén-glikol diészterét, izopropil-mirisztátot, decil-oleátot, izopropil-palmitátot, butil-sztearátot, 2-etil-hexil-palmitátot vagy elágazóláncú észterek keverékét, melyek ismert neve Crodamol CAP, előnyösen az utóbbi három észtert használjuk. Ezeket egyedül vagy kombinálva használhatjuk a kívánt tulajdonságok függvényében. Hasonlóan alkalmazható magas olvadáspontú lipid, pl. fehér lágú paraffin és/vagy folyékony paraffin vagy más ásványi olaj.

A szem kezelésére helyi adagolást alkalmazva használhatunk szemcsepp készítményt, amelyben a hatóanyagot megfelelő hordozóban feloldjuk vagy szuszpendáljuk. Ilyen hordozó különösen vizes oldószer lehet. A hatóanyag előnyösen 0,5-20, előnyösen 0,5-10, különösen 1,5 tömeg/tömeg% koncentrációban van jelen.

A szájban történő helyi adagolásnál cukorkákat használunk, amely ízesítővel együtt tartalmazza a hatóanyagot. Rendszerint szacharózt, tragantmézgát használunk vagy alkalmazhatunk pasztillát is, amely inert bázisban tartalmazza a hatóanyagot, pl. zselatinban vagy glicerinben, szacharózban vagy tragantmézgában. Az egyéb szájöblítő szerek a hatóanyagot megfelelő folyékony hordozóban tartalmazzák.

A végbélben történő adagolás esetén kúpot használhatunk, amelyek alapanyaga pl. kakaóvaj vagy szalicilat.

A nazális adagolás esetében a hordozó szilárd anyag, amely lehet egy durván porított por, részecskénagysága pl. 20-500 mikron lehet és ezt a készítményt pl. az orrjáratokon keresztül gyors inhalálással adagoljuk egy tartályból, amelyet közel tartunk az orrhoz.

A folyékony hordozókat tartalmazó készítmények lehetnek pl. orrspray-k, orrcseppek, azaz a hatóanyagot tartalmazó vizes vagy olajos oldatok.

A vaginális adagolásra pesszáriumot használhatunk, továbbá tampont, krémeket, géleket, pépeket, habot vagy spray készítményt, amelyek a hatóanyagon kívül ismert hordozókat is tartalmazhatnak.

A parenterális adagolásra alkalmas készítményekhez tartoznak a vizes és nem-vizes steril injekciós oldatok. Ezek tartalmazhatnak antioxidáns, puffert, bakteriosztatikus anyagot vagy olyan oldószert, amely a készítményt izotóniássá teszi a recipiens vérével, továbbá előállíthatunk vizes és nem-vizes steril szuszpenziót, amely szuszpendálószer vagy sűrítőszert tartalmaz. A készítményeket egységdózis vagy többszörös dózisú tartályokban állíthatjuk elő, pl. lezárt ampullában és liofilizált körülmények között tárolhatjuk, ehhez csak steril folyékony hordozó hozzáadása, pl. injekciós víz hozzáadása szükséges közvetlenül a felhasználás előtt. A külső adagolású injekciós oldatok és szuszpenziók előállítása steril porokból, granulátumokból és tablettákból történik. Előnyösek azok az egységdózis készítmények, amelyek egy napi dózist vagy egy egységnyi napi al dózist vagy ennek megfelelő töredékét tartalmaznak a hatóanyagból.

A fentemlített komponenseken kívül a készítmények más ismert komponenseket is tartalmazhatnak, pl. az orális adagolás esetén ízesítőszert tartalmazhatnak.

A találmány szerint továbbá állatgyógyászati készítményeket is előállíthatunk, amelyek legalább egy hatóanyagot és ennek megfelelő hordozót tartalmaznak.

Az állatgyógyászati hordozók esetében ezek a hordozók szilárd, folyékony vagy gáz-halmazállapotúak lehetnek, amelyek különben inerte vagy elfogadhatók és a hatóanyaggal kompatibilisek. Ezeket az állatgyógyászati készítményeket orálisan, parenterálisan vagy más módon adagolhatjuk.

Orális adagolásnál az adagolásforma lehet tablettá, granulátum, pép, kapszula, ostya, takarmányadalék vagy itatóelegy. A granulátumokat ismert módon nedves vagy száraz granulálással vagy előpréssel állíthatjuk elő. Adagolásuk az állatoknak inert folyadékban történik, így itatóelegyet vagy vizes, vagy olajos szuszpenziót képezünk. Előnyösen további segédanyagokat, pl. diszpergálószer is tartalmazhat a készítmény. Ezen készítmények előnyös hatóanyagtartalma 15-85% között változhat.

A pépet úgy állíthatjuk elő, hogy a hatóanyagot folyékony hígítóanyagban szuszpendáljuk. Sűrítőszert is alkalmazhatunk a nedvesítőszerral együtt, hogyha hígítószerként vizet használunk. Emulzió pép esetén egy vagy több felületaktív anyagot is alkalmazhatunk. Ezeknek a pépkészítményeknek a hatóanyag-tartalma 25-80 tömeg% között változik.

A takarmányadalékokban a hatóanyag általában nagy mennyiségben van jelen a segédanyagokhoz képest és ezek hozzáadása közvetlenül vagy a keverés, vagy hígítás után történhet. Ilyen segédanyagok lehetnek szilárd, orálisan emészthető hordozók, pl. kukoricaiszt, szójaiszt, búzakorpa, szójadara, ehető növényi anyagok és fermentációs maradékok. A hatóanyagot egy vagy több segédanyaggal alaposan összekeverjük és őrléssel vagy keveréssel ismert készülékben homogenizáljuk. A takarmányadalékok előnyös hatóanyag-tartalma 1-90 tömeg%.

Ha a készítményekkel lovak herpesz-fertőzéseit kívánjuk kezelni, akkor előnyösen 0,1-250 mg/testtömeg kg, előnyösen 2-100 mg/testtömeg kg napi orális vagy parenterális dózist alkalmazunk. A dózist egységekre osztjuk és a nap szabályos időközében adagolhatjuk, és ezt a kezelést naponta, egészen 14 napig folytathatjuk, amíg a fertőzés meg nem szűnik. Más állatoknál vírusos fertőzések esetén a dózis az állat méretétől és metabolizmusától függően változhat. A készítményeket egységdózis formájában, pl. tablettá formájában adagolhatjuk, naponta néhány-szor 10-1000 mg/egységdózis mennyiségben.

Az (I) képletű vegyületet ismert módon állíthatjuk elő a hasonló szerkezetű vegyületek előállításának analógiájára, pl. az 1.523.865 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban leírt módszerekkel.

A találmány szerint az (I) képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületből - ahol R_a^1 jelentése aminocsoport vagy védett aminocsoport és R_a^2 jelentése hidroxil- vagy védett hidroxil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy R_a^1 és R_a^2 közül legalább az egyik védőcsoportot jelent - a védőcsoportot hidrolízissel vagy hidrogenolízissel eltávolítjuk;

b) egy (III) általános képletű vegyületet - ahol R_a^1 jelentése a fenti és M jelentése hidrogénatom vagy merkaptocsoport, vagy halogénatom, G jelentése acetamidocsoport vagy (ha M jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor G aminocsoportot is jelenthet) redukáljuk előnyösen katalitikus hidrogénezéssel, vagy Raney-nikkel és adott esetben dezacetilezzük;

c) egy (IV) általános képletű vegyületet - ahol R^1 jelentése aminocsoport - salétromsavval (I) képletű vegyületté alakítunk.

Az a) eljárás szerint védőcsoportok lehetnek pl. acilcsoportok, pl. 1-4 szénatomos alkanoil-, pl. acetyl- vagy pivaloilcsoport, aroilcsoportok, pl. benzoilcsoport, aril-metil-csoportok, pl. benzilcsoport vagy tri-/1-4 szénatomos/-alkil-szilil-, trimetil-szilil-csoport. Az

aril-metil-védőcsoportokat pl. hidrogenolízissel távolítjuk el, pl. Raney-nikkel jelenlétében vagy palládiumkatalizátor jelenlétében hidrogénezzük vagy nátriumot használhatunk folyékony ammóniában. Az acil-védőcsoportokat pl. hidrolízissel távolíthatjuk el, ha pl. amint, különösen metil- vagy trietil-amint használunk, előnyösen vizes közegben. A trialkil-szilil-védőcsoportokat pl. szolvólízissel távolíthatjuk el, pl. alkoholos vagy vizes ammóniával vagy alkohollízis segítségével.

A (III) általános képletű vegyület b) módszerrel történő átalakítása (I) általános képletű vegyületté különböző ismert módon történhet. Így pl. ha G jelentése acetamidocsoport, akkor ezt aminocsoporttá alakíthatjuk dezacetilezéssel. M halogénatomot, pl. klórátomot jelenthet vagy merkaptó- vagy tiocsoportot, ekkor ezeket hidrogénatommá alakíthatjuk. Ha M jelentése tiocsoport, akkor a konverziót (III) általános képletű vegyülettel végezhetjük, amelyben bármelyik amino- vagy hidroxilcsoport adott esetben acilcsoporttal védett és az átalakítást Raney-nikkel katalizátor jelenlétében, pl. lúgos közegben végezhetjük, amely ezen túlmenően az amino- és/vagy hidroxil-védőcsoportot is eltávolítja az a) eljárásnak megfelelően.

A c) eljárás szerint a konverziót előnyösen úgy végezzük, hogy a (IV) általános képletű amino-vegyületet nitrittel, pl. nátrium-nitrittel savas közegben kezeljük.

Az eljárásban használt kiindulási anyagokat ismert módon állíthatjuk elő, pl. az 1.523.865 sz. nagy-britanniai szabadalmi leírásban leírt módszerekkel.

A találmány további részleteit az alábbi példákkal szemléltetjük.

1. példa

2-amino-9-/2-hidroxi-etoxi-metil/-9H-purin 2,48 g /7,13 mmól/ 2-amino-6-klór-9-/2-benziloxi-etoxi-metil/-purin, 250 ml abszolút etanol, 1,9 ml trietil-amin és 0,6 g 5%-os palládium/csontszén katalizátor elegyét hidrogén-áramban rázzuk 3444 mbar kezdeti nyomáson, szobahőmérsékleten, 20 óra hosszat. Az elegyet leszűrjük, és hozzáadunk 0,265 g friss palládium katalizátort és 1,9 ml trietil-amint, majd az elegyet hidrogénben további 16 óra hosszat rázzuk.

Az etanolos oldatot Celite-n keresztül leszűrve vákuumban bepároljuk, és a kapott fehér szilárd anyagot forrásban levő benzollal több ízben extraháljuk. A benzolos extraktumokat bepároljuk, összeöntjük 20 ml 40%-os vizes metil-aminnal és 20 ml metanollal, majd nyitott lombikban gőzfürdőn szárazra pároljuk. A kapott elegyet éterral eldörzsöljük, így eltávolítjuk az N-metil-benzamidot, majd 100%-os etanolból átkristályosítjuk. 2-amino-9-/2-hidroxi-etoxi-metil/-9H-purint kapunk analitikailag tiszta fehér granulátumok formájában, op.: 186-187,5°C. Termelés: 60%.

2. példa

a/ 2-acetamido-9-acetil-6-merkaptó-9H-purin 54,0 g tioguanin, 250 ml ecetsavanhidrid és 2,0 g para-toluolszulfonsav elegyét egész éjjel melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet lehűtjük, majd a kapott szilárd anyagot szűréssel eltávolítjuk és acetonnal alaposan mossuk. 62,3 g 2-acetamido-9-acetil-6-merkaptó-9H-purint kapunk barna szilárd anyag formájában. Az NMR a szerkezetnek megfelel.

b/ 2-acetamido-9-/2-acetoxi-etoxi-metil/-6-merkaptó-9H-purin

30 g 2-acetamido-9-acetil-6-merkaptó-9H-purin és 2,0 g p-toluol-szulfonsav 150 ml toluollal készített elegyéhez 4 óra hosszat 90-95°C-on 40 g 2-oxa-1,4-butándiol-diacetátot csepegtetünk. 10 óra múlva a reakcióelegyet lehűtjük és a kapott szilárd anyagot szűréssel eltávolítjuk, acetonnal mossuk. Dimetil-formamid és acetonitril 1:1 arányú elegyéből átkristályosítva, majd aktív szénrel derítve 2-acetamido-9-/2-acetoxi-etoxi-metil/-6-merkaptó-9H-purint kapunk 25,6 g mennyiségben, op.: 205-206°C. A termék sárga szilárd anyag. c/ 2-amino-9-/2-hidroxi-etoxi-metil/-9H-purin 0,50 g /1,53 mmól/ 2-acetamido-9-/2-acetoxi-etoxi-metil/-6-merkaptó-9H-purint, 2,0 g frissen előállított W-2 Raney-nikkelt és 25 ml 58%-os ammónium-hidroxidot 2 óra hosszat melegítünk visszafolyató hűtő alatt. A katalizátort leszűrjük és a szűrletet 5 ml-re bepároljuk. 20 ml acetont adunk hozzá és a kapott csapadékot leszűrjük, szárítjuk és 0,21 g /65%/ szilárd terméket kapunk, op.: 188-189°C. A vékonyrétegekromatográfiás és NMR analízis megfelel a minta szerkezetének. Termelés: 63%.

3. példa

a/ 9-/2-ftálimido-etoxi-metil/-2-aminopurin 1,35 g /10,0 mmól/ 2-aminopurin és 0,44 g /11,0 mmól/ 60%-os nátriumhidrid-olaj diszperzió 50 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített elegyét szobahőmérsékleten 35 percig keverjük. Az elegyhez 2,63 g /11,0 mmól/ 2-ftálimido-etoxi-metil-kloridot adunk és a keverést szobahőmérsékleten 5 óra hosszat folytatjuk. További 156 mg /3,9 mmól/ nátriumhidrid diszperziót és 0,94 g /3,9 mmól/ 2-ftálimido-etoxi-metil-kloridot adunk és az elegyet szobahőmérsékleten 20 óra hosszat keverjük. Az elegyet vákuumban bepároljuk, a maradékot kloroform és víz között kirázzuk. A vizes fázist kétszer extraháljuk még kloroformmal és az összeöntött kloroformos extraktumokat vízzel mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szárított extraktumokat bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk és 10%-os metanollal diklór-metánban eluáljuk. 1,7 g 9-/2-ftálimido-etoxi-metil/-2-aminopurint kapunk. b/ 9-/2-amino-etoxi-metil/-2-aminopurin 5,0 g /14,7 mmól/ 9-/2-ftálimido-etoxi-metil/-2-aminopurin, 500 ml etanol és 15 ml 95%-os hidrazin elegyét keverés közben 4 óra hosszat melegítjük. A reakcióelegyet vákuumban be-

pároljuk és még kétszer etanollal bepároljuk. A szilárd anyagokat 30 percig keverjük 200 ml 5%-os vizes ecetsavval, majd az oldatot vákuumban szárazra pároljuk. Kétszer átkristályosítjuk, egyszer etanol és éter elegyből és egyszer etanoltól. Analitikai tisztaságú 9-/2-amino-etoxi-metil/-2-aminopurint kapunk diacetát formájában. A vizes oldatot erős lúgos gyanúval kezelve a szabad bázist 1,5 g mennyiségben kapjuk bepárlás után.

c/ 2-amino-9-/2-hidroxi-etoxi-metil/-9H-purin 0°C-ra lehűtött 1,0 g /4,8 mmól/ 9-/2-amino-etoxi-metil/-2-aminopurin 25 ml 0,2 n sósavval és 25 ml etanollal készített oldatához hozzáadunk 0,335 g /4,86 mmól/ nátrium-nitritet részletekben 45 perc alatt. Az elegyet 0°C-on 18 óra hosszat keverjük, a reakcióelegyet vákuumban 30°C feletti fürdőhőmérsékletnél bepároljuk és a maradékot metanolban feloldjuk, szilikagélén abszorbeáljuk. Az oldószert lepároljuk és a port gyors kromatográfiára előkészített oszlopra visszük. 10%-os metanol-diklór-metános oldatával eluáljuk és bepárlás után a kívánt 9-/2-hidroxi-etoxi-metil/-2-aminopurint kapjuk. Etanoltól átkristályosítva analitikai tisztaságú terméket kapunk.

Az alábbi 4-7. példák a gyógyszerkészítmények előállítását illusztrálják. Hatóanyagként az (I) képletű vegyület és fiziológiailag elfogadható savaddíciós sóit [2-amino-9-/2-hidroxi-etoxi-metil/-9H-purint] használjuk. Termelés: 65%.

4. példa

Tabletta	
Hatóanyag	200 mg
Laktóz	235 mg
Keményítő	50 mg
Polivinil-pirrolidon	50 mg
Magnézium-sztearát	5 mg
	500 mg

A hatóanyagot összekeverjük a laktózzal és a keményítővel és a polivinil-pirrolidon-oldattal nedvesen granuláljuk. A granulátumokat megszáritjuk, szitáljuk és a granulátumokat összekeverjük a magnézium-sztearáttal és préseljük.

5. példa

Kapszula	
Hatóanyag	200 mg
Laktóz	184 mg
Nátrium-keményítő-glikolát	8 mg
Polivinil-pirrolidon	6 mg
Magnézium-sztearát	2 mg

A hatóanyagot a laktózzal és a nátrium-keményítő-glikoláttal összekeverjük és a polivinil-pirrolidon oldatával granuláljuk. Szárítás, szitálás után a granulátumokat összekeverjük a magnézium-sztearáttal és keményszelatinkapszulákba töltjük.

6. példa

Krém	
Hatóanyag	5,00 g
Glicerín	2,00 g

Cetosztearil-alkohol	6,75 g
Nátrium-lauril-szulfát	0,75 g
Fehér lágy paraffin	12,50 g
Folyékony paraffin	5,00 g
5 Klór-krezol	0,10 g
Tisztított víz	100,00 g-ig

A hatóanyagot tisztított vizes glicerín elegyében feloldjuk és 70°C-ra melegítjük. A maradék komponenseket együtt melegítjük 70°C-on. A két részt összeöntjük és emulgeáljuk. Lehűtjük és tégelekbe töltjük.

7. példa

Intravénás injekció

15 A/ Hatóanyag	200 mg
Nátrium-hidroxid-oldat	tetszés szerint pH=7,0-7,5-ig
Injekciós víz	5,0 ml-ig

20

A hatóanyagot az injekciós víz egy részében feloldjuk. A pH-t a nátrium-hidroxid-oldattal beállítjuk és a térfogatot további injekciós víz hozzáadásával töltjük fel. Aszeptikus körülmények között az oldatot szűrővel sterilizáljuk, steril ampullákba töltjük és az ampullákat lezárjuk.

25

B/ Hatóanyag	100 mg
Nátrium-hidroxid-oldat	tetszés szerint pH=7,0-7,5-ig
Mannit	125 mg
Injekciós víz	2,5 ml-ig

35

A hatóanyagot és a mannitot az injekciós víz egy részében feloldjuk. A pH-t nátrium-hidroxid-oldattal beállítjuk és a térfogatot további injekciós víz hozzáadásával feltöltjük. Aszeptikus körülmények között az oldatot szűrővel szűrjük, steril ampullákba töltjük és a vizet liofilizálással eltávolítjuk. Az ampullákat nitrogénatmoszférában lezárjuk és steril dugóval és alumíniumgallérral látjuk el.

40

Biológiai hatás

Az alábbi kísérleteket végeztük, hogy meghatározzuk a vizeletelválasztást és az acyclovír plazma szintjét patkányon orális acyclovír, 6-dezoxi-acyclovír és 6-amino analógja, azaz 2,6-diamino-9-/2-hidroxi-etoxi-metil/-purin, továbbiakban aminoacyclovir, adagolása után. Az utóbbi vegyület az acyclovír előgyógyszere /Good S.S. és de Mirande P., Fed. Proc. (1982), 41, 1733/ és az adanozin-dezamináz függvénye, amely in vivo acyclovírrá alakítja.

55

Vizsgálati módszer

Long Evans-féle hímnemű patkányoknak a gyomorban levő tüvel adagoljuk a gyógyszert és metabolikus ketrecekbe helyezük az állatokat, ez elválasztja a vizeletet fecesztől. Az elkülönített vizeletet és a plazmamintákat megvizsgáltuk acyclovír-tartalomra radioimmuno vizsgálattal /Quinn és tsai, 1979/. Kimutat-

60

65

tuk, hogy sem az aminoacyclovír, sem pedig a 6-dezoxi-acyclovír nem reagált a kísérletben használt antiszérummal.

Eredmények

Az eredményeket az I. és II. táblázat mutatja.

I. Táblázat

Acyclovír vizeletelválasztása acyclovír, aminoacyclovír és 6-dezoxi-acyclovír orális adagolása után patkánynak

Dózis mg/kg	Vizelet- minták	Acyclovír által kiválasztott dózis %-ban /állatszám/		
		Acyclovír	Aminoacyclovír	6-dezoxi- acyclovír
5	0-24 óra	-	24,7/2/	67,0/1/
	24-48 óra	-	0,4/2/	0,2/1/
20	0-24 óra	-	24,8/2/	69,1/1/
	24-48 óra	-	0,3/2/	0,3/1/
25	0-48 óra	19,2/4/	-	-

II. Táblázat

Az acyclovír plazmaszintjének összevetése, melyet dezoxi-acyclovír és aminoacyclovír orális adagolásával értünk el patkányoknál

20 mg/kg dózis utáni óra	A plazma acyclovír koncentrációja μmol		
	Aminoacyclovír 1. patkány	6-dezoxi-acyclovír 2. patkány	3. patkány
0,5	2,75		30
1	3,03	16,6	18,6
2	2,48	4,96	17,5
4	0,93	1,00	6,7
6	0,34	0,41	4,06
20	0,1	0,01	0,25

Toxicitás vizsgálat

Két hímnemű és két nőnemű Beagle kutyának öt egymást követő napon naponta egyszer 40 mg/kg 6-dezoxi-acyclovírt adagolunk orálisan. A kezelés vége után leölt egy hím és egy nőstény állaton vagy pedig két héttel a kezelési periódus után leölt egy hím és egy nőstény állaton semmilyen hatást nem tapasztaltunk.

Vírusellenes hatás

a/ 70 CDI egeret 300 LD₅₀ ICI herpes simplex 1 típusú vírussal fertőztünk meg 0,025 ml intracerebrális dózissal. Az egereket 10-es csoportokba osztottuk. Az egyik csoport szolgált a kezeletlen vírus-kontrollként és a többi csoport A) acyclovírt kapott 100 mg/kg napi dózisban szubkután, orális és intraperitoneális adagolással. B/ Az 1. példa szerinti 6-dezoxi-acyclovírt 100 mg/kg napi dózisban adagoltuk szubkután, orálisan és intraperitoneálisan. A kezelt csoportok 2-3 órával a fertőzés után kapták a dózisukat naponta kétszer 4 napig. 14 napig figyeltük meg az állatokat és feljegyeztük a túlélési időket. Az eredmények a következők:

55

60

portokba osztottuk. Az egyik csoport szolgált a kezeletlen vírus-kontrollként és a többi csoport A) acyclovírt kapott 100 mg/kg napi dózisban szubkután, orális és intraperitoneális adagolással. B/ Az 1. példa szerinti 6-dezoxi-acyclovírt 100 mg/kg napi dózisban adagoltuk szubkután, orálisan és intraperitoneálisan. A kezelt csoportok 2-3 órával a fertőzés után kapták a dózisukat naponta kétszer 4 napig. 14 napig figyeltük meg az állatokat és feljegyeztük a túlélési időket. Az eredmények a következők:

Eredmények

Kezelt csoport	Túlélési idők /nap/	Átlagos reciprok túlélési idők
Vírus kontroll	4+2 1+2+ 5+3	0,407
Acyclovír /szub- kután/	3+3 4+4 2+4+ 1+6	0,261
6-Dezoxi-acyclovír /szubkután/	1+2 3+3 1+4 2+4+ 2+5	0,289
Acyclovír /orálisan/	2+2 3+3 5-4	0,325
6-Dezoxi-acyclovír /orálisan/	1+2+ 1+4 2+5 3+6 1+8 1 túlélő	0,186
Acyclovír /intraperitoneálisan/	2+2 2+4 2+5 2+7 1 túlélő	0,242
6-dezoxi-acyclovír /intraperitoneálisan/	1+2+ 2+3 1+4 1+4+ 4+6 1+8	0,233

A fenti eredmények azt mutatják, hogy a 6-dezoxi-acyclovír hatásosabb, mint az acyclovír orális adagolás esetén. b/ 40 CDI egeret az a/ pontban leírt módon fertőztünk meg és kezeltünk. Az egereket 4-10 egérből álló csoportba osztottuk. Az egyik egeret nem kezeltünk, ez szolgált kontrollként. Az egyes kezelési csoport 100 mg/kg 4. példa

30

szerinti vegyületet kapott naponta, a 2. csoport 100 mg/kg dózist kapott a 3b/ példa szerinti termékből és 3. csoport 100 mg/kg acyclovírt kapott pozitív kontrollként. Valamennyi gyógyszer szubkután adagolási módszerrel juttattuk be az állatokba. A túlélési időket 14 napig jegyeztük és az alábbi táblázat szerint hasonlítottuk össze.

35

Eredmények

Kezelt csoport	Túlélési idő /napok/	Átlagos reciprok túlélési idő
Vírus kontroll	1+2 4+2+ 4+3 1+4	0,37
1. csoport	1+9 1+10 8 túlélő	0,02
2. csoport	1+4 2+4+ 3+5 1+7 1+8 1+9 1 túlélő	0,17
3. csoport	1+2+ 1+3 1+3+ 1+4 2+5 2+6 1+13 1 túlélő	0,21

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás az (I) képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy a/ egy (II) általános képletű vegyületről —

ahol R_a^1 jelentése aminocsoport vagy védett aminocsoport és R_a^2 jelentése hidroxil- vagy védett hidroxil-csoport, azzal a megkötéssel, hogy R_a^1 és R_a^2 közül legalább az egyik védőcso-

15

portot jelent — a védőcsoportot hidrolízissal vagy hidrogenolízissal eltávolítjuk;

b/ egy (III) általános képletű vegyületet — ahol R_a^1 jelentése a fenti és M jelentése hidrogénatom vagy merkaptocsoport vagy halogénatom, G jelentése acetamidocsoport vagy /ha M jelentése hidrogénatomtól eltérő, akkor G aminocsoportot is jelenthet/ redukáljuk előnyösen katalitikus hidrogénezéssel vagy Raney-nikkel és adott esetben dezacetilezzük;

c/ egy (IV) általános képletű vegyületet — ahol R^1 jelentése aminocsoport — salétromossavval reagáltatjuk.

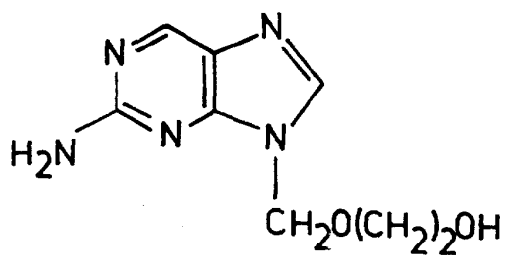
16

2. Az 1. igénypont szerinti a) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az acil-védőcsoportokat hidrolízissal távolítjuk el.

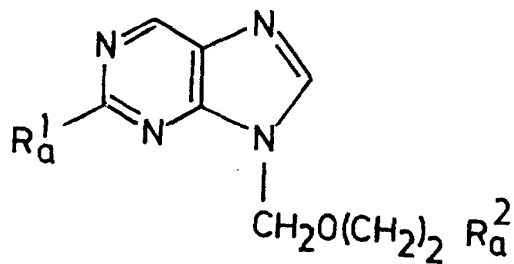
5 3. Az 1. igénypont szerinti b) eljárás, *azzal jellemezve*, hogy valamely (III) általános képletű vegyületet hidrogénezünk palládium-katalizátor jelenlétében, ahol M jelentése halogénatom.

10 4. Eljárás vírusellenes hatású gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként valamely 1. igénypont szerint előállított (I) képletű vegyületet a szokásos hordozóanyagokkal és egyéb segédanyagokkal összekeverjük és gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

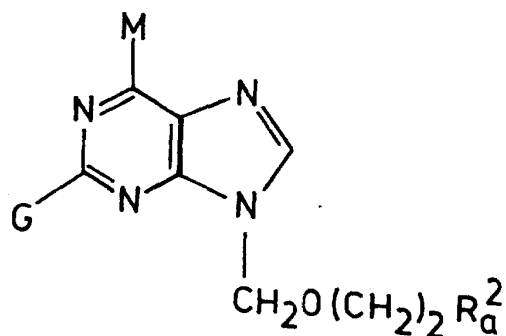
I lap képletekkel



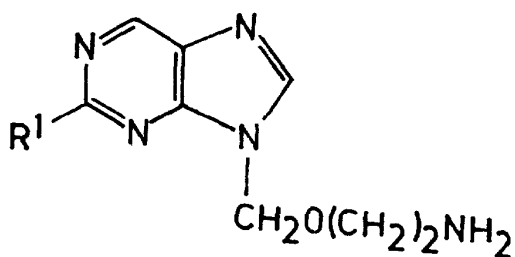
(I)



(II)



(III)



(IV)

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 4251. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod