

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 883136 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **883136**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**A61K 31/715
A61K 31/495
C08B 37/16
A61K 47/40**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **30.06.1988**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **30.06.1988**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **02.01.1989**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

01.07.1987 US 068512

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Janssen Pharmaceutica N.V., Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, BELGIA, (BE)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Mesens, Jean Louis, Wechelderzande, BELGIA, (BE)

2 • Andries, Koenraad Jozef Lodewijk Marcel, Beerse, BELGIA, (BE)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Menetelmä syklodekstriiniä sisältävien viruksenvastaisten koostumusten valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av antivirala kompositioner innehållande cyklodextrin.

Syklodekstriinejä sisältäviä virusvastaisia farmaseuttisia koostumuksia

Rhivovirus-replikaation tunnettujen inhibiittorien vaikutus in vivo ei välttämättä ole sama kuin niiden vaikutus in vitro. Al-Nakib et al. on selostanut julkaisussa "Archives of Virology" 92, s. 255 - 260 (1987), että 4',6-diklooriflavaani ei aiheuttanut jatkuvaa tai merkittävää heikentymistä infektioparametreissa, vaikka sillä on selvä rhinovirusvastainen vaikutus kudosisjelmässä. Saadut heikot tulokset rajoittavat kuitenkin merkittävästi tämän selvästi potentiaalisen aineen käyttökelpoisuutta. Vastaavasti Al-Nakib et al. selostaa julkaisussa "Journal of Antimicrobial Chemotherapy" 20, 887 - 892 (1987), että virusvastaisen kalkonin (RO 09-0410) antaminen ei heikentänyt infektiota tai sairauden vaikutusta in vivo.

Tarve tehokkaan potentiaalisen in vitro rhinovirusinhibiittorin tuotannosta in vivo esitetään edelleen julkaisussa F. G. Hayden, "Antimicrobial Agents and Chemotherapy", kesäkuu 1982, s. 892 - 897. Tässä artikkelissa tuodaan esille in vivo -tulokset, kun enviroksiimia on annettua nenänsisäisesti, eikä lääkeaine ollut yhtään parempi kuin plasebo, vaikka lääkeaineen konsentraatiot olivat vähintään 50 kertaa suuremmat kuin in vitro -inhibiittorikonsentraatiot.

Vastaavasti in vivo -koetulokset synteettiselle rhinovirus-spesifiselle virusvastaiselle RMI-15 731:lle, joka edusti Merrell Dow Pharmaceuticals'ia, selostettiin julkaisussa "Abstract 931", 23. kansainvälinen konferenssi "Antimicrobial Agents Chemotherapy" Las Vegasissa, USA:ssa, lokakuussa 1983. Kliiniset kokeet osoittivat, että RMI-15 731:lla ei ollut merkittävää ennaltaehkäisevää vaikutusta plaseboon verrattuna.

Se, että aineita, jotka ovat vaikuttavia in vitro, ei pystytä todistamaan vaikuttaviksi in vivo, on erityisesti turhauttavaa, koska kokeen aikana ainetta löytyy infektioalueelta suurina konsentraatioina.

Esillä oleva keksintö koskee farmaseuttisia koostumuksia, joita käytetään hoidettaessa nisäkkäitä, jotka kärsivät virusinfektioista, ja mainittu farmaseuttinen koostumus sisältää virusvastaista ainetta ja syklodekstriiniä tai sen johdannaista.

Tällaiset koostumukset voidaan sijoittaa virusten kasvupaikkaan, jolloin varmistetaan tehokkaat konsentraatiot siksi ajaksi, kunnes nisäkkään ruumiin luonnollinen immunologinen puolustusmekanismi hyökkäävät ja voittavat virukset. Ne aiheuttavat vähäistä ärsytystä herkälle limakalvolle, mutta ne tuottavat kuitenkin jatkuvasti ja säädetysti riittävän korkeat konsentraatiot aktiivisia virusvastaista aineita infektiopaikalle.

Esillä olevan keksinnön toisena näkökohtana on menetelmä, jolla hoidetaan virusinfektioista kärsiviä nisäkkäitä, ja menetelmä käsittää seuraavaa: annetaan virusvastaisesti tehokas määrä farmaseuttista koostumusta, joka sisältää virusvastaista ainetta ja syklodekstriiniä tai sen johdannaista.

Virusinfektioina, joita voidaan hoitaa esillä olevan keksinnön mukaisilla farmaseuttisilla koostumuksilla, voidaan mainita infektiot, jotka ovat herpesvirusten, influenssavirusten, rotavirusten, koronavirusten ja erityisesti picornavirusten, edullisesti rhinovirusten, eli virusten, jotka aiheuttavat yleisen vilustumisen, aiheuttamia.

Koostumukset ovat erityisesti sopivia hoidettaessa paikallisia virusinfektioita, erityisesti limakalvoinfektioita, esim. keuhko-, nenä-, emätin-, silmä-, suu- tai poski-infektioita ja erityisesti limakalvoinfektioita näissä ruumiinosissa.

Mainittujen koostumusten uskotaan varastoituvan tai jäävän virusten kasvupaikkaan, jossa ne varmistavat tehokkaat konsentraatiot aktiivista aineosaa pitkitetyksi ajaksi. Tälle päinvastaisena Maitani et al. kuvaa julkaisussa "Drug Design and Delivery", 1986, Vol. 1, ss. 65 - 70, kuinka β -interferoni, joka on yhdistelmänä pinta-aktiivis-

ten aineiden kanssa, erityisesti 1-dodesyyliatsasykloheptan-2-onin ja β -syklodekstriinin kompleksin kanssa, absorboituu nenälیمان läpi.

5 Virusvastaiset aineet, joita käytetään esillä olevan keksinnön mukaisissa koostumuksissa, voivat olla eriluonteisia, mutta edullisesti käytetään erityisesti hydrofobisia virusvastaisia aineita.

Esillä olevan keksinnön mukaisissa koostumuksissa ja menetelmässä käytettäviin syklodekstriineihin kuuluvat
10 kaikki substituoimattomat tai substituoituneet alalla tunnetut syklodekstriinit, esim. substituoimaton α -(heksameeri)-, β -(heptameeri- ja α -(oktameeri)syklodekstriinit. α -syklodekstriini tai sykloheksa-amyloosi koostuu toruksesta, joka sisältää kuusi anhydroglukoosiyksikköä; seitsemän yksikköä käsittävä yhdiste tunnetaan β -syklodekstriininä tai syklohepta-amyloosina ja se sisältää 7 anhydroglukoosiyksikköä; γ -syklodekstriini tai syklo-okta-amyloosi sisältää 8-anhydroglukoosiyksikköä. Termien "torusmolekyyli" tai "syklodekstriinit" on tarkoitus käsittää edellä
15 mainitut muodot kuin myös muut torukset, joissa yksikköjen määrä molekyylissä on vieläkin suurempi.

Substituoituja syklodekstriinejä, joita voidaan käyttää keksinnössä, ovat polyeetterit, jotka on selostettu US-patenttijulkaisussa 3 459 731, joka liitetään viitteellä määritelmästä ja valmistusmenetelmästä. Yleisesti
25 substituoimattomat syklodekstriinit saatetaan reagoimaan alkeenioksin kanssa, edullisesti yli-ilmanpaineessa ja kohoitetussa lämpötilassa, emäksisen katalyytin läsnäollessa. Reaktio suoritetaan edullisesti autoklaavissa, paineessa, joka on noin 4,5 bar (tai noin 4,5 atm) tai korkeampi, lämpötiloissa, jotka ovat vähintään noin 70°C. Alkeenioksidia lisätään määrä, joka on riittävä saamaan aikaan halutun
30 additiomäärän anhydroglukoosiyksikköihin torusmolekyylissä, joka on syklodekstriini. Reaktiota jatketaan, kunnes haluttu määrä alkeenioksidi-additiota syklodekstriiniin on
35

- ilmennyt. Eräs tapa, jolla tämä voidaan määrittää, on merkitä ylös kohta, jossa paine alenee autoklaavissa. Reaktion jälkeen katalyytti voidaan valinnaisesti neutraloida happolisäyksellä, ja polyeetterituote voidaan sitten
- 5 ottaa talteen. Alkeenioksideihin, joita voidaan käyttää reaktiossa syklodekstriinin kanssa, kuuluvat alemmat alkeenioksidit, kuten esimerkiksi eteenioksidi, propeenioksidi, buteenioksidi, amyleenioksidi, glysidoli (hydroksipropeenioksidi), butadieenioksidi, styreenioksidi ja vastaavat.
- 10 Substituoidussa syklodekstriini-lopputuotteessa yksi tai useampia syklodekstriinituotteiden hydroksiosista voidaan korvata seuraavalla yleisellä kaavalla:



- 15 jossa R ja R' ovat erilaisia tai samoja, ja ne voivat olla vetyjä, alempia alkyyliradikaaleja, alempia alkyylihalogenideja, alempia alkyylialkoholia, alempia alkyylejä, jotka on substituoitu aryyllillä, esim. fenyyllillä, alempia
- 20 alkenyylejä tai aryyylejä, esim. fenyyylejä. Alempi alkyyli tai alempi alkenyyli voi olla esimerkiksi noin butyyli tai butenyylä, tässä järjestyksessä;

- n on keskiarvo alkeenioksidisyksiköiden lukumäärälle anhydroglukoosia kohden, ja se voi olla pienempi kuin 1 -
- 25 noin 50, tai suurempi, erityisesti se on 1 - 20, vielä erityisemmin 1 - 10 tai 1 - 5.

- Koska syklodekstriinin hydroksiosa voidaan substituoita alkeenioksidilla, joka itse voi reagoida vielä toisen alkeenioksidimolekyylin kanssa, keskimääräistä moolisubstituutiota (MS) käytetään mittana substituoivan aineen
- 30 moolien keskimääräiselle lukumäärälle glukoosiyksikköä kohden. MS voi olla suurempi kuin 3, ja teoriassa sillä ei ole ylä- eikä alarajaa.

- Edelleen substituoituja syklodekstriinejä ovat
- 35 eetterit, joissa yhden tai useamman syklodekstriiniryhmän vety korvataan C₁₋₆-alkyyllillä, hydroksilla, C₁₋₆-alkyy-

lillä, karboksi- C_{1-6} -alkyyllillä tai C_{1-6} -alkyylioksi-
 karbonyyli- C_{1-6} -alkyyllillä, tai niiden seoseetterit. Erityisesti
 sellaiset substituoidut syklodekstriinit ovat eettereitä,
 joissa yhden tai useamman syklodekstriiniryhmän vety korva-
 5 taan C_{1-3} -alkyyllillä, hydroksi- C_{2-4} -alkyyllillä tai karboksi-
 C_{1-2} -alkyyllillä, ja vielä erityisemmin metyyllillä, etyyllil-
 lä, hydroksietyyllillä, hydroksipropyllillä, hydroksibutyy-
 lillä, karboksimetyyllillä tai karboksietyyllillä. Edellä ole-
 vassa määritelmässä termin " C_{1-6} -alkyyli" on tarkoitus kä-
 10 sittää suorat ja haaroittuneet tyydyttyneet hiilivetyradi-
 kaalit, joissa on 1 - 6 hiiliatomia, kuten metyyli, etyyli,
 1-metyylietyyli, 1,1-dimetyylietyyli, propyyli, 2-metyyli-
 propyyli, butyyli, pentyyli, heksyyli ja vastaavat.

Tällaisia eettereitä voidaan valmistaa siten, että
 15 annetaan lähtöaine-dekstriinin reagoida sopivan O-alkyloi-
 van aineen tai tällaisten aineiden seoksen kanssa, konsent-
 raatiossa, joka valitaan siten, että saadaan haluttu syklo-
 dekstriinieetteri. Mainittu reaktio suoritetaan edullisesti
 sopivassa liuottimessa sopivan emäksen läsnä ollessa. Sopi-
 20 va O-alkyloiva aine on esimerkiksi alkyyli, hydroksialkyyli,
 karboksialkyyli, tai (alkyylioksi-karbonyyli)alkyylihalo-
 genidi tai sulfonaatti, esim. metyylikloridi, metyylibromi-
 di, metyylijodidi, etyylibromidi, propyyli-metyyli-sulfonaat-
 ti, etyyliklooriasetaatti, α -kloorietikkahappo; tai oksi-
 25 raani, esim. oksiraani, metyylioksiraani. Sopivia liuottimia
 ovat esimerkiksi vesi; alkoholi tai polyalkoholi, esim. me-
 tanoli, etanoli, 1-propanoli, 2-propanoli, 1-butanoli, 1,2-
 etaanidioli, 1,2-propaanidioli ja vastaavat; ketoni, esim.
 2-propanoni, 2-butanoni, 4-metyyli-2-pentanoni ja vastaavat;
 30 eetteri tai polyeetteri, esim. etoksietaani, 2-(2-propyyli-
 oksi)propaani, tetrahydrofuraani, 1,2-dimetoksietaani ja
 vastaavat; sekä C_{1-4} -alkyylioksi- C_{2-3} -alkanoli ja tällaisten
 liuottimien seokset. Sopiva emäs on esimerkiksi alkali- tai
 maa-alkalimetallihydroksidi, esim. natriumhydroksidi, ka-
 35 liumhydroksidi; alkali- tai maa-alkalimetallihydridi tai

-amidi, esim. natriumhydridi, kalsiumhydridi, natriumamidi ja vastaavat emäkset. Mainittu O-alkylointireaktio suoritetaan edullisesti veden kanssa, jota on 0,1 - 3 osaa painon mukaan osaa syklodekstriiniä kohden siinä tapauksessa, että ei käytetä orgaanista liuotinta, ja orgaanisen liuot-
 5 timen kanssa, jota on 1 - 40 osaa painon mukaan osa syklodekstriiniä kohden, kun ei käytetä vettä. Tällaisten eetterien tapauksessa substituutioaste (DS) on substituoitujen hydroksi-funktionaalisten ryhmien keskimääräinen lukumäärä glykoosiyksikköä kohden, ja DS on siten 3 tai vähemmän.
 10

Syklodekstriinijohdannaisissa, joita käytetään esillä olevan keksinnön mukaisissa koostumuksissa, DS on edullisesti 0,125 - 3, erityisesti 0,3 - 2, vielä erityisemmin 0,3 - 1, ja MS on 0,125 - 10, erityisesti 0,3 - 3 ja vielä
 15 erityisemmin 0,3 - 1,5.

Muita julkaisuja, joissa kuvataan syklodekstriinejä, joita voidaan käyttää esillä olevan keksinnön mukaisissa koostumuksissa, ja joissa annetaan ohje syklodekstriinien valmistamiseksi ja karakterisoimiseksi, menetelmä, jolla
 20 sijoitetaan valittu aine syklodekstriinimolekyyliin, tai syklodekstriinien käyttöä farmaseuttisissa koostumuksissa, ovat:

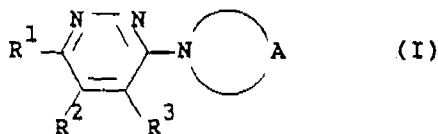
"Cyclodextrin Chemistry", M. L. Bender et al., Springer-Verlag, Berliini (1978); "Advances in Carbohydrate Chemistry", Vol. 12, toimi. M. L. Wolfrom, Academic Press, New York (1971) kappaleessa The Schardinger Dextrins, kirj. Dexter French, s. 189 - 260; "Cyclodextrins and their Inclusion Complexes", J. Szejtli, Akadémiai Kiado, Budapest, Unkari (1982); I. Tabushi, "Acc. Chem. Research", 1982, 15. s. 66 - 72; W. Sanger, "Angewandte Chemie", 92, s. 343 - 361 (1981); A. P. Croft ja R. A. Bartsch, "Tetrahedron", 39, s. 1417 - 1474 (1983); "German Offenlegungsschrift" DE 3 118 218; "German Offenlegungsschrift" DE 3 317 064; EP-A-94 157; EP-A-149 197; EP-A-197 571, jossa
 30 mainitaan myös alla olevat kaavan (I) mukaiset virusvastaiset aineet; US-patentti 4 659 696 ja US-patentti 4 383 992.
 35

Keksinnössä erittäin käyttökelpoisena näkökohtana ovat β -syklodekstriinieetterit, esim. dimetyyli- β -syklodekstriini, joka kuvataan julkaisussa "Drugs of the Future", Vol. 9, nro. 8, s. 577 - 578, M. Nogradi (1984), ja poly-
 5 eetterit, esim. hydroksipropyli- β -syklodekstriini. Tällainen alkyylieetteri voi olla metyylieetteri, jonka substitutioaste on noin 0,125 - 3, esim. noin 0,3 - 2. Mainittu hydroksipropyylisyklodekstriini muodostuu reaktiossa, jossa β -syklodekstriini reagoi propeenioksidin kanssa, ja sen
 10 MS-arvo voi olla noin 0,125 - 10, esim. 0,3 - 3.

Edelleen keksinnössä erittäin käyttökelpoisena näkökohtana ovat β - ja γ -syklodekstriinieetterit, jotka kuvataan julkaisuissa EP-A-149 197 ja EP-A-197 571, esim. hydroksipropyli- β - ja - γ -syklodekstriini.

15 Keksinnössä käytettävät virusvastaiset aineet käsittelevät edullisesti hydrofobisia aineita. Erityisiä virusvastaisia aineita ovat synteettiset ei-peptidiaiaineet, joiden molekyyllipaino on vähemmän kuin noin 1 000. Käyttökelpoisia aineita ovat sellaiset aineet, jotka vaikuttavat viruksiin, kuten sellaisiin viruksiin, jotka aiheuttavat herpestä tai yleistä vilustumista, ja tällaisia ovat picornavirukset, erityisesti rhinovirukset, ja käyttökelpoisia aineita ovat sellaiset aineet, jotka vaikuttavat in vitro tai in vivo yleisen vilustumisen aiheuttaviin viruksiin.
 20 Keksinnössä virusvastaisen aineen molekyyliä ympäröi, ainakin osittain, syklodekstriini, eli aine sopii syklodekstriini-onkaloon.

25 Erityisiin aineisiin kuuluvat yhdisteet, joilla on kaava (I):



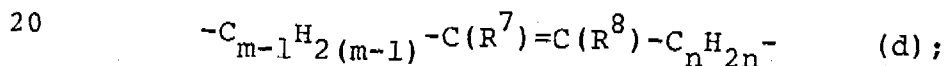
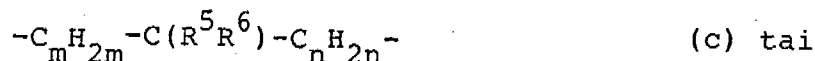
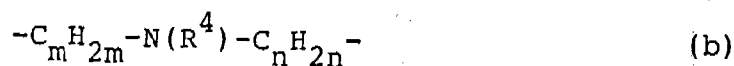
35

niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä happoadditiosuola ja/tai mahdollinen stereokemiallinen isomeerinen muoto ja/tai mahdollinen tautomeerinen muoto, jossa

R^1 on vety, halogeeni, 1H-imidatsol-1-yyli, C_{1-6} -alkyylioksi, ariylioksi, ariyli- C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-6} -alkyyliitio, ariyliitio, hydroksi, merkaptio, amino, C_{1-6} -alkyyliisulfinyyli, C_{1-6} -alkyyliisulfonyyli, syano, C_{1-6} -alkyylioksidikarbonyyli, C_{1-6} -alkyylikarbonyyli tai C_{1-6} -alkyyli;

10 R^2 ja R^3 ovat kummatkin itsenäisesti vetyjä tai C_{1-6} -alkyyliä; tai R^2 ja R^3 yhdistettynä voivat muodostaa kahdenarvoisen radikaalin, jolla on kaava $-CH=CH-CH=CH-$,

A on kahdenarvoinen radikaali, jolla on kaava:



jossa yksi vetyatomi radikaaleissa C_mH_{2m} , $C_{m-1}H_{2(m-1)}$ tai C_nH_{2n} voidaan korvata C_{1-6} -alkyyllillä tai -ariyllillä;

25 m ja n ovat kummatkin itsenäisesti kokonaislukuja 1 - 4, ja m:n ja n:n summa on 3, 4 tai 5;

R^4 on vety; C_{1-6} -alkyyli; ariyli; tiatsolyyli; pyrimidinyyli; kinolinyyli; C_{1-6} -alkyylikarbonyyli; C_{1-6} -alkyylioksidikarbonyyli; ariyli- C_{1-6} -alkyyli; diaryyli- C_{1-6} -alkyyli; fenyyli, joka on substituoitu ariylikarbonyyllillä; pyridinyyli, joka on valinnaisesti substitutoitu syanolla tai C_{1-6} -alkyyllillä; sykloheksyyli tai sykloheksenyli, jotka kummatkin on valinnaisesti substituoitu korkeintaan kahdella substituentilla, jotka on itsenäisesti valittu syanosta ja ariylistä;

35 R^5 on vety, C_{1-6} -alkyyli; ariyli; hydroksi; C_{1-6} -alkyylioksi; ariylioksi; C_{1-6} -alkyylioksi, joka on substituoitu

tuoitua morfoliinilla, pyrrolidiinilla tai piperidiinillä;
 amino; (C₁₋₆-alkyylioksikarbonyyli)amino; aryyliamino;
 (aryyli)(C₁₋₆-alkyyli)amino; (aryyli-C₁₋₆-alkyyli)amino;
 (aryyli-C₃₋₆-alkenylyli)(C₁₋₆-alkyyli)amino; tai aryylikar-
 5 bonyylioksi;

R⁶ on vety; aryyli; C₁₋₆-alkyyli; (C₁₋₆-alkyylikar-
 bonyyliamino)-C₁₋₆-alkyyli, aryyli-C₁₋₆-alkyyli; aryyli-
 karbonyyli-C₁₋₆-alkyyli; aminokarbonyyli; aryylikarbonyyli;
 aryyliaminokarbonyyli; (aryyli-C₁₋₆-alkyyli)karbonyyli;
 10 C₁₋₆-alkyylioksikarbonyyli; indolyli tai pyridinyli;

R⁷ ja R⁸ ovat kummatkin itsenäisesti vetyjä, C₁₋₆-
 alkyyylejä, aryyylejä, aryyli-C₁₋₆-alkyyylejä tai pyridinyy-
 lejä; jossa aryyli on fenyyli, joka on valinnaisesti subs-
 tituoitu korkeintaan kolmella substituentilla, joista kukin
 15 on itsenäisesti valittu seuraavista: halogeeni, C₁₋₆-alkyy-
 li, trifluorimetyyli, nitro, amino, C₁₋₆-alkyylioksi, hyd-
 roksi ja C₁₋₆-alkyylioksikarbonyyli; tienyyli ja naftale-
 nyyli; ja mainitut kaavan (I) mukaiset yhdisteet valmiste-
 taan tavalla, joka on kuvattu EP-patenttihakemuksessa
 20 156 433, joka on julkaistu 2.10.1985 ja joka vastaa US-
 sarjanumeroa 702 772. Erityisiä tähän ryhmään kuuluvia
 aineita ovat seuraavat yhdisteet:

3-kloori-6-/3-/3-6-dihydro-4-(3-metyylifenyyli)-1(2H)-
 pyridinyli/7pyridatsiini;

3-kloori-6-/3-/3-(trifluorimetyyli)fenyyli/7-1-pyrro-
 lidinyli/7pyridatsiini;

3-metyyli-6-/3-/3-(trifluorimetyyli)fenyyli/7-1-pyr-
 rolidinyli/7-pyridatsiini;

3-jodi-6-/3-/3-(trifluorimetyyli)fenyyli/7-1-pyrroli-
 dinyli/7pyridatsiini;

3-bromi-6-/3-/3-(trifluorimetyyli)fenyyli/7-1-pyrroli-
 dinyli/7pyridatsiini;

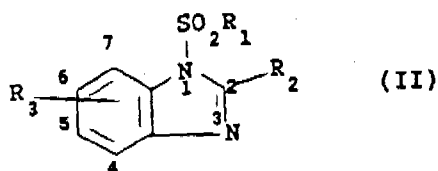
3-/3,6-dihydro-4-(3-metyylifenyyli)-1(2H)-pyridinyy-
 li/7-6-metoksi/7pyridatsiini;

3-metoksi-6-/4-(3-metyylifenyyli)-1-piperatsinyli/7-
 pyridatsiini;

3-bromi-6-/4-(4-metyylifenyyli)-1-piperatsinyli/7-
 pyridatsiini.

Edellä käytetyissä määritelmissä C_{1-6} -alkyyli on kuten edellä määritettiin; C_{3-6} -alkenyyli tarkoittaa suoraa tai haaraketjuisia hiilivetyradikaaleja, joissa on yksi kaksoissidos ja 3 - 6 hiiliatomiä, esimerkiksi 2-propenyyli, 2-butenyyli, 3-butenyyli ja vastaavat; ja mainitun C_{3-6} -alkenyylin hiiliatomi on kiinnittynyt heteroatomiin, joka on edullisesti tyydyttynyt.

Toisena virusvastaisten aineiden ryhmänä keksinnössä ovat sellaiset yhdisteet, joilla on seuraava kaava (II):

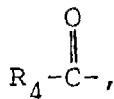


jossa

R_1 on C_{1-5} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, fenyyli, furyyli, tienyyli, tiatsol-2-yyli, 2-asetamido-4-metyyllitioatsol-5-yyli, 1,3,4-tiadiatsol-2-yyli, 2-metyyli-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli, 2-metyyliamino-1,3,4-tiadiatsol-5-yyli tai R_4R_5N -, jossa R_4 ja R_5 ovat itsenäisesti C_{1-3} -alkyylejä, tai R_4 ja R_5 , kun ne valitaan yhdessä typpiätoimin kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, ovat pyrrolidiino, piperidiino tai morfoliino;

R_2 on amino, formamido, asetamido, propionamido tai butyramido;

R_3 on hydroksi, C_{2-8} -alkanoyylioksi, fenyyliasetoksi, α - C_{1-7} -alkyyli- α -hydroksibentsyyli tai bentsyylioksi; tai 1,3-ditiolan-2-yyli, 1,3-ditian-2-yyli, tetra-atsol-5-yyli, 1-(C_{1-4} -alkyyli)tetra-atsol-5-yyli, 1,3,4-oksadiatsol-2-yyli tai 2-(C_{1-4} -alkyyli)oksadiatsol-5-yyli; tai

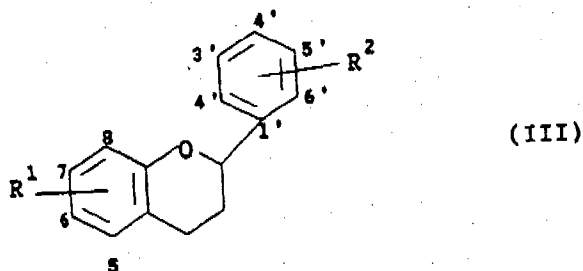


jossa R_4 on vety, C_{1-7} -alkyyli, C_{3-7} -sykloalkyyli, (C_{3-7} -sykloalkyyli)metyyli, 1-(C_{3-7} -sykloalkyyli)etyyli, bentsyyli tai fenyyli, joka on substituoitu C_{1-4} -alkyyllillä, C_{1-4} -alkoksilla, kloorilla, bromilla, jodilla, nitrolla
 5 tai trifluorimetyyllillä; tai $Z=C(R_4)-$, jossa Z on hydroksiimino, C_{1-4} -alkoksi-imino, C_{1-4} -asyylioksi-iminom, bentsyylioksi-imino, bentsoyylioksi-imino, hydratsono, tiokarbamyylihydratsono, karboksimetoksi-imino, metoksikarbonyylihydratsono, etoksikarbonyylihydratsono, karbamyylihydratsono,
 10 C_{1-4} -alkoksikarbonyylietyylikarbonyylioksi-imino, bentsyylioksikarbonyyliaminometyylikarbonyylioksi-imino, p-nitrobentsyylioksikarbonyylietyylikarbonyylioksi-imino, ftaali-imidometyylikarbonyylioksi-imino, 2-(2-bentsyylioksikarbonyyli-5-oksoiso-oksatsolidin-4-yyli)etyylikarbonyyli-
 15 oksi-imino tai C_{1-7} -alkylideeni; ja

R_3 on 5- tai 6-asemassa,
 ja tällaisia kaavan (II) mukaisia yhdisteitä valmistetaan US-patentissa 4 118 742 kuvatulla tavalla. Tämän ryhmän erityinen aine on enviroksiimi, joka on 2-amino-1-(isopropylisulfonyyli)-6-bentsimidatsolifenyyliketonioksiimi.
 20

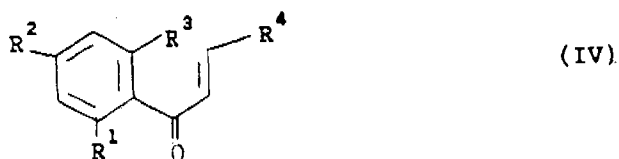
Edellä mainituissa määritelmissä käytetty C_{1-5} -alkyyli on kuten tässä edellä määritetty C_{1-6} -alkyyli, mutta heksyyli ja sen isomeerit eivät kuulu mukaan; C_{3-7} -sykloalkyyli tarkoittaa tyydyttyneitä alisyklisiä renkaita,
 25 joissa on 3 - 7 hiiliatomia; C_{1-3} -alkyyli on metyyli, etyyli, propyyli tai 2-propyyli; C_{2-8} -alkanoyyli tarkoittaa suoraketjuisia alifaattisia asyyli- ja alifattisia aryyli- ja alifattisia aryyli-
 30 tällaisia ovat asetyyli, propionyyli, butyryyli, 2-metyyli-propionyyli, pentanoyyli, heksanoyyli, heptanoyyli, oktanoyyli ja vastaavat; C_{1-7} -alkyyli käsittää C_{1-6} -alkyyli ja -heptyylin sekä heptyyli-isomeerit. C_{1-4} -alkyyli käsittää C_{1-3} -alkyylin ja -butyylin sekä butyyli-isomeerit; C_{1-7} -
 35 alkylideeni tarkoittaa kahdenarvoisia tyydyttyneitä hiilivetyradikaaleja, suora- tai haaraketjuisia, joissa on 1 - 7 hiiliatomia.

Kolmantena ryhmänä keksinnön mukaisia virusvastaisia aineita ovat sellaiset yhdisteet, joilla on seuraava kaava (III):



10 tai, mikäli on sopivaa, niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola, jossa R^1 ja R^2 ovat halogeeniatomeja tai nitro-, syanotrifluorimetyyli-, C_{1-6} -alkyyli-, alempi alkoksyyli-, C_{1-6} -alkyyliamino-, amino- tai hydroksyyli-ryhmiä. Kloori-, nitrosyano- ja hydroksyyli-ryhmät ovat edullisia, ja kloori
15 on kaikkein edullisin substituentti. Kaavassa (III) R^1 voi olla vety tai korkeintaan 4 substituenttia, ja R^2 voi edustaa vetyä tai korkeintaan viittä substituenttia. On edullista, että R^1 ja R^2 edustavat kummatkin korkeintaan kahta substituenttia, ja edullisimmin R^1 ja R^2 edustavat kumpikin
20 yhtä substituenttia. Yhdisteessä on edullisesti substituentti R^1 6- tai 7-asemassa ja/tai substituentti R^2 2'-, 3'-, 4'-, 5'- tai 6'-asemassa, ja 6- ja 4'-asemat ovat erityisesti edullisia. Kaavan (V) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa US-patentissa 4 461 907 kuvatulla tavalla, ja tässä
25 erityinen yhdiste on 4'6-diklooriflavaani, joka tunnetaan myös nimellä diklooriflavaani.

Neljäntenä ryhmänä keksinnön mukaisia virusvastaisia aineita ovat sellaiset yhdisteet, joilla on seuraava kaava (IV):



30

35

jossa

R^1 on hydroksi, asyylioksi, joka on johdettu alifaattisesta haposta, jossa on 2 - 18 hiiliatomia, tai heterosyklisestä karboksyylihaposta, joka sisältää typpi-

5 atomin (-atomeja), alempi alkoksikarbonyylioksi, aminoasyylioksi tai karboksialkanoyylioksi;

R^2 on alempi alkoksi;

R^3 on vety tai alempi alkoksi; ja

R^4 on fenyyli, joka voidaan substituoida yhdellä
10 tai useammalla substituentilla, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: C_{1-6} -alkyyli, alempi alkoksi, bentsyylioksi, allyylioksi, alkyyliitio, dialkyyliamino, amino, syano, hydroksi, halogeeni ja alkeenioksi; tai pyri-

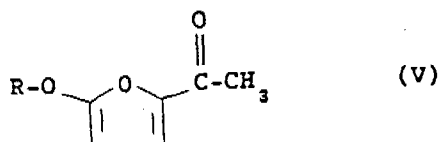
15 tituoida C_{1-6} -alkyyllillä,

ja mainitut yhdisteet valmistetaan US-patentissa 4 605 674 kuvatulla tavalla. Tämän ryhmän erityistä lajia edustaa 4'-etoksi-2'-hydroksi-4,6'-dimetyylioksikalkoni, joka tunnetaan myös yhdisteenä Ro 09 0410. Edellä olevassa
20 määritelmässä alempi alkyylioksikarbonyylioksi voi sisältää korkeintaan 7 hiiliatomia; aminoasyylioksi voidaan johtaa alifaattisesta aminohaposta; karboksialkanoyylioksi voidaan johtaa esimerkiksi dikarboksyylihaposta, jossa on 2 - 8 hiiliatomia, alempi alkyylioksi sisältää 1 - 4 hiili-

25 atomia.

Viidentenä ryhmänä keksinnön mukaisia virusvastaisia aineita ovat sellaiset yhdisteet, joilla on seuraava kaava (V).

30



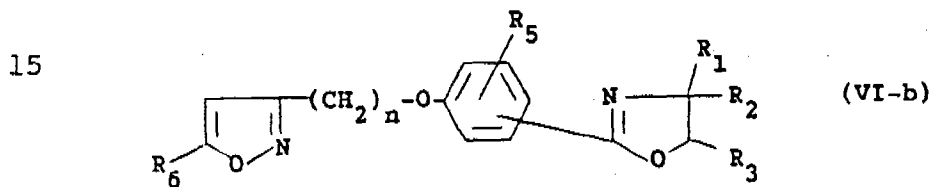
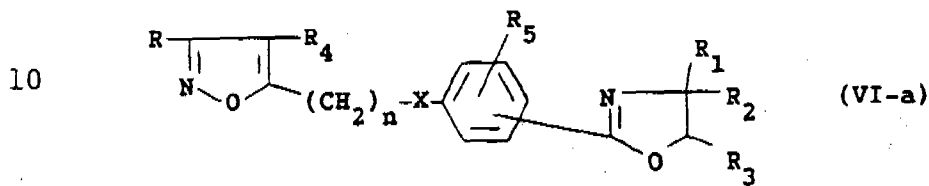
jossa

R on suora ti haaroittunut tyydyttynyt hiilivety-

35 ketju, jossa on 12 - 16 hiiliatomia, tai suora tai haaroittunut tyydyttymätön hiilivetyketju, jossa on 12 - 16 hiiliatomia sekä 1 - 4 kaksoissidosta;

ja tällaiset yhdisteet valmistetaan US-patentissa 4 602 099 kuvatulla tavalla. Erästä tällaisen yhdisteryhmän lajia edustaa 1-(5-tetradesylioksi-2-furanyyli)etanoni, joka tunnetaan myös yhdisteenä RMI-15 731.

- 5 Kuudentena ryhmänä keksinnön mukaisia virusvastaisia aineita ovat sellaiset yhdisteet, joilla on seuraavat kaavat (VI-a) ja (VI-b):



jossa

- 20 R, R₁, R₂, R₃ ja R₄ ovat kukin vetyjä tai alkyy-
lejä, joissa on 1 - 3 hiiliatomia, jotka voidaan valinnai-
sesti substituoida hydroksilla, alemmalla alkanoyylioksil-
la, alemmalla alkoksilla, kloorilla tai N=Z:lla, jossa
25 N=Z on amino, alemmalla alkanoyyliaminolla, alemmalla al-
kyyliaminolla, di-alemmalla alkyyliaminolla, 1-pyrrolidi-
nyylillä, 1-piperidinyylillä tai 4-morfolinyylillä; edel-
lyttäen, että R on jokin muu kuin vety;

R₅ on vety, alempi alkyyli, halogeeni, nitro, alem-
pi alkoksi, alempi alkyyliitio tai trifluorimetyyli;

- 30 R₆ on alkyyli, jossa on 1 - 3 hiiliatomia,

X on O tai yksöissidos; ja

n on kokonaisluku 3 - 9;

- 35 tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät happoadditio-
suolat, ja tällaiset yhdisteet valmistetaan EP-patentti-
hakemuksessa 137 242, joka on julkaistu 17.4.1985, kuvatul-
la tavalla. Erityisiä tämän yhdisteluokan lajeja ovat

5- $\overline{7}$ - $\overline{4}$ -(4,5-dihydro-2-iso-oksatsoli)fenoksi $\overline{7}$ heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-iso-oksatsoli, joka tunnetaan myös yhdisteenä WIN 51 711; 5- $\overline{5}$ -2-bromi-4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi $\overline{7}$ fenyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-iso-oksatsoli ja 5- $\overline{5}$ - $\overline{2}$ -nitro-4-(4,5-dihydro-2-oksatsollyyli)fenoksi $\overline{7}$ fenyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-iso-oksatsoli.

Muita virusvastaisia keksinnön mukaisia yhdisteryhmiä ovat:

7) Oksatsolit ja oksatsiinit, jotka kuvataan EP-patenttihakemuksessa nro 207 454, joka on julkaistu 7.1.1987, esim. 5-(5-(2,6-dikloori-4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi)pentyyli-3-metyyli-iso-oksatsoli;

8) 5-(4-heterosyklyyli)-fenoksi)alkyyli-iso-oksatsoli- ja furaaniyhdisteet, jotka kuvataan EP-patenttihakemuksessa nro, 207 453, joka on julkaistu 7.1.1987, esim. 5-(5-(2,6-dikloori-4-(2-furanyyli)fenoksi)pentyyli)-3-metyyli-iso-oksatsoli ja 5-(5-(2,6-dikloori-4-(2-pyridyyli)fenoksi)pentyyli)-3-metyyli-iso-oksatsoli;

9) Iso-oksatsolit, jotka kuvataan US-patentissa 4 451 476, esim. 5-(7-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyyli)-3-metyyli-iso-oksatsoli (WIN-49 321);

10) 3-alkoksi-5,7-dihydroksiflavonijohdannaiset, jotka kuvataan EP-patenttihakemuksessa 19 081, joka on julkaistu 26.11.1980, esim. 4',5-dihydroksi-3,3',7-trimetyyli-oksiflavoni (RO 09-0179), 4',5-diasetyylioksi-3,3',7-trimetoksiflavoni (RO 09-0298);

11) Substituoidut fenyyli-(tio)ketonibentso-oksamiidinit, jotka kuvataan EP-patenttihakemuksessa nro. 51 819, joka on julkaistu 19.5.1982, esim. 4-etoksi-2-hydroksi-6-metoksi-N-(4-metoksibentsyyli)bentsamidi (RO 09-0535) ja 1-(2-hydroksi-4,6-dimetoksifenyyli)-3-(4-metoksifenyyli)-1-propanoni (RO 09-0487);

12) 2-piperatsinyyli-1,3-tiatsoli-4-karboksylihapot, jotka kuvataan EP-patenttihakemuksessa 187 618, joka on julkaistu 16.7.1986, esim. 2- $\overline{4}$ -(2,5-dimetyylibentsyyli)-1-piperatsinyyli $\overline{7}$ -1,3-tiatsoli-4-karboksylihappo;

13) 2-pyridyyliaminometyyli**bentsimidatsolit**, jotka kuvataan EP-patenttihakemuksessa 209 106, joka on julkaistu 21.1.1987, esim. 2-(4-pyridyyliaminometyyli)**bentsimidatsoli**;

14) Trans-6-propenyyl**bentsimidatsolit**, jotka kuvataan US-patenttissa 4 424 362, joka on julkaistu 3.1.1984 ja liitetään viitteellä, esim. (E)-2-amino-1-isopropyyli**sulfonyyli-6-(1-fenyyl-1-propenyyl)bentsimidatsoli** (Ly 127 123; Enviradeeni);

15) 2-fenoksi- tai fenyyli**tio-substituoidut bentsonitriilit**, jotka kuvataan US-patenttissa 4 254 144, joka on julkaistu 3.3.1981 ja joka liitetään viitteellä, esim. (2-(3,4-dikloorifenoksi)-5-nitro**bentsonitriili** (MDL 26 014 tai MDL 860);

16) 2-fenyylipyrano- $\underline{2,3-b}$ -pyridiini, jotka kuvataan US-patenttissa 4 588 733, joka on julkaistu 13.5.1986 ja joka liitetään viitteellä, esim. 6-metyylisulfonyyli-2-(3,4-dikloorifenyyli)-3,4-dihydro-2H-pyrano- $\underline{2,3-b}$ -pyridiini ja 6-kloori-2-(4-kloorifenyyli)-3,4-dihydro-2H-pyrano- $\underline{2,3-b}$ -pyridiini;

17) 2,5-bis(alkyyli-tio tai -sulfonyyli)pyridiini, jotka kuvataan US-patenttissa 4 616 087, joka on julkaistu 7.10.1986 ja joka liitetään viitteellä, esim. 2-(3,4-dihalo-geenifenoksi)-5-(metyylisulfonyyli)pyridiini (MDL 055);

18) Metenopentaleeniyhdisteet, jotka kuvataan julkaisussa EP-A-2 896, esim. oktahydro- α' -metyyli-1,2,4-metenopentaleeni-5-metanamiini;

19) Iso-oksatsolijohdannaiset, jotka kuvataan julkaisussa EP-A-211 157, esim. 5- $\underline{7}$ - $\underline{5}$ -(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-2-tienyyli $\underline{7}$ oksiheptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-iso-oksatsoli, 5- $\underline{7}$ - $\underline{5}$ -(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-4-tienyyli $\underline{7}$ oksiheptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-iso-oksatsoli.

Valmistettaessa keksinnön mukaisia farmaseuttisia koostumuksia, valittu virusvastainen aine (tai aineet) sijoitetaan itse syklodekstriinimolekyyliin, ja mainittu menetelmä on tunnettu kemiassa muiden aktiivisten aineiden yhteydestä. Lopullisessa koostumuksessa syklodekstriini:virus-

vastainen aine -moolisuhde on noin 1:1 - 5:1, erityisesti se on noin 1:1 - 2:1. Siten koostumus valmistetaan yleensä liuottamalla syklodekstriini veteen ja lisäämällä virusvastaista yhdistettä tähän liuokseen, edullisesti voimakkaalla sekoituksella ja lämpötilassa, joka on 10° - 50°C, erityisesti 15° - 30°C, ja edullisesti huoneenlämpötilassa.

Lopullisessa tuotteessa syklodekstriiniä on noin 2,5 - 40 % painosta, erityisesti noin 2,5 - 25 %, vielä erityisemmin 5 - 25 %, tai 5 - 20 %, esimerkiksi noin 10 %, ja jäljelle jäävä osuus on vettä, säilöntäainetta, aktiivista aineosaa ja mitä tahansa mahdollista apuainetta.

Erityisesti farmaseuttinen koostumus voi koostua ainoastaan vedestä, syklodekstriinistä ja virusvastaisista aineista, jolloin ei tarvita mukana olevia liuottimia, kuten etanolia tai pinta-aktiivisia aineita.

Keksinnön mukaiset farmaseuttiset koostumukset voidaan antaa aerosoleina, esim. ponnekaasuna voi olla typpi, hiilidioksidi tai freoni, tai se voi olla ilman ponnekaasua, kuten pumppusuihkeena, tippoina, tai puolikiinteänä, kuten koostumuksena, johon on lisätty täyteaineita ja joka voidaan levittää kostutustukolla. Erityisesti voidaan käyttää puolikiinteitä koostumuksia, kuten salvoja, ihovoiteita, geelejä, voiteita ja vastaavia.

Nestemäisiin valmisteisiin voidaan lisätä mitä tahansa farmaseuttisia väliaineita, kuten esimerkiksi glykoleja, öljyjä, alkoholeja ja vastaavia, mutta kuitenkin sellaisina konsentraatioina, etteivät ne aiheuta ärsytystä. Formulaatioiden stabiloimiseksi pH:ta voidaan suurentaa tai pienentää tai se voidaan stabiloida lisäämällä sopivia happoja, emäksiä tai puskurisysteemejä, esim. sitraattia, fosfaattipuskureita. Muut lisäaineet voivat sisältää aineita, jotka tekevät formulaatiot isotonisiksi, esim. natriumkloridia, mannitolia, glukosia ja vastaavia. On suositeltavaa lisätä formulaatioihin säilöntäainetta, kuten esimerkiksi elohopeasuolaa tai kompleksisuolaa, esimerkiksi fenyylielohopea-asetaattia, -nitraattia, -kloridia tai

-boraattia, fenyylietyylialkoholia, etanolia, propyleeni-glykolia ja vastaavia aineita. Edellä mainittujen täyte-
aineita sisältävien koostumuksien saamiseksi voidaan käyt-
tää seuraavia sopivia täyteaineita: polyvinyylialkoholeja,
5 hydroksimetyyliselluloosia, hydroksietyyliiselluloosia, me-
tyyliiselluloosia, polyvinyylipyrrolidoneja, akryylihapo-
polymeerejä ja vastaavia.

Hillittävästä virustyyppistä riippuen keksinnön
suojapiiriin kuuluvat koostumukset voidaan laittaa emätti-
10 meen, nenään, suuhun, silmiin, keuhkoihin tai poskiin, jol-
loin käsitellään viruksia, jotka eivät ole vielä päässeet
potilaan verenkiertoon, esim. viruksia, joita tavataan
kehon limakalvoilla. Keksinnön mukaiset farmaseuttiset
koostumukset ovat erityisesti käyttökelpoisia sellaisilla
15 infektioalueilla, joissa luonnollinen puolustusmenetelmä
estää virusvastaisten aineiden jakelun pitkitetyksi ajaksi,
koska aktiivinen yhdiste poistuu tehokkaasti infektioalu-
eelta. Tällainen poistuminen voi johtua ripsien liikkeen
aiheuttamasta puhdistumisesta tai erityyksestä, tai aktii-
20 vinen yhdiste voi absorboitua.

Farmaseuttinen koostumus voi sisältää myös saman
tai erilaisen aktiivisen virusvastaisen aineen eri kanta-
ja-aineessa, jolloin saadaan erilainen vaikutusmuoto, esim.
laaja aikaväli, jona aikana koostumus vaikuttaa, tai lisäys,
25 joka pitää keinoitekoisesti yllä alhaista tasoa tietyllä
hetkellä syklodekstriinin vapautumisaikana. Edellä kuvat-
tujen edullisten ominaisuuksien lisäksi esillä olevan kek-
sinnön mukaisissa koostumuksissa ilmenee parantunutta sta-
biilisuutta ja liukenevuutta.

30 A. Koostumusesimerkit

Esimerkki 1

Liuokseen, jossa oli 0,1 g hydroksipropyli- β -syk-
lodekstriiniä (MS = 0,43) 0,7 ml:ssa tislattua vettä, lisä-
tään 730 μ g 0,1N suolahappoliuosta ja 2,5 mg 3-metoksi-6-
35 /4-(3-metyylifenyyli)-1-piperatsinyyli-7-pyridatsiinia. Kun
on sekoitettu 10 minuuttia huoneenlämpötilassa, näin saadun

liuoksen pH säädetään arvoon pH 5,5 lisäämällä 0,1N natriumhydroksidiliuosta. Sitten lisätään peräkkäin 4 mg natriumkloridia ja 0,15 mg fenyylielohopea-asetaattia, ja tätä kokonaisuutta sekoitetaan täydellisen liuoksen muodostamiseksi. Sitten lisätään tislattua vettä siten, että tilavuudeksi tulee 1,0 ml. Tämä kokonaisuus täytetään lasipulloon, joka suljetaan mekaanisella pumppusuihkeella, josta tulee ulos yhdellä pumppauksella 0,1 ml.

Esimerkki 2

10 Liuokseen, jossa oli 0,1 g dimetyyli- β -syklodekstriiniä 0,7 ml:ssa tislattua vettä, lisätään 600 μ g 0,1N suolahappoliuosta ja 2 mg 3-kloori-6- β - β -(trifluorimetyyli)fenyyli-7-1-pyrrolidinyyli-7-pyridatsiinia. Kun seosta on sekoitettu 10 minuuttia huoneen lämpötilassa, siihen liuoteaan 15 10 mg polyvinyylialkoholia ja näin saadun liuoksen pH säädetään arvoon pH 5,5 lisäämällä 0,1N natriumhydroksidiliuosta. Sitten lisätään peräkkäin 4 mg natriumkloridia ja 2 mg fenyylietyylialkoholia, ja tätä kokonaisuutta sekoitetaan täydellisen liuoksen muodostumiseksi. Lisätään tislattua vettä siten, että tilavuudeksi tulee 1,0 ml, ja 20 tämä täytetään lasipulloon, joka suljetaan mekaanisella pumppusuihkeella, josta tulee ulos yhdellä pumppauksella 0,1 ml.

Esimerkki 3

25 Sekoitettuun ja lämmitettyyn (45 - 50°) liuokseen, jossa oli 100 mg metyyli- β -syklodekstriiniä 8,0 ml:ssa vettä, lisätään 2,5 mg yhdistettä WIN 51 711 ja sekoittamista jatketaan kunnes ollaan saatu täydellinen liuos. Sitten lisätään peräkkäin 6 mg natriumkloridia ja 0,015 mg fenyylielohopea-asetaattia. Kun liukeneminen on tapahtunut täydellisesti, lisätään tislattua vettä siten, että tilavuudeksi saadaan 10 ml. Liuos täytetään lasipulloon, jossa on mekaaninen suihkepumppu.

Esimerkki 4

35 Sekoitettuun ja lämmitettyyn (45 - 50°C) liuokseen, jossa on 200 mg metyylihydroksipropyli- β -syklodekstriiniä

- (seoseetteri, jossa on sekä metyyli- että hydroksipropyli-
osia) 8,0 ml:ssa vettä, lisätään 1,0 mg yhdistettä RMI
15 731 ja sekoittamista jatketaan, kunnes kaikki on täydellisesti liuennut. Sitten lisätään peräkkäin 3 mg natrium-
5 kloridia ja 0,015 mg fenyylielohopea-asettaattia. Kun liukeneminen on tapahtunut täydellisesti, lisätään tislattua vettä, kunnes tilavuudeksi saadaan 10 ml. Liuos täytetään lasipulloon, jossa on mekaaninen suihkepumppu.

Esimerkki 5

- 10 Sekoitettuun ja lämmitettyyn (45 - 50°C) seokseen, jossa on 150 mg hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä 8,0 ml:ssa vettä, lisätään 0,5 mg enviroksiimia ja sekoittamista jatketaan, kunnes kaikki on täydellisesti liuennut. Sitten lisätään peräkkäin 5,0 mg natriumkloridia ja
15 0,015 mg fenyylielohopea-asettaattia. Kun kaikki on täydellisesti liuennut, lisätään tislattua vettä siten, että tilavuudeksi tulee 10 ml. Liuos täytetään lasipulloon, jossa on mekaaninen suihkepumppu.

Esimerkki 6

- 20 Sekoitettuun ja lämmitettyyn (45 - 50°C) liuokseen, jossa on 125 mg dimetyyli- β -syklodekstriiniä ja 1,0 ml sitraattifosfaattipuskuria (pH=7), joka on aikaisemmin valmistettu 37 mg:sta sitruunahappomonohydraattia ja 293,17 mg:sta dinatriummonovetyfosfaattidihydraattia, jotka
25 olivat 8,0 ml:ssa tislattua vettä, lisätään 1,0 mg diklooriflavaania. Sekoittamista jatketaan, kunnes liukeneminen on tapahtunut täydellisesti. Sitten lisätään peräkkäin 50 mg glukosia ja 0,015 mg fenyylielohopea-asettaattia. Kun liukeneminen on tapahtunut täydellisesti, lisätään tislattua vettä siten, että tilavuudeksi saadaan 10 ml. Liuos
30 täytetään lasipulloon, jossa on mekaaninen suihkepumppu.

Esimerkki 7

- Sekoitettuun ja lämmitettyyn (45 - 50°C) liuokseen, jossa on hydroksietyyli- β -syklodekstriiniä 8,0 ml:ssa tislattua vettä, lisätään 0,75 mg 3-jodi-6- β - β -(trifluorime-
35 tyyli)fenyyli-7-1-pyrrolidinyyli-7-pyridatsiinia ja sekoitta-

mista jatketaan, kunnes liukeneminen on tapahtunut täydellisesti. Sitten lisätään peräkkäin 5 mg natriumkloridia ja 0,015 mg fenyylielohopea-asetaattia. Kun liukeneminen on tapahtunut täydellisesti, lisätään tislattua vettä siten, että tilavuudeksi tulee 10 ml. Liuos täytetään lasipulloon, jossa on mekaaninen suihkepumppu.

Esimerkki 8

Sekoitettuun ja lämmitettyyn (45 - 50°C) liuokseen, jossa on 125 mg metyyli- β -syklodekstriiniä 8,0 ml:ssa tislattua vettä, lisätään 0,05 mg 3-kloori-6- β ,6-dihydro-4-(3-metyylifenyyli)-1(2H)-pyridinyyli β pyridatsiinia ja sekoittamista jatketaan, kunnes liukeneminen on tapahtunut täydellisesti. Sitten lisätään peräkkäin 7 mg natriumkloridia ja 0,015 mg fenyylielohopea-asetaattia. Kun liukeneminen on tapahtunut täydellisesti, lisätään tislattua vettä siten, että saadaan tilavuudeksi 10 ml. Liuos täytetään lasipulloon, jossa on mekaaninen suihkepumppu.

Esimerkki 9

Sekoitettuun ja lämmitettyyn (45 - 50°C) liuokseen jossa on 100 mg hydroksipropyli- β -syklodekstriiniä ja 1,0 ml sitraattifosfaattipuskuria (pH=5), joka on aikaisemmin valmistettu 37 mg:sta sitruunahappomonohydraattia, 293,17 mg:sta dinatriummonovetyfosfaattidihydraattia, 50 mg:sta etanolia ja 50 mg:sta propyleeniglykolia, jotka ovat 8,0 ml:ssa tislattua vettä, lisätään 7,5 mg 3-metyyli-6- β - β -(trifluorimetyyli)fenyyli β -1-pyrrolidinyyli β pyridatsiinia ja sekoittamista jatketaan, kunnes liukeneminen on tapahtunut täydellisesti. Sitten lisätään peräkkäin 50 mg glukkoosia ja 0,015 mg fenyylielohopea-asetaattia. Kun liukeneminen on tapahtunut täydellisesti, lisätään tislattua vettä siten, että tilavuus kohoaa 10 ml:ksi. Liuos täytetään lasipulloon, jossa on mekaaninen suihkepumppu.

Esimerkki 10

Sekoitettuun ja lämmitettyyn (45 - 50°C) liuokseen, jossa on 200 mg α -syklodekstriiniä 8,0 ml:ssa tislattua vettä, lisätään 0,01 mg 3-kloori-6- β - β - β -(4,5-dihydro-

4,4-dimetyyli-2-oksatsolyyli)fenoksi/propyyli-1-piperidi-
 nyyli/pyridatsiinia ja sekoittamista jatketaan, kunnes liu-
 keneminen on tapahtunut täydellisesti. Sitten lisätään
 peräkkäin 4 mg natriumkloridia ja 0,015 mg fenyylielohopea-
 5 asetaattia. Kun liukeneminen on tapahtunut täydellisesti,
 lisätään tislattua vettä siten, että tilavuudeksi tulee
 10 ml. Liuos täytetään lasipulloon, jossa on mekaaninen
 suihkepumppu.

B. Farmakologisia esimerkkejä

10 Kliininen koe

Terveitä vapaaehtoisia henkilöitä, sekä miehiä että
 naisia, jotka olivat iältään 18 - 15 vuotiaita, värvättiin
 mukaan kokeeseen, ja heidät majoitettiin erilleen kahden
 tai kolmen ryhmässä normaalin käytännön mukaan. Kaikki va-
 15 paaehtoiset täyttivät kyselylomakkeen heidän sulkeutunei-
 suutensa/ulospäin suuntautuvuutensa sekä tiettyjen pint-
 tyneiden tapojensa arvioimiseksi, koska näiden on todettu
 vaikuttavan virushyökkäyksen seurauksiin. Virushyökkäys oli
 bakteriologisesti steriili nenänhuuhteluvesi, joka sisälsi
 20 RV9:ä, joka pantiin lisääntymään antamalla vapaaehtoisille
 sarja huuhteluvettä nenänsisäisestä.

Koesuunnitelma

Jokaiselta vapaaehtoiselta otettiin verinäytteet
 saapumishetkellä hematologisia ja biokemiallisia tutkimuk-
 25 sia varten. Kahden päivän karanteeniajan jälkeen vapaaeh-
 toiset jaettiin kahteen ryhmään iän ja sukupuolen mukaan.
 Toinen ryhmä sai lääkeainetta (esimerkin 1 koostumus),
 kaksi suihketta kumpaankin sieraimeseen, kuusi kertaa päiväs-
 sä seuraavina kellonaikoina: 8,00, 11,00, 14,00, 17,00,
 30 20,00 ja 22,00. Toiselle ryhmälle annettiin plaseboa sama-
 na määränä ja samoina aikoina. Lääkkeen antamista jatket-
 tiin neljän päivän ajan, ja yksi annos sisälsi lääkeainet-
 ta siten, että annetun lääkeaineen kokonaismäärä oli 25 mg.
 Tunnin kuluttua kahdeksannen lääkeannoksen antamisesta va-
 35 paaehtoisille aiheutettiin nenän kautta virushyökkäys,
 jossa oli arviolta 100 TCID₅₀ RV9:ä, ja muutamalle annet-

tiin viruksen sijaan suolaliuosta. Kunkin vapaaehtoisen arvioi päivittäin lääkäri, joka ei ollut tietoinen annetusta lääkityksestä ja virushyökkäyksestä. Arvio suoritettiin esiintyneiden merkkien ja oireiden mukaan, ja lisäksi
 5 nenästä tulleen eritteen määrä punnittiin joka päivä. Kokeen lopussa lääkäri määritteli jokaisesta vapaaehtoisesta, oliko tämä vilustunut lainkaan, vilustuminen ollut epäselvä (ei merkittävä) tai vilustuminen ollut huomattava, ja sen luonne ollut lievä, keskinkertainen tai voimakas. Hematologisia ja biokemiallisia kokeita sekä lääkeainekokeita
 10 varten otettiin uudelleen verinäytteet 10 - 20 minuutin sisällä viimeisen lääkkeen antamisesta. Tasamäärät kaikista nenähuuhteluvesistä varastoitiin lääkeainekoetta varten, ja talteenottohetki sekä kunkin lääkkeen antamishetki merkittiin muistiin. Ensimmäisessä kokeessa virushyökkäys jätettiin pois, jotta voitiin määrittää vapaaehtoisten siedokyky lääkeaineelle ja vehiikkelille.

Virologiset menetelmät

Nenähuuhteluvedet otettiin talteen kultakin vapaaehtoiselta ennen istutusta sekä päivittäin sen jälkeen
 20 päivinä 2 - 6, ja nenähuuhteluvedet sekoitettiin vastaavan tilavuuden kanssa ravintolientä ja varastoitiin -70°C :seen. Virusten eristämiseen ei ryhdytty, koska täydellisen tyydyttävää menetelmää lääkeaineen erottamiseksi viruksesta nenähuuhteluluvesissä ei oltu keksitty. Osa nenähuuhteluvesistä
 25 varastoitiin -20°C :seen lääkeainekoetta varten. Seerumin neutralointivasta-ainetiitterit tutkittiin mikro-neutralointikokeella, joka tehtiin ensimmäisestä verinäytteestä sekä näytteestä, joka oli otettu arviolta 3/52 virushyökkäyksen jälkeen. Nelinkertaista tai suurempaa nousua konsentraatiossa pidettiin todisteena infektiosta.

Tilastollinen analyysi

Erot vilustumisen ilmenemistiheydessä ja vasta-
 aineen kohoamissa lääkeaineella käsitellyn ja plasebolla
 35 käsitellyn ryhmän välillä testattiin merkitsevyyden määrittämiseksi, ja siinä käytettiin Chi-sopeutettua koetta

Yatesin korjauksella. Tiedot kliinisistä arvoista ja nenän erityksen painosta testattiin varianssin arvoanalyysillä, jossa kukin muuttuja jaettiin kolmeen kerrokseen kunkin vapaaehtoisen seerumin neutralointi-tiitterin mukaan ($<1:2$,
 5 $1:2 - 1:8$ ja $>1:8$), ja seerumi oli otettu vapaaehtoisesta ennen virushyökkäystä.

Sietokykykoe

Kymmenen vapaaehtoista, viisi lääkeainetta, viisi plaseboa saavaa, otti osaa sietokykykokeeseen. Lisäksi kuusi
 10 vapaaehtoista, kolme lääkeainetta, kolme plaseboa saavaa, sai ennaltaehkäisykokeessa suolaliuosta viruksen sijaan. Yhdenkään näistä 16 vapaaehtoisen ei diagnosoitu kärsivän vilustumisesta tai minkäänasteisesta reaktiosta. Kokonaispisteiden keskiarvo kahdeksalle vapaaehtoiselle, jotka
 15 saivat lääkeainetta, oli 0, ja vastaava arvo plaseboa saaneille oli 0,375.

Ennaltaehkäisykoe

Kolmen ennaltaehkäisykokeen aikana kokeeseen osallistui 62 vapaaehtoista. Yksi vapaaehtoisista suljettiin
 20 pois epänormaalien hematologisten kokeiden tulosten vuoksi, kuudelle annettiin suolaliuosta ja jäljelle jääneille 55 vapaaehtoiselle annettiin virushyökkäys. Näistä 55 vapaaehtoisesta 28 sai lääkeainetta ja 27 plaseboa, ja nämä kaksi ryhmää tasapainotettiin iän, sukupuolen, ennen koetta
 25 saatujen vasta-ainetiitteriarvojen ja psykologisten arvojen perusteella. Lääkeaineryhmässä ilmeni kuusi vilustumista, jotka kaikki olivat lieviä, ja plaseboryhmässä kuusi vilustumista, joista yksi oli keskinkertainen ja viisi lievää. Kliinisten kokonaisarvojen keskiarvo lääkeainetta saaneille
 30 vapaaehtoisille oli 3,36 ja vastaava arvo plaseboryhmälle oli 4,94. Viidentoista toipilaan seerumissa, jotka oli saatu 26 vapaaehtoiselta kussakin ryhmässä, virushyökkäys aiheutti merkittävän vasta-ainekonsentraation kohoamisen.

35 Kuten taulukoista I ja II ilmenee, ensimmäisenä kolmena päivänä virushyökkäyksen jälkeen (päivät 5, 6 ja 7)

sekä kliinisten arvojen keskiarvo että nenän erityksen painon keskiarvo olivat korkeampia plaseboryhmässä kuin lääkeaineryhmässä, ja nämä erot saavuttavat tilastollisen merkitsevyyden $0,05 > p > 0,01$, kliinisten arvojen keskiarvolle päivänä 5 ja nenän erityksen painon keskiarvolle päivänä 7. Päivinä 8 ja 9 kliinisten arvojen keskiarvo oli korkeampi, joskaan ei merkittävästi, lääkeaineryhmässä kuin plaseboryhmässä, ja nenän erityksen painon keskiarvo kohosi huomattavasti lääkeaineryhmässä, ja se oli likimäärin sama kuin plaseboryhmässä, mutta ei ylittänyt tätä arvoa.

Taulukko I

Nenän erityksen painon keskiarvo

	<u>Päivä</u>	<u>Lääkeaineryhmä</u>	<u>plasebo-ryhmä</u>
15	1	0,09	0,43
	2	0,35	0,24
	3	0,10	0,37
	4	0,18	0,28
	5	0,20	1,33
20	6	0,17	2,18
	7	0,21	1,41
	8	1,19	1,77
	9	1,58	1,65

Taulukko II

Kliinisten arvojen keskiarvo

	<u>Päivä</u>	<u>Lääkeaineryhmä</u>	<u>plasebo-ryhmä</u>
30	1	0	0
	2	0	0
	3	0	0
	4	0	0,04
	5	0,16	0,83
	6	0,29	1,41
35	7	0,23	1,07
	8	1,39	0,98
	9	1,29	0,59

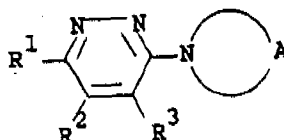
Tulosten tulkinta

Kaikki vapaaehtoiset sietivät hyvin lääkeainetta, paikallista ärsytystä ei havaittu eikä merkittäviä muutoksia hematologisten ja biokemiallisten kokeiden tuloksissa, jotka saatiin ennen ja jälkeen lääkkinnän. Karkea analyysi tuloksista viittaa siihen, että aktiivisella aineosalla on vähän vaikutusta RV9:n aiheuttamaan infektiin, koska ilmeni yhtä monta voimakkuudeltaan samanlaista vilustumista niin lääkeaine- kuin plaseboryhmässä, ja kummassakin ryhmässä yhtä suuri osa vapaaehtoisista serokonvertoi. Kuitenkin käytännössä on ilmeistä, että vilustumiset ilmenivät noin kolme päivää myöhemmin lääkeaineryhmässä plaseboryhmään verrattuna. Edelleen vilustumiset puhkesivat lääkeaineryhmässä 24 tuntia lääkkinnön päättymisestä, mikä osoittaa, että näillä hoito-ohjeilla lääkeaineen läsnäolo inhiboi rhinovirus-infektion kehittymisen, ja infektio etenee sitten, kun lääkeaineen antaminen lopetetaan. Myöhemmät vilustumispuhkeamiset lääkeaineryhmässä voisivat hyvin selittää sen, että kliinisten arvojen keskiarvo (3,36) on alhaisempi kuin plaseboryhmän vastaava arvo (4,92). Se että infektio oli ilmennyt niissä vapaaehtoisissa, jotka saivat lääkeainetta normaaliin aikaan virushyökkäyksen jälkeen, on nähtävissä siitä, että sekä kliinisten arvojen keskiarvo että nenän erityksen painon keskiarvo päivinä 5, 6 ja 7 kasvoivat hiukan neljään aikaisempaan päivään verrattuna.

Tämä koe on selvästi osoittanut, että annettaessa nenän kautta keksinnön mukaista farmaseuttista koostumusta kuusi kertaa päivässä, vapaaehtoisissa, joissa on RV9-virus, esiintyy klinisiä merkkejä infektiosta lääkkeen (tai formulaation) antamisen aikana. Kliininen sairaus kehittyy, kun tällainen lääkitys lopetetaan kolme päivää virushyökkäyksen jälkeen.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä, jolla valmistetaan koostumus, jolla hoidetaan virusinfektiota nisäkkäässä, ja koostumus käsittää syklodekstriinin ja virusvastaisen aineen, edellyttäen, että jos syklodekstriini on β -syklodekstriinieetteri tai seoseetteri, jossa eetterisubstituentit ovat C_{1-6} -alkyyli, hydroksi- C_{1-6} -alkyyli, karboksi- C_{1-6} -alkyyli tai (C_{1-6} -alkyylioksidikarbonyyli)- C_{1-6} -alkyyli, niin mainitulla aineella ei ole seuraavaa kaavaa:



15

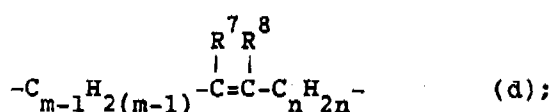
sen farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan ja/tai mahdollisen stereokemiallisen isomeerisen muodon ja/tai mahdollisen tautomeerisen muodon, jossa

R^1 on jäsen, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: vety, halogeeni, 1H-imidatso-1-yyli, alempi alkyylioksi, aryylioksi, aryyli-alempi-alkyylioksi, alempi alkyyylitio, aryyylitio, hydroksi, merkapto, amino, alempi alkyyylisulfinyyli, alempi alkyyylisulfonyyli, syano, alempi alkyylioksidikarbonyyli, alempi alkyylikarbonyyli ja alempi alkyyli;²

R^2 ja R^3 ovat kumpikin itsenäisesti jäseniä, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu vedystä ja alemmasta alkyylistä, tai R^2 ja R^3 yhdistettynä voivat muodostaa kahdenarvoisen radikaalin, jolla on kaava $-CH=CH-CH=CH-$;

A on kahdenarvoinen radikaali, jolla on kaava:

30



jossa yksi vetyatomi radikaaleissa C_mH_{2m} , $\text{C}_{m-1}\text{H}_{2(m-1)}$ tai C_nH_{2n} voidaan korvata alemmalla alkyylillä tai aryyllillä;

m ja n ovat kummatkin itsenäisesti kokonaislukuja 1 - 4, ja $n:n$ ja $m:n$ summa on 3, 4 tai 5;

R^4 on jäsen, joka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: vety; alempi alkyyli; aryyli; tiatsolyyli; pyrimidinyyli; kinolinyyli; alempi alkyylidikarbonyyli; alempi alkyylioksidikarbonyyli; aryyli-alempi-alkyyli; diaryyli-alempi alkyyli; fenyyli, joka on substituoitu aryylikarbonyylillä; pyridinyyli, joka on valinnaisesti substituoitu syanolla tai alemmalla alkyylillä; sykloheksyyli ja sykloheksenyyli, joista kummatkin on valinnaisesti substituoitu korkeintaan kahdella substituentilla, jotka on itsenäisesti valittu ryhmästä, joka koostuu syanosta ja aryylistä;

R^5 on vety; alempi alkyyli; aryyli; hydroksi; alempi alkyylioksi; aryylioksi; alempi alkyylioksi, joka on substituoitu morfoliinilla, pyrrolidiinilla tai piperidiinillä; amino; (alempi alkyylioksidikarbonyyli)amino; aryyliamino; (aryyli)(alempi alkyyli)amino; (aryyli-alempi alkyyli)amino; (aryyli-alempi alkenyyli)amino; (aryyli-alempi alkenyyli)(alempi alkyyli)amino; aryylikarbonyylioksi;

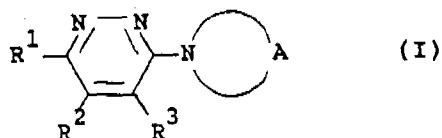
R_6 on vety; aryyli; alempi alkyyli; (alempi alkyylidikarbonyyliamino)-alempi alkyyli, aryyli-alempi alkyyli; aryylikarbonyyli-alempi alkyyli; aminokarbonyyli; aryyli-

karbonyyli; aryyliaminokarbonyyli; (aryyli-alempi alkyyli)-karbonyyli, alempi alkyylioksidikarbonyyli; indolyyli; pyridinyyli;

R^7 ja R^8 ovat kummatkin itsenäisesti jäseniä, jotka on valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: vety, alempi alkyyli, aryyli, aryyli-alempi alkyyli ja pyridinyyli; jossa aryyli on fenyyli, joka on valinnaisesti substituoitu korkeintan kolmella substituentilla, joista kukin on itsenäisesti valittu ryhmästä, joka koostuu seuraavista: halogeeni, alempi alkyyli, trifluorimetyyli, nitro, amino, alempi alkyylioksi, hydroksi ja alempi alkyylioksidikarbonyyli; tienyyli; ja naftalenyyli; alempi alkyyli käsittää suora- ja haaraketjuiset tyydyttyneet hiilivetyradikaalit, joissa on 1 - 6 hiiliatomia; alempi alkenyyli käsittää alkenyyliiradikaalit, joissa on 2 - 6 hiiliatomia; t u n n e t t u siitä, että syklodekstriini ja virusvastainen aine sekoitetaan perusteellisesti keskenään, ja valinnaisesti lisätään sekoituksen aikana tai sen jälkeen edelleen farmaseuttisesti hyväksyttäviä aineosia.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että syklodekstriini on β - tai γ -syklodekstriinieetteri tai seoseetteri, jossa eetterisubstituentit ovat C_{1-6} -alkyyli, hydroksi- C_{1-6} -alkyyli, karboksi- C_{1-6} -alkyyli tai (C_{1-6} -alkyylioksidikarbonyyli)- C_{1-6} -alkyyli.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että mainittu virusvastainen aine on yhdiste, jolla on kaava (I)



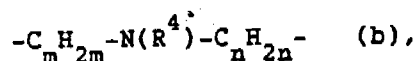
sen farmaseuttisesti hyväksyttävä happiadditiosuola ja/tai mahdollinen stereokemiallinen isomeerinen muoto ja/tai mahdollinen tautomeerinen muoto, jossa

35

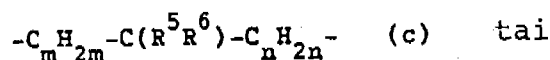
R^1 on vety, halogeeni, 1H-imidatso-1-yyli, C_{1-6} -alkyylioksi, aryylioksi, aryyli- C_{1-6} -alkyylioksi, C_{1-6} -alkyyliitio, aryyliitio, hydroksi, merkaptio, amino, C_{1-6} -alkyylisulfinyyli, C_{1-6} -alkyylisulfonyyli, syano, C_{1-6} -alkyylioksidikarbonyyli, C_{1-6} -alkyylikarbonyyli tai C_{1-6} -alkyyli;

R^2 ja R^3 ovat itsenäisesti vetyjä tai C_{1-6} -alkyyliä; tai R^2 ja R^3 yhdistettynä voivat muodostaa kahdenarvoisen radikaalin, jolla on kaava $-CH=CH-CH=CH-$;

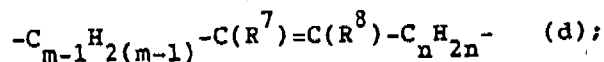
10 A on kahdenarvoinen radikaali, jolla on kaava:



15



20



jossa yksi tyypiatomeista radikaaleissa C_mH_{2m} , $C_{m-1}H_{2(m-1)}$ tai C_nH_{2n} voidaan korvata C_{1-6} -alkyyllillä tai -aryyllillä; m ja n ovat kummatkin itsenäisesti kokonaislukuja 1 - 4,

25 ja n:n ja m:n summa on 3, 4 tai 5;

R^4 on vety; C_{1-4} -alkyyli; aryyli; tiatsolyyli; pyrimidinyyli; kinolinyyli; C_{1-6} -alkyylikarbonyyli; C_{1-6} -alkyylioksidikarbonyyli; aryyli- C_{1-6} -alkyyli; diaryyli- C_{1-6} -alkyyli; fenyyli, joka on substituoitu aryylikarbonyyllillä; pyridinyyli, joka on valinnaisesti substituoitu syanolla tai C_{1-6} -alkyyllillä; sykloheksyyli tai sykloheksenyli, joista kummatkin on valinnaisesti substituoitu korkeintaan kahdella substituentilla, jotka on itsenäisesti valittu syanosta ja aryylistä;

35

R^5 on vety; C_{1-6} -alkyyli; aryyli; hydroksi; C_{1-6} -alkyylioksi; aryylioksi; C_{1-6} -alkyylioksi, joka on substituoitu morfoliinilla, pyrrolidiinilla tai piperidiinilla;

amino; (C_{1-6} -alkyylioksidikarbonyyli)amino; aryyliamino;
 (aryyli)(C_{1-6} -alkyyli)amino; (aryyli- C_{1-6} -alkyyli)amino;
 (aryyli- C_{2-6} -alkenyli)amino; (aryyli- C_{3-6} -alkenyli)-
 (C_{1-6} -alkyyli)amino tai aryylikarbonyylioksi;

5 R^6 on vety; aryyli; C_{1-6} -alkyylikarbonyyliamino)-
 C_{1-6} -alkyyli, aryyli- C_{1-6} -alkyyli; aryylikarbonyyli- C_{1-6} -
 alkyyli; aminokarbonyyli; aryylikarbonyyli; aryyliamino-
 karbonyyli; (aryyli- C_{1-6} -alkyyli)karbonyyli; C_{1-6} -alkyyli-
 oksikarbonyyli; indolyli tai pyridinyli;

10 R^7 ja R^8 ovat kummatkin itsenäisesti vetyjä, C_{1-6} -
 alkyyilejä, aryyilejä, aryyli- C_{1-6} -alkyyilejä tai pyridinyy-
 lejä;

jossa aryyli on fenyyli, joka on valinnaisesti subs-
 tituoitu korkeintaan kolmella substituentilla, joista kukin
 15 on itsenäisesti valittu seuraavista: halogeeni, C_{1-6} -alkyy-
 li, trifluorimetyyli, nitro, amino, C_{1-6} -alkyylioksi, hyd-
 roksi ja C_{1-6} -alkyylioksidikarbonyyli; tienyyli ja naftale-
 nyyli;

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä,
 20 t u n n e t t u siitä, että syklodekstriini liuotetaan
 veteen ja virusvastainen aine lisätään, minkä jälkeen näin
 saatu liuos valinnaisesti kuivataan.



Missing part

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI #853198 (A61K9/08), #861064 (C08B
37/16)

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

EP # 149197 (A61K9/18), # 197571 (C08B
32/18)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

22.3.24 Kumpulainen

Allekirjoitus