

P 0200190

52078

A2

DIMER VEGYÜLETEK MINT NEURAMINIDÁZ INHIBITOROK

ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZEKET TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

Kivonat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány tárgyát új dimer vegyületek képezik, eljárás ezek előállítására, gyógyszerkészítményeik és alkalmazásuk vírusellenes szerekként.

A találmány olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy azok gyógyászatilag elfogadható származékát vagy sóját szolgáltatja, amelyekben

a neuraminidáz-megkötő csoport egy 2,3-dehidrosziálsav-származék, amely a 7-helyzetben kapcsolódik egy Y távolságtartó csoporthoz;

R jelentése azidocsoport, hidroxilcsoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált guanidincsoport vagy szubsztituátlan vagy szubsztituált aminocsoport;

R^2 jelentése COCH_3 , COCF_3 , SO_2CH_3 vagy SO_2CF_3 csoport;

X jelentése O atom, $\text{O}(\text{C}=\text{O})$, NH, NHCO , $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}$, $\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NH}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}$ vagy $\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NH}$ csoport,

és az Y távolságtartó csoport egy adott esetben szubsztituált és/vagy elágazó, hosszában 100-ig terjedő számú atomot tartalmazó lánc, melynek gerincatomjai szén-, nitrogén-, oxigén- vagy kén-atomok.

A vegyületek elsősorban influenzavírus ellen használhatók.

PK

DIMER VEGYÜLETEK MINT NEURAMINIDÁZ-INHIBITOROK,
ELJÁRÁS AZ ELŐÁLLÍTÁSUKRA ÉS EZBŐKET TARTALMAZÓ
GYÓGYSZERKÉSZÍTMÉNYEK

A találmány tárgyát új kémiai vegyületek képezik, valamint ezek felhasználása a gyógyászatban. Közelebbről, a találmány tárgyát új dimer vegyületek alkotják, eljárások ezek előállítására, gyógyszerkészítményeik és alkalmazásuk vírusellenes szerekként.

Az N-acetil-neuraminsavat (NANA) – amely szíálsavként is ismert – más szénhidrátokból lehasítani képes enzimek sokfajta mikroorganizmusban jelen vannak. Ezek közé baktériumok tartoznak, mint a *Vibrio cholerae*, a *Clostridium perfringens*, a *Streptococcus pneumoniae* és az *Arthrobacter sialophilus*, valamint vírusok, mint az influenzavírus, a parainfluenza-vírus, a mumpszvírus, a Newcastle-kór vírus és a Sendai vírus. Ezek közül a vírusok közül a legtöbb az ortomixovírusok vagy paramixovírusok csoportjába tartozik, és ezek a vírusrészek felületén neuraminidáz-aktivitást hordoznak. Ezek közül a neuraminidázt tartalmazó organizmusok közül sok az emberi és/vagy állati kórokozó, és némelyik, mint az influenza-vírus és a Newcastle-kór vírus, rendkívül fontos betegségeket okoz.

Sokáig úgy gondolták, hogy a neuraminidáz-inhibitorok megakadályozhatják a neuraminidáz-hordozó vírusok általi fertőzést. A legtöbb ismert neuraminidáz-inhibitor a neuraminsav analógja, mint a 2-dezoxi-2,3-dehidro-N-acetil-neuraminsav (DANA) és ennek némely származéka [lásd Meindl és munkatársai, *Virology*, **58**, 457 (1974)]. A WO 91/16320 sz. nemzetközi közrebocsátási iratunk a DANA-nak egy sor olyan analógját írja le, amelyek aktívak a vírusos neuraminidázzal szemben, és különösen azt mutattuk ki, hogy a 4-guanidino-2-dezoxi-2,3-dehidro-N-acetil-neuraminsav [(A) vegyület, kódszáma GG167)] felhasználható az A és B influenza kezelésére [N. Engl. J. Med., **337**, 874-880 (1997)]. Más szabadalmi bejelenté-

sek különféle hasonló szialsav-származékokat írnak le (pl. a WO 95/18800 sz., a WO 95/20583 sz. és a WO 98/06712 sz. nemzetközi közrebocsátási irat), valamint leírták a GG167 vírusellenes makromolekuláris származékait is (lásd a PCT/AU97/00771 sz. nemzetközi közrebocsátási iratot).

Az (A) vegyület képletében az Ac szubsztituens jelentése acetylcsoporthoz.

A szialsv alapú inhibitorokon túlmenően más típusú igen aktív influenzavírus neuraminidáz inhibitorokat is leírtak, különösen azokat, amelyek 5- és 6-tagú karbociklusos gyűrűrendszer alapúak (lásd pl. a WO 96/26933 és a WO 97/47194 sz. nemzetközi közrebocsátási iratot).

Újabban a WO 97/06157 sz. és a WO 98/06712 sz. nemzetközi közrebocsátási irat és a 0 823 428 sz. európai szabadalmi bejelentés írt le bizonyos olyan (A) vegyület-származékokat, amelyekben a normál szialsav-7-hidroxicsoporthoz különféle egyéb olyan csoportok helyettesítik, amelyek meggátolják az influenzavírus szaporodását.

Meglepő módon azt találtuk, hogy ha két neuraminidáz-megkötő vegyület megfelelő módon a molekulának egy olyan részével van összekötve, amely nem vesz részt az aktív helyhez való kötésben, akkor a kapott dimerek kitűnő vírusellenes aktivitást mutatnak. Közlelebről azt találtuk, hogy bár egy, az (A) vegyület 7-helyzetében kapcsolódó extra szubsztituens enyhe csökkenést okoz az influenza elleni aktivitásban, abban az esetben, ha az (A) vegyület két ilyen 7-helyzetben szubsztituált molekulája közül mindkettőt egy alkalmas távolságtartó (spacer) részben kapcsoljuk, akkor az influenza elleni aktivitás nagymértékben javítható. Bár a megfigyelt hatás tekintetében egyik javasolt mechanizmushoz sem kívánjuk magunkat kötni és ezzel korlátozni, úgy véljük, hogy a találmány szerinti dimer vegyü-

leteknek azért jobb az influenza elleni aktivitása, mert két különálló neuraminidáz molekulához tudnak kapcsolódni, és ezáltal a neuraminidáz tetramerek és/vagy az influenzavírusok aggregálódását idézik elő.

Elsősorban a találmány egy olyan dimer vegyületet szolgáltat, amely egy távolságtartó vagy összekötő csoporthoz kapcsolt két neuraminidázt kötő dimer vegyületből áll. A neuraminidáz-kötő molekula bármilyen, az influenzavírus neuraminidáz aktív helyéhez kötődő vegyület lehet, feltéve, hogy azt az enzim nem hasítja le. A neuraminidázt megkötő molekulának magának nagy kötési affinitással kell rendelkeznie, IC_{50} -értéke előnyösen 10^{-6} M vagy ennél jobb. A dimer molekula előnyösen két neuraminidáz-megkötő neuraminsavat (sziálsavat) vagy ilyen ciklopentil- vagy ciklohexenil-karbonsav-származékot foglal magában, amelyek kovalensen kötődnek egy közös térelválasztó csoporthoz.

Egy előnyös kiviteli alak esetében a találmány olyan (I) általános képletű vegyületeket vagy azok gyógyászatilag elfogadható származékát vagy sóját szolgáltatja, amelyekben

a neuraminidáz-megkötő csoport egy 2,3-dehidrosziálsav-származék, amely a 7-helyzetben kapcsolódik egy Y távolságtartó csoporthoz;

R jelentése azidocsoport, hidroxilcsoport, szubsztituátlan vagy szubsztituált guanidinocsoport vagy szubsztituátlan vagy szubsztituált aminocsoport;

R^2 jelentése $COCH_3$, $COCF_3$, SO_2CH_3 vagy SO_2CF_3 csoport;

X jelentése O atom, $O(C=O)$, NH, $NHCO$, $O(C=O)NH$, $O(C=S)NH$, $NH(C=O)NH$ vagy $NH(C=S)NH$ csoport,

és az Y távolságtartó csoport egy adott esetben szubsztituált és/vagy elágazó, hosszában 100-ig terjedő számú atomot tartalma-

zó lánc, melynek gerincatomjai szén-, nitrogén-, oxigén- vagy kén-atomok.

A távolságtartó csoport előnyösen 8-100, előnyösebben 10-50, még előnyösebben 12-30 atom hosszúságú.

Legelőnyösebben:

R jelentése amino- vagy guanidinocsoport;

R² jelentése acetil- vagy trifluor-acetil-csoport;

X jelentése O(C=O)NH csoport; és

Y jelentése 10 és 50 közötti számú atomot tartalmazó összekötő csoport.

A molekula-modellező tanulmányok azt mutatják, hogy a távolságtartó csoport 18, 15 vagy 10 vagy ennél még kevesebb atom hosszúságú lehet. A szakember könnyen képes lesz a távolságtartó hosszúságát rutinkísérletekkel és hibavizsgálatok útján optimalizálni.

Amennyiben az (I) képletben bármelyik változó kétszer fordul elő, akkor általában a változó ugyanaz vagy eltérő lehet.

Ha R jelentése amino- vagy guanidinocsoport, akkor az alkalmas szubsztituens (nem kizáró értelemben) alkil-, hidroxil-alkil-, alil-, nitril-, alkoxi-karbonil- vagy acilcsoport lehet.

Alkalmas Y távolságtartó csoportok (nem kizáró jelleggel) az adott esetben szubsztituált, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogéncsoportok, a peptidek, az oligoszacharidok, a poliaminosavak, a polietilén-glikol-egységek, az alkil-amido-alkánok, az alkil-ureido-alkánok, melyek mindegyike egymagában, többszörös alakban vagy kombinálva használható. Az Y távolságtartó csoportnak adott esetben lehet egy hozzákapcsolt külön funkciós csoportja, hogy javítsuk a vegyület gyógyászati vagy farmakokinetikai tulajdonságait. A funkciós csoportok közé tartoznak a lipofil szénhidrogéncsoportok, a polietilén-glikol- (PEG) láncok, valamint a peptidek.

A jelen leírásban a „szénhidrogén”, „alkán” vagy „alkil” kifejezések szándékunk szerint magukban foglalják a telített, telítetlen vagy gyűrűs szénhidrogéncsoportokat, az aromás gyűrűket és az ilyen csoportok kombinációit. A szénhidrogénláncok alkalmas szubsztituensei közé tartoznak a Br, Cl, F, I, CF₃, NH₂ csoportok, a szubsztituált aminocsoportok, mint az NH-acilcsoportok és az alkoxycsoportok, mint a metoxycsoport, valamint a hidroxilcsoport; ezek előnyösen F, Cl, hidroxil-, alkoxil-, amino-, alkil-amino- vagy karboxilcsoportok.

A szakember tudni fogja, hogy az (I) képletű vegyületek gyógyászatiag elfogadható származékaikká módosíthatók az (I) képletű vegyületek funkciós csoportjainak bármelyike tekintetében. E származékok közül különösen figyelemre méltók a karboxilcsoporton, hidroxilcsoportokon vagy aminocsoportokon módosított vegyületek. Figyelemre méltó vegyületek közé tartoznak az alkil-észterek, mint a metil-, etil-, propil- vagy izopropil-észterek, az aril-észterek, mint a fenil-, benzoil-észterek, és az (I) képletű vegyületek acetil-észterei.

A szakember fel fogja ismerni, hogy az (I) képletű vegyületek gyógyászatiag elfogadható származékai egynél több helyzetben is lehetnek szubsztituáltak.

A „gyógyászatiag elfogadható származék” kifejezés alatt az (I) képletű vegyület bármilyen gyógyászatiag elfogadható sója, észtere vagy ilyen észter sója vagy bármilyen más olyan vegyület értendő, amely a beteg kezelése során alkalmas arra, hogy (I) képletű vegyületet vagy ilyen vegyület vírus ellen hatásos anyagcseretermékét vagy maradékát szolgáltatassa. Származékként különösen figyelemre méltók azok a vegyületek, amelyek a szíálsav karboxilcsoportján vagy glicerines hidroxilcsoporton vagy az amino- és guanidinocsoporton vannak módosítva.

Az (I) képletű vegyületek gyógyászatilag elfogadható sói közé tartoznak a gyógyászatilag elfogadható szervetlen és szerves savak és bázisok sói. Alkalmas savak közé tartozik a sósav, a hidrogénbromid, a kénsav, a salétromsav, a perklórsav, a fumársav, a maleinsav, a foszforsav, a glikolsav, a tejsav, a szalicilsav, a borostyánkősav, a toluol-p-szulfonsav, a borkősav, az ecetsav, a citromsav, a metánszulfonsav, a hangyasav, a benzoesav, a malonsav, a naftalin-2-szulfonsav és a benzolszulfonsav. Más savak, mint az oxálsav, amelyek maguk gyógyászatilag nem elfogadhatók, az olyan sók előállításánál lehetnek hasznosak, amelyek a találmány szerinti vegyületek és azok gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóinak az előállításakor közbelső termékeként használhatók fel.

A megfelelő bázisokból származó sók közé tartoznak az alkálifémsók (pl. nátriumsók), az alkáliföldfémsók (pl. a magnéziumsók), az ammóniumsók és az olyan NR_4^+ -sók, amelyek képletében R jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport.

Az (I) képletű vegyületek vírus elleni hatással rendelkeznek. Ezek a vegyületek különösképpen az ortomixovírusok és a paramixovírusok vírusos neuraminidáz-inhibitorai, például az A és B influenza, a parainfluenza, a mumpsz és a Newcastle betegség vírusos neuraminidáz-inhibitorai.

Így a találmány egy második vonatkozásban olyan vegyületeket, előnyösen (I) képletű vegyületeket vagy e vegyületeknek olyan, gyógyászatilag elfogadható származékait szolgáltatja, amelyek ortomixovírus- és paramixovírus-fertőzések kezelésére hatásos gyógyszerként használhatók.

Így a találmány módszert szolgáltat vírusos fertőzések, például egy emlős vírusos, így ortomixovírusos és paramixovírusos fertőzésének kezelésére olyan módon, hogy a találmány szerinti vegyület –

előnyösen egy (I) képletű vegyület – hatásos mennyiségét vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját vagy származékát ilyen kezelésre szoruló emlősnek adjuk be.

Ennek megfelelően egy emlős A vagy B influenzájának a kezelését úgy végezhetjük, hogy a találmány szerinti vegyület, előnyösen egy (I) képletű vegyület vagy annak gyógyászatilag elfogadható sója vagy származéka hatékony mennyiségét ilyen kezelésre szoruló emlősnek adjuk be.

Az emlős előnyösen ember.

A találmány harmadik tárgya a találmány szerinti vegyületek felhasználása vírusfertőzés kezelésére szolgáló gyógyszer gyártására.

A területen gyakorlott szakember számára világos lesz, hogy a kezelés a fertőzés elleni megelőző kezelésre, valamint a megállapított fertőzések vagy tünetek kezelésére terjed ki.

A találmány szerinti vegyületek diagnosztikai módszerekben is felhasználhatók, különösen influenzavírus-kimutatási módszereknél. Az ilyen módszerekben történő felhasználásnál előnyös lehet, ha egy találmány szerinti vegyületet egy címkéhez kapcsolunk.

Figyelembe kell venni továbbá, hogy a kezelésre felhasznált, találmány szerinti vegyület mennyisége nem csak az adott, kiválasztott vegyülettől függ, hanem az adagolási úttól, a beteg korától és állapotától is, és végső soron az eljáró orvos vagy állatorvos belátására bízható. Az alkalmas dózis azonban általában körülbelül 0,01-100 mg/testsúlykg/nap, előnyösen 0,05-10 mg/kg/nap, legelőnyösebben 0,1-1 mg/kg/nap.

A kezelést előnyösen a fertőzés előtt vagy azzal egyidejűleg kezdjük és addig folytatjuk, amíg a légzőrendszerben már nincs jelen vírus. A vegyületek azonban akkor is hatásosak, ha a fertőzés után

adjuk be őket, például a meghatározott szimptómák megjelenése előtt.

A megfelelő kezelést napi 1-4 alkalommal végezzük, és a fertőzést követően 3-7 napon át, pl. 5 napon át folytatjuk a felhasznált vegyülettől függően.

A kívánt dózis egy dózisban vagy megfelelő időközönként megosztott dózisokban, például két, három, négy vagy több aldózisban adható be naponta.

A vegyületet alkalmas módon olyan dózisegység formájában adjuk be, amely például 1-1000 mg, előnyösen 2-200 mg, legelőnyösebben 50-100 mg hatóanyagot tartalmaz dózisegységenként.

Bár lehetséges, hogy a terápia során a találmány szerinti vegyületet a nyers vegyszer alakjában adjuk be, előnyös, ha a hatóanyagot gyógyszerkészítmény alakjában alkalmazzuk.

Egy negyedik vonatkozásban a találmány olyan gyógyszerkészítményt szolgáltat, amely egy (I) képletű vegyületet tartalmaz vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját vagy származékát tartalmazza egy vagy több, gyógyászatilag elfogadható hordozóanyaggal és adott esetben egyéb gyógyszerrel és/vagy profilaktikus komponensekkel együtt. A hordozóanyagnak vagy -anyagoknak „elfogadhatónak” kell lenniük olyan értelemben, hogy összeférhetők legyenek a készítmény egyéb komponenseivel, és ne legyenek károsak a befogadó személyre.

A találmány szerinti vegyületek egyéb gyógyszerekkel, például más fertőzésgátló szerekkel, különösen egyéb vírusellenes szerekkel kombinálva is használhatók. Ilyen módon a találmány egy ötödik vonatkozásban olyan kombinációt szolgáltat, amely egy (I) képletű vegyületet vagy annak gyógyászatilag elfogadható sóját vagy származékát tartalmazza egy másik aktív gyógyszerrel, különösen vírus-

ellenes szerrel együtt.

A fentiekben leírt kombinációk alkalmas módon egy gyógyszerkészítmény alakjában készíthetők el a felhasználásra, és így az ilyen készítmények, melyek egy fenti kombinációt tartalmaznak annak egy gyógyászatilag elfogadható hordozóanyagával együtt, a találmány egy további tárgyát képezik.

Az ilyen kombinációkban felhasználható egyéb fertőzés elleni szerek közé tartoznak különösképpen az olyan baktérium- és vírusellenes szerek, amelyeket a légzőszervi fertőzések kezelésére használnak. Így például az ilyen készítményekbe influenzavírusok ellen hatásos egyéb vegyületek, mint a fentiekben említett szialsavanalóg vegyületek, amantadin, rimantadin és ribavirin iktathatók be.

Az ilyen kombinációk komponensei egymás után vagy egyidejűleg, külön-külön vagy kombinált gyógyszerkészítmények formájában adagolhatók.

Ha a találmány szerinti vegyületeket egy ugyanazon vírus ellen hatásos második gyógyszerként használjuk, akkor a két vegyületnek a dózisa ugyanaz vagy attól eltérő lehet, amit akkor alkalmazunk, amikor mindegyik vegyületet csak egymagában használjuk. A megfelelő dózisokat a gyakorlott szakember megfelelő módon könnyen meg tudja határozni.

A gyógyszerkészítmények közé tartoznak az orális, rektális, nazális, topikális (ezen belül a bukkális vagy nyelv alatti), a vaginális vagy parenterális (ezen belül az izomzatba, bőr alá és intravénásan beadott) készítmények vagy azok, amelyek alkalmasak a légzőszervbe – ezen belül orrjáratokon át inhalálás vagy belélegzés útján – történő beadásra. A készítmények megfelelő esetben különálló dózisegységek lehetnek, és bármilyen, a gyógyszerészetben jól ismert módszerrel előállíthatók. Ilyen módszerek közé tartozik

az a lépés, amelynél az aktív vegyületet folyékony hordozóanyagokkal vagy szilárd hordozóanyagokkal vagy mindkettővel érintkeztetjük, majd szükség esetén a terméket a kívánt készítménnyé alakítjuk.

Az orális beadásra alkalmas gyógyszerkészítmények célszerűen különálló egységek, így kapszulák, ostyák vagy tabletták formájában alakíthatók ki, melyek mindegyike előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz; lehetnek porok vagy szemcsék; vagy oldatok, szuszpenziók vagy emulziók. A hatóanyag kapszula, szirup vagy paszta alakú is lehet. Az orális adagolásra szolgáló tabletták és kapszulák szokásos hordozóanyagokat, így kötőanyagokat, töltőanyagokat, kenőanyagokat, szétesést elősegítő szereket vagy nedvesítőszereket tartalmazhatnak. A tabletták a szakterületen jól ismert módszerekkel láthatók el bevonattal. Az orális folyékony készítmények például vizes vagy olajos szuszpenziók, oldatok, emulziók, szirupok vagy elixírek vagy olyan száraz termékek lehetnek, amelyeket a használatot megelőzően vízzel vagy más alkalmas hordozóanyaggal alakítunk ki. Az ilyen folyékony készítmények szokásos adalékanyagokat, így szuszpendálószerkeket, emulgeálószerkeket, nem vizes hordozóanyagokat is tartalmazhatnak, melyek étolajokat vagy konzerváló anyagokat foglalhatnak magukban.

A találmány szerinti vegyületek parenterális adagolás – így injekció, például bolusz-injekció vagy folyamatos infúzió – céljára is formulázhatók, és dózis-egység alakban, előre megtöltött fecskendő alakjában, kis térfogatú infúzió vagy egy hozzáadott tartósítószerrel ellátott, több-dózisos tartályok alakjában is kialakíthatók. A készítmény szuszpenzió, oldat, olajos vagy vizes hordozóanyagban készült emulzió alakú lehet, és formulázó anyagokat, így szuszpendáló, stabilizáló és/vagy diszpergálószerkeket tartalmazhat. Alternatív

esetben a hatóanyag por alakú lehet, amit steril szilárd anyag aszeptikus izolálása útján vagy oldatból végzett liofilizálással állítunk elő a felhasználást megelőzően, alkalmas hordozóanyaggal, például steril csíramentes vízzel.

A felhámra történő felhordást megelőzően a találmány szerinti vegyületek kenőcsökként, krémekként vagy testápoló folyadékként vagy bőrtapaszként készíthetők el. A kenőcsök vagy krémek például egy vizes vagy olajos alapanyaggal alakíthatók ki alkalmas viszkozitásnövelő és/vagy gélesítőszerekkel. A testápoló folyadékok vizes vagy olajos alapanyaggal készíthetők el, és általában szintén egy vagy több emulgeálószer, stabilizálószer, diszpergálószer, szuszpendálószer, viszkozitásnövelő szer vagy színezőanyagot is tartalmaznak.

Szájban történő helyi alkalmazásra szolgáló készítmények többek között egy ízesítő alapanyagot, szokásos módon szacharózt és arabgumit vagy tragakantgumit tartalmaznak; a pasztillák a hatóanyagot egy közömbös alapanyagban, így zselatinban vagy szacharózban és arabgumiban tartalmazzák; míg a szájmosó szerek a hatóanyagot egy alkalmas folyékony hordozóanyagban tartalmazzák.

A végbélbe történő beadásra alkalmas készítményeket, melyeknél a hordozó egy szilárd anyag, előnyös módon végbélkúp egységdózisként alakítjuk ki. Alkalmas hordozóanyagok a kakaóvaj és egyéb, a szakterületen szokásos módon használt anyagok; a végbélkúpokat alkalmas módon úgy alakítjuk ki, hogy a hatóanyagot összekeverjük a megpuhított vagy megolvasztott hordozóanyaggal vagy hordozóanyagokkal, majd lehűtjük és formázzuk.

A hüvelyben való felhasználásra szolgáló készítmények hüvelykúpként, tamponként, krémek, gélek, paszták, habok vagy permetek alakjában alakíthatók ki, melyek a hatóanyagon kívül a szakte-

rületen ismert hordozóanyagokat tartalmazzák.

A légzőszerven, ezen belül orron át történő beadás céljára a neuraminidáz-inhibitorok bármilyen, a szakterületen e célra használt módszerrel alkalmazhatók.

Ily módon a vegyületek általában oldat, szuszpenzió vagy száraz por alakjában adhatók be.

Az oldatok és szuszpenziók általában vizesek, például csak vízzel (így steril vagy csíramentes vízzel) vagy vízzel és egy fiziológiásan elfogadható segédoldószerrel (például etanollal, propilén-glikollal vagy polietilén-glikollal, így PEG 400-zal) készülnek.

Az ilyen oldatok vagy szuszpenziók ezenkívül egyéb kötőanyagokat, például tartósítószerket (mint benzalkónium-kloridot), oldódást elősegítő szereket/felületaktív anyagokat, így poliszorbátokat (például Tween 80-at, Span 80-at, benzalkónium-kloridot), pufferanyagokat, izotóniát beállító szereket (például nátrium-kloridot), abszorpciót és viszkozitást növelő szereket tartalmazhatnak. A szuszpenziók ezenkívül szuszpendálószerket (például mikrokristályos cellulózt, nátrium-karboximetil-cellulózt) tartalmazhatnak.

Az oldatokat vagy szuszpenziókat szokásos módon, például csepegtetővel, pipettával vagy permetezővel juttatjuk az orrüregbe. A készítményeket egyetlen vagy több dózisban alkalmazzuk. Utóbbi esetben kívánatos dózisdagoló felhasználása. Csepegtető vagy pipetta esetében ezt a páciens úgy éri el, hogy egy megfelelő, előre meghatározott térfogatú oldatot vagy szuszpenziót ad be magának. Permet esetében ez egy adagoló permetezőpumpával érhető el.

A légzőszervbe történő beadás olyan aeroszol készítménnyel is végezhető, amelynél a vegyületet egy alkalmas hajtóanyaggal, így klórozott, fluorozott szénhidrogénnel (CFC), például diklór-difluor-metánnal, triklór-fluor-metánnal vagy diklór-tetrafluor-etánnal, szén-

dioxiddal vagy egyéb alkalmas gázzal ellátott, nyomás alá helyezett készülékkel adagoljuk. Az aeroszol alkalmas módon egy felületaktív anyagot, így lecitint is tartalmazhat. A gyógyszerdózis adagolószeleppel szabályozható.

Alternatív esetben a vegyületek száraz por alakjában is adagolhatók, például a vegyületnek egy alkalmas por alakú alapanyaggal, így laktózzal, keményítővel, keményítőszármazékokkal, így hidroxipropilmetilcellulózzal vagy poli(vinilpirrolidon)-nal készült porkeveréke alakjában. A por hordozóanyag előnyös módon gélt képez az orrüregben. A porkészítményt előnyösen egységdózis formában, például zselatinkapszula vagy patron formában vagy olyan fóliás csomagként alakítjuk ki, amiből a por egy inhaláló készülékkel adagolható.

A légzőrendszerbe juttatásra szolgáló készítményekben, ezen belül az orron át bejuttatott készítményekben a vegyületnek általában kicsi a szemcsemérete, például $5\ \mu$ vagy ennél kisebb. Az ilyen szemcseméret a szakterületen ismert módszerrel, például mikronizálással érhető el.

Kívánt esetben olyan készítmények alkalmazhatók, amelyek a hatóanyagot késleltetve bocsátják ki.

Leírásunk kapcsán világosan látni kell, hogy a „tartalmaz” kifejezés „nem korlátozott értelemben magában foglal” értelmű.

Az alábbiakban a találmányt a következő, nem korlátozó jellegű példákra utalva ismertetjük.

A találmány szerinti vegyületek azokat az (Ia) képletű vegyületeket foglalják magukban, amelyekben az Y távolságtartó csoportokat az alábbi 1. táblázat tünteti fel.

1. táblázat

A vegyület száma	Y összekötő csoport
(2)	$(\text{CH}_2)_6\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_4\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_6$
(3)	$(\text{CH}_2)_6\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_{12}\text{NHCONH}(\text{CH}_2)_6$
(4)	$(\text{CH}_2)_6\text{NH}[\text{COCH}_2\text{NH}]_3\text{CONH}(\text{CH}_2)_6\text{NHCO}[\text{NHCH}_2\text{CO}]_3\text{NH}(\text{CH}_2)_6$
(5)	$(\text{CH}_2)_6\text{NH}[\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NH}]_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_{12}\text{NHCO}[\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CO}]_2\text{NH}(\text{CH}_2)_6$
(6)	$(\text{CH}_2)_6\text{NH}[\text{CO}(\text{CH}_2)_5\text{NH}]_4\text{CONH}(\text{CH}_2)_6\text{NHCO}[\text{NH}(\text{CH}_2)_5\text{CO}]_4\text{NH}(\text{CH}_2)_6$
(8)	$(\text{CH}_2)_6\text{NHCOCH}_2\text{N}[\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}]\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}[\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}]\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_6$
(9)	$(\text{CH}_2)_6\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}[\text{NH}_2.\text{TFA}]\text{CONHCH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_6$
(10)	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2$

A találmány szerinti vegyületek az alábbiakban leírt módszerekkel állíthatók elő, ahol az R és az R² szubsztituensek az (I) képlet kapcsán meghatározottak.

A (II) általános képletű, alkalmas monomer közbenső termékek a WO 97/06157 és a WO 97/32214 sz. nemzetközi közrebocsátási iratokban leírt módszerekkel állíthatók elő. Így abban az esetben, ha a 7-helyzetben levő csoport egy aril-karbonát-csoport (például Z = 4-nitro-fenoxi-csoport), akkor a közbenső termék 7-karbamát-származékok (Z = alkil-NH-csoport) előállítására használható fel, különböző aminosavakkal végzett reakció útján.

Így például a (7) képletű (6-amino-hexil)-7-karbamát, a GG 167 származéka, bizonyos találmány szerinti vegyületek hasznos elővegyülete. Mint ezt a szakterületen járatos szakember fel fogja ismerni, szükséges vagy kívánatos lehet védőcsoportok felhasználása arra, hogy megvédjük a neuraminidázt megkötő molekula egy vagy több funkciós csoportját annak az eljárásnak a során, amikor a monomereket a távolságtartó csoporthoz kapcsoljuk. Lásd például

Theodore W. Greene és P. G. M. Wuts „Protective Groups in Organic Synthesis” (Védőcsoportok szerves szintézisekben) (John Wiley & Sons, 1991) című könyvét.

1. példa

bisz-[7-(6'-Etilén-ureido-hexil)-karbamoil-oxi-5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5-tetradexoxi-D-glicero-D-galakto-non-2-eno-piranozonsav] [(2) számú vegyület] előállítása

50 mg (0,1055 mmol) 5-acetamido-7-(6'-amino-hexil)-karbamoil-oxi-4-guanidino-2,3,4,5-tetradexoxi-D-glicero-D-galakto-non-2-eno-piranozonsav [(7) számú vegyület] 1 ml DMSO és 2,5 ml piridin keverékével készített oldatához 7,39 mg (0,0527 mmol) 1,4-diizocianáto-butánt és 12,87 mg (0,1055 mmol) 4-dimetil-amino-piridint adtunk. Az egész keveréket argongáz alatt 50 °C-on 7 napon át kevertük, majd leszűrtük, és a szűrletet nagy vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot 2x20 ml acetonban szobahőmérsékleten 24 órán át kevertük és leszűrtük. A szűrőpogácsát 5 ml acetonnal mostuk és metanol és víz 7:3 térfogatarányú keverékéből kikristályosítottuk. Fehér színű szilárd anyag formájában a cím szerinti (2) számú vegyület 18,6 mg-ját (32%) kaptuk.

MS 1090 (M+2)⁺⁺

¹H NMR (CD₃OD + D₂O) δ (ppm): 1,30-1,71 (m, 20H), 2,01 (széles s, 6H), 2,95-3,20 (m, 12H), 3,50-3,65 (m, 2H), 3,70-3,80 (m, 2H), 3,90-4,20 (m, 4H), 4,35-4,70 (m, 6H), 5,70 (széles, 2H).

2. példa

bisz-[7-(6'-Hexilén-ureido)-karbamoil-oxi-5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5-tetradexoxi-D-glicero-D-galakto-non-2-eno-piranozonsav] [(3) számú vegyület] előállítása

50 mg (0,1055 mmol) 5-acetamido-7-(6'-amino-hexil)-karbamoil-oxi-4-guanidino-2,3,4,5-tetradexoxi-D-glicero-D-galakto-non-2-eno-

piranozonsav [(7) számú vegyület] 1 ml DMSO és 2,5 ml piridin keverékével készült oldatához 12,87 mg (0,1055 mmol) 4-dimetil-amino-piridint és 13,31 mg (0,0527 mmol) 1,12-diizocianáto-dodekánt adtunk. Az egész keveréket argongáz alatt 50 °C-on 7 napig kevertük, majd leszűrtük. A szűrletet nagy vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot 2x30 ml acetonban vettük fel és 1 ml DMSO-ban újra feloldottuk, ezután 100 ml 1:1 térfogatarányú aceton-éter keverékkel hígítottuk. Így egy fehér színű csapadékot kaptunk. Szűrés után a szűrőpogácsát 20 ml acetonnal mostuk és levegőn a (3) számú vegyületből álló nyersterméké szárítottuk, amelyet metanol és víz elegyből újra kikristályosítottunk. Így 15 mg (23,6%) cím szerinti (3) számú vegyületet kaptunk fehér színű por alakjában.

MS 1202 (M+2)⁺⁺

¹H-NMR (CD₃OD + D₂O) δ (ppm): 1,25-1,70 (m, 36H), 1,98 (széles s, 6H), 2,95-3,20 (m, 12H), 3,35-3,70 (m, 4H), 3,80-4,60 (m, 10H), 5,65 (széles, 2H).

3. példa

Aminosavhoz kötött bisz-[GG 167-7-karbamát]; (4), (5) és (6) számú vegyületek

Az 1. és a 2. példában leírtakhoz hasonló módon a (4), (5) és (6) számú vegyületek mindegyikét a 6-mino-hexil-7-karbamát [(7) számú vegyület] felhasználásával vagy a (7) számú vegyület védett formáinak felhasználásával mint kulcsfontosságú kiindulási anyagból állítottuk elő. Mindegyik vegyületet a tömegspektrumával és NMR adataival jellemeztük.

4. példa

bisz-[7-(6'-Metilén-amin-N-ecetsav-N-acetamido-hexil)-karbamoiil-oxi-5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5-tetradexoxi-D-glicero-D-galakto-non-2-eno-piranozonsav] előállítása [(8) számú

vegyület]

76 mg (0,16 mmol) 5-acetamido-7-(6'-amino-hexil)-karbamoil-oxi-4-guanidino-2,3,4,5-tetradexoxi-D-*glicero*-D-*galakto*-non-2-eno-piranozonsav (7) 7,5 ml DMF és 2,5 ml piridin keverékével készült oldatához 20,5 mg (0,08 mmol) etilén-diamin-tetraecetsav-dianhidridet és 3,5 mg (0,028 mmol) 4-(dimetil-amino)-piridint adtunk. Az egész elegyet 50 °C-on 18 órán át kevertük, majd nagy vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot megosztottuk 20 ml diklór-metán és 10 ml víz között. A vizes oldatot 10 ml diklór-metánnal és 10 ml etil-acetáttal mostuk, majd nagy vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot 2x50 ml acetonban péppé dörzsöltük szét és leszűrtük. A szilárd anyagot feloldottuk 0,5 ml vízben és egy 50 ml-es Sephadex G-25 oszlopon kromatografáltuk, eluensként vizet használva. A terméket 30 mg (31%) cím szerinti (8) vegyületté fagyasztva szárítottuk.

MS 1206 (M+2)

¹H-NMR (D₂O) δ (ppm): 1,23-1,63 (m, 16H), 1,98 (széles s, 6H), 3,00-3,20 (m, 8H), 3,35-3,55 (m, 6H), 3,60-3,92 (m, 10H), 4,08 (m, 4H), 4,43 (dd, 2H), 4,50 (dd, 2H), 4,84 (dd, 2H), 5,66 (széles, 2H).

5. példa

D-Glutam-γ-il-α-il-amin-acetil-di-[7-(6'-amino-hexil)-karbamoil-oxi-5-acetamido-4-guanidino-2,3,4,5-tetradexoxi-D-*glicero*-D-*galakto*-non-2-eno-piranozonsav] előállítása trifluor-ecetsavas só alakjában [(9) számú vegyület]

25 mg (0,082 mmol) N-Boc-D-glutam-α-il-amin-ecetsavat feloldottunk 16,6 mg (0,164 mmol) trietil-amint és 16,6 mg (0,164 mmol) N-metil-morfolint tartalmazó 0,25 ml vízben. Az átlátszó oldatot 3 ml acetonnal hígítottuk, majd szárazjég-aceton fürdőben -20 °C-ra hű-

töttük. Ehhez az oldathoz 26,95 mg (0,197 mmol) izobutil-klór-formiátot adtunk. A reakcióelegyet -15 ± 2 °C-on 12 percig kevertük, majd hozzáadtuk 116,9 mg (0,246 mmol) (7) számú 5-acetamido-7-(6'-amino-hexil)-karbamoil-oxi-4-guanidino-2,3,4,5-tetradexoxi-D-*glicero*-D-*galakto*-non-2-eno-piranozonsav és 24,9 mg (0,246 mmol) trietil-amin 2,5 ml vízzel készült oldatát. A kapott elegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertük, majd csökkentett nyomáson szárazra pároltuk. A maradékot (szilikagélen 3:1:1 térfogatarányú 2-propanol/ecetsav/víz elegy eluenssel) gyors oszlopkromatografálásnak vetettünk alá. Így a cím szerinti (9) vegyület N-Boc származékát kaptuk meg, melyet azután 2 ml trifluor-ecetsavval kezeltünk szobahőmérsékleten egy órán át, majd vákuumban szárazra pároltuk. A maradékot fagyasztva szárítottuk. Így 31 mg (30,4%) cím szerinti (9) vegyületet kaptunk trifluor-ecetsavas sója alakjában.

MS 1118 (M+2)

¹H-NMR (D₂O) δ (ppm): 1,22-1,62 (m, 16H), 1,98 (széles, 6H), 2,20 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,57 (m, 1H), 2,90-3,25 (m, 8H), 3,59 (széles dd, 2H), 3,68 (széles dd, 2H), 3,76-4,01 (m, 3H), 4,10 (m, 4H), 4,43 (széles dd, 2H), 4,53 (széles dd, 2H), 4,95 (széles dd, 2H), 5,85 (széles, 2H).

6. példa

Influenzavírus szaporodásának gátlása a találmány szerinti vegyületekkel

Megvizsgáltuk a találmány szerinti vegyületeknek azt a képességét, hogy megakadályozzák az A influenzavírus szaporodását, azt a standard módszert követve, amelyet az irodalomban írtak le [lásd például Watanabe és munkatársai közleményét: J. Virological Methods, **48** 257 (1994)]. A vizsgálatot MDCK cellák felhasználásával végeztük, és az eredményeket az alábbi 2. táblázatban tüntetjük

fel. Az eredményeket ID_{50} értékek mutatják; a minimális vegyület-koncentrációt, amely 50%-os citopatikus hatást fejt ki, ($\mu\text{g/ml}$) koncentrációban szemi-log görbe illesztéses regressziós analízis-program alkalmazásával számítottuk ki. Az eredmények azt mutatják, hogy a (2), (3) és (4) számú dimer vegyületek mind hatékonyabbak az influenza ellen, mint a (7) számú monomer ligandum molekula, és hogy a találmány szerinti (2) számú vegyület még hatékonyabb, mint a nagyon aktív (A) vegyület (GG 167). A vegyületek gyógyászati indexe úgy számítható ki, hogy a minimális citotoxikus gyógyszer-koncentrációt (MTC) elosztjuk az ID_{50} értékkel.

2. táblázat

A vegyület száma	Távolságtartó atomok száma	ID_{50} $\mu\text{l/ml}$	ID_{50} (A) μM	MTC $\mu\text{g/ml}$
(2)	22	0,007	0,013	>10
(3)	30	0,017	0,028	>10
(4)	42	0,084	0,11	>10
(5)	58	0,35	0,42	>10
(6)	78	0,63	0,62	>10
(A)	----	0,0095	0,028	>10
(7)	----	0,22	0,32	>10

7. példa

Influenzavírus szaporodásának gátlása a találmány szerinti vegyületekkel

A fenti 6. példában leírthoz hasonló standard CPE típusú próbával megvizsgáltuk a találmány szerinti vegyületeknek azt a képességét, hogy megakadályozzák az A/Victoria/3/75 B010 influenzavírus szaporodását. Három külön vizsgálat eredményeit az alábbi 3. táblázat tünteti fel.

3. táblázat

A vegyület száma	E ₅₀ (μl/ml)	EC ₉₀ (μg/ml)	CC ₅₀ (μg/ml)
8 (1. próba)	0,00971	0,0671	>0,1
9 (2. próba)	0,002	-	>1
9 (3. próba)	0,0004	-	>0,1
(A) vegyület (2. próba)	0,009	-	>1
(A) vegyület (3. próba)	0,009	-	>0,1

Szakember számára nyilvánvaló, hogy bár a találmányt a világosság és érthetőség érdekében bizonyos részletességgel írtuk le, különféle módosítások és változtatások végezhetők a leírt anyagokon és módszereken anélkül, hogy eltérnének az ebben a leírásban közölt találmány oltalmi körétől.

Szabadalmi igénypontok

1. Dimer vegyületek vagy azok gyógyászatilag elfogadható sói vagy származékai, amelyek egy távolságtartó vagy összekötő csoporthoz kapcsolt két neuraminidáz-kötő molekulából állnak, ahol a neuraminidáz-kötő molekula olyan vegyület, amely az influenzavírus-neuraminidáz aktív helyéhez kapcsolódik, de amelyet az enzim nem hasít le.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, melyekben a neuraminidáz-kötő molekula IC₅₀ értéke legfeljebb 10⁻⁶ M.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, ahol a dimer molekula két neuraminidáz-kötő neuraminsavból (sziálsavból) vagy ciklopentil- vagy ciklohexenil-karbonsav-származékból áll, amelyek kovalens módon kapcsolódnak egy közös távolságtartó csoporthoz.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű

vegyületek – ahol a neuraminidáz-kötő csoport egy 2,3-dihidroszi-
álsav-származék, amely 7-helyzetben van az Y távolságtartó cso-
porthoz kapcsolva;

R jelentése azidocsoport, hidroxilcsoport, szubsztituálatlan
vagy szubsztituált guanidinocsoport vagy szubsztituálatlan vagy
szubsztituált aminocsoport;

R^2 jelentése COCH_3 , COCF_3 , SO_2CH_3 vagy SO_2CF_3 csoport;

X jelentése O atom, $\text{O}(\text{C}=\text{O})$, NH, NHCO , $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}$,
 $\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{NH}$, $\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{NH}$ vagy $\text{NH}(\text{C}=\text{S})\text{NH}$ csoport;

és az Y távolságtartó csoport egy adott esetben szubsztituált
és/vagy elágazó hosszúságban 100-ig terjedő számú szén, nitrogén,
oxigén vagy kén gerincatomokból álló lánc –
vagy azok gyógyászatilag elfogadható származékai vagy sói.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, melyek-
ben a távolságtartó csoport 8-100 atom hosszúságú.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyületek, melyekben a távolság-
tartó csoport 10-50 atom hosszúságú.

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, melyekben a távolság-
tartó csoport 12-30 atom hosszúságú.

8. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol

R jelentése adott esetben szubsztituált amino- vagy guanidi-
nocsoport;

R^2 jelentése acetil- vagy trifluor-acetilcsoport;

X jelentése $\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{NH}$ csoport, és

Y jelentése 10 és 50 közötti számú atomot tartalmazó össze-
kötő csoport.

9. A 8. igénypont szerinti vegyületek, ahol az R csoport
szubsztituense alkil-, hidroxil-alkil-, allil-, nitril-, alkoxi-karbonil- vagy
acilcsoport.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol az Y távolságtartó csoport adott esetben szubsztituált, egyenes vagy elágazó láncú szénhidrogénláncokból, peptidekből, oligoszacharidokból, poliaminosavakból, polietilénglikol-egységekből, alkil-amido-alkánokból vagy alkil-ureido-alkánokból áll, melyek mindegyike egymagában, többszörös alakban vagy kombinációban használható fel.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti (Ia) általános képletű vegyületek, ahol Y jelentése az 1. táblázatban felsorolt összekötő csoportok bármelyike.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ahol az Y távolságtartó csoportnak a vegyület gyógyászati vagy farmakokinetikai tulajdonságainak javítására liofil szénhidrogéncsoportok, polietilénglikol (PEG) láncok és peptidek közül választott hozzákapcsolt külön csoportja van.

13. Gyógyászati készítmény, amely az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet egy gyógyászati hordozóanyaggal és adott esetben egy vagy több egyéb gyógyászati és/vagy profilaktikus komponenssel együtt tartalmazza.

14. A 13. igénypont szerinti készítmény, amely még egy második vírusellenes hatóanyagot is tartalmaz.

15. A 13. igénypont szerinti készítmény, melyben a második vírusellenes hatóanyag szíálsav-analóg vegyület, amantadin, rimantadin vagy ribavirin.

16. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása emlős élőlény ortomixovírusos vagy paramixovírusos fertőzésének kezelésére alkalmas gyógyászati készítmény előállítására.

17. A 16. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a fertőzést A vagy B influenzavírus okozza.

élőlény ember.

19. A 16-18. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol az alkalmazott vegyület (I) vagy (Ia) általános képletű.

20. A 16-19. igénypontok bármelyike szerinti alkalmazás, ahol a napi dózis mennyisége körülbelül 0,01-100 mg/kg testsúly.

21. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása ortomixovírusos vagy paramixovírusos fertőzések kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

22. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása vírusos fertőzés kezelésére vagy megelőzésére szolgáló gyógyszer előállítására.

23. Az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása influenzavírus kimutatására, **azzal jellemezve**, hogy a vegyületet a vírusfertőzésre gyanús mintával érintkeztetjük.

BIOTA SCIENTIFIC MANAGEMENT PTY LTD.

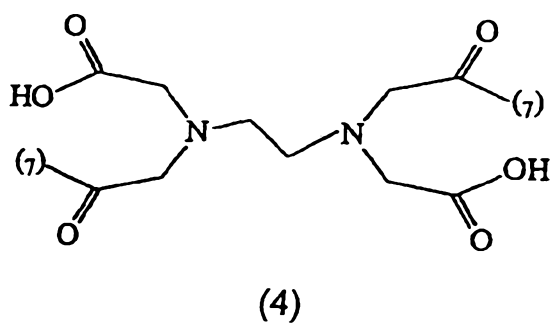
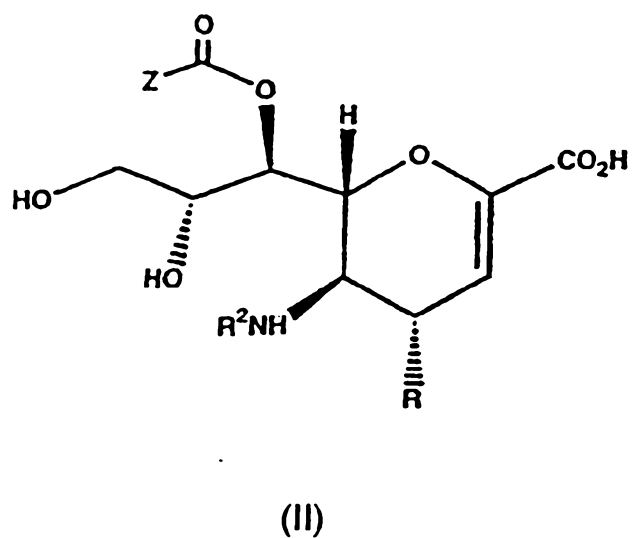
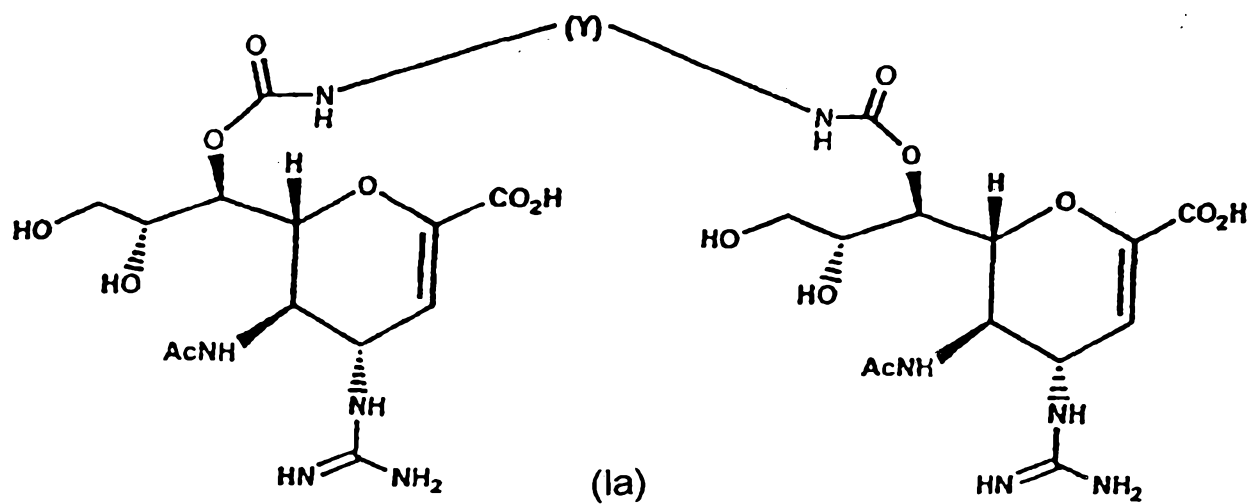
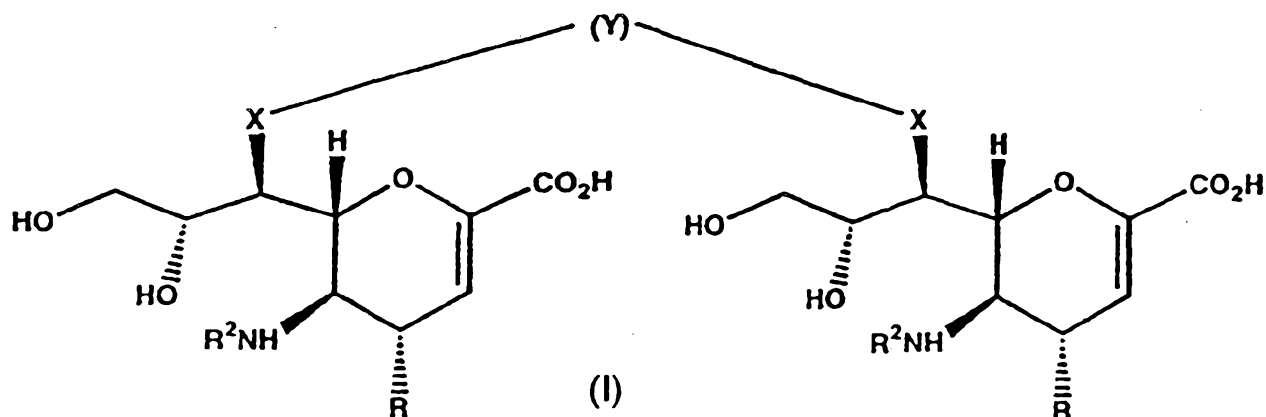
helyett a meghatalmazott:

2 oldal rajzzal

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft
Dr. Palágyi Tivadar
szabadalmi ügyvivő

2002. 02. 21

PK



P 0200190

82078 A2

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY 2/2

