

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 15.05.1990

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 15.05.1989

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1989/352065

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 16.08.2000
(Věstník č. 8/2000)

(21) Číslo dokumentu:

1990 - 2372

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 473/30

C 07 D 405/04

A 61 K 31/52

A 61 K 31/70

A 61 K 31/505

(71) Přihlašovatel:

BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY, New York,
NY, US;

(72) Původce:

Kaplan Murray Arthur, Syracuse, NY, US;
Perrone Robert Kevin, Liverpool, NY, US;
Bogardus Joseph Ballard, Syracuse, NY, US;

(74) Zástupce:

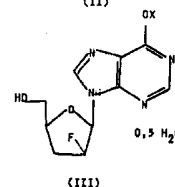
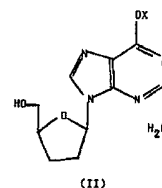
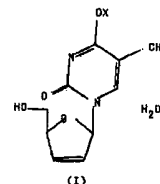
Kalenský Petr JUDr., AP 10, Štěpánská 16, Praha 1,
11000;

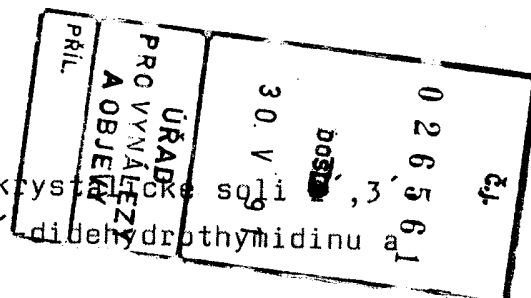
(54) Název přihlášky vynálezu:

**Ve vodě vysoce rozpustné, stabilní krystalické
soli 2',3'-dideoxyinosinu, 2',3'-dideoxy-2',3'-
didehydrothymidinu a 2',3'-dideoxy-2'-
fluorinosinu**

(57) Anotace:

Řešení spočívá ve ve vodě vysoce rozpustných, stabilních
krystalických solích, obecných vzorců I, II a III, v nichž X
znamená organický nebo anorganický kation. Tyto soli je
možno získat tak, že se volná látka uvede v inertním vodném
systému s odpovídající bazí a vzniklá sůl se nechá z roztoku
krystalizovat. Získané soli je možno použít jako protivirové
látky. řešení se rovněž týká farmaceutických prostředků, které
tyto soli obsahují.





Ve vodě vysoce rozpustné, stabilní krystalické soli 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidinu a 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu

Oblast techniky

Vynález se týká ve vodě vysoce rozpustných stabilních krystalických solí 2',3'-dideoxyinosinu, 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidinu a 2',3'-dideoxy-2'-trifluorinosinu s anti-virovým účinkem včetně účinku proti antiretrovirům. Jde zejména o sodné soli.

Dosavadní stav techniky

Infekční virová onemocnění jsou vážným zdravotním problémem. Pokrok v léčbě infekčních virových onemocnění vyžaduje především vývoj selektivních antivirových prostředků, které nemají poškozovat normální buněčné linie. V současné době jsou prováděny pokusy s řadou protivirových látek, které patrně mají určitou selektivitu. Jde o analogy nukleosidů, obecně o strukturní analogy přírodně se vyskytujících nukleosidů. Strukturní modifikací kruhu purinové nebo pyrimidinové baze a/nebo sacharidové složky je možno získat synteticky modifikovaný derivát, který po včlenění do virové nukleové kyseliny v průběhu její tvorby přeruší další stupně syntézy této virové nukleové kyseliny.

Účinnost těchto protivirových látek závisí na selektivní přeměně enzymy viru, avšak nikoliv enzymu hostitele na odpovídající nukleotidové analogy, které jsou pak převáděny na trifosfáty, s následným včleněním do virové nukleové kyseliny. Značným problémem je v tomto případě vznik určitých virových kmenů, jejichž enzymy pouze v malé míře vyvolávají fosforylací nukleosidových analogů. Aby bylo možno tento problém obejít, bude patrně možno použít intaktní nukleotidové analogy jako antivirové látky pro včlenění do nukleových kyselin viru.

PCT patentová přihláška, Mitsuya a Broder, č. W087/01284 popisuje použití 2',3'-dideoxyinosinu k léčbě AIDS.

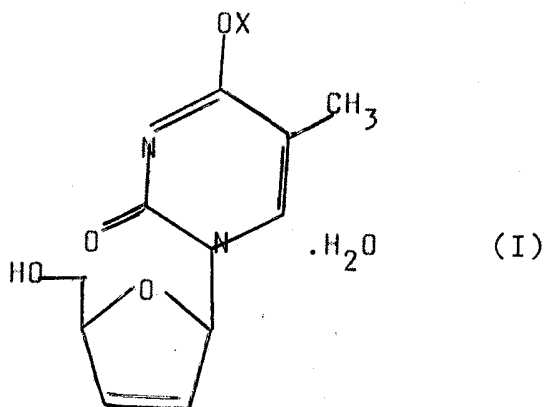
V evropském patentovém spisu č. 273 277, Lin a Prusoff se popisuje použití 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidinu k léčbě nemocných s retrovirovou infekcí.

V publikaci Erik De Clercq, Potential Drugs for the Treatment of AIDS, Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 23. doplněk A, str. 35 až 46, 1989 popisuje autor použití dideoxy-nukleosidových analogů k inhibici infekivity a cytopathického účinku viru lidské imunodeficiency HIV.

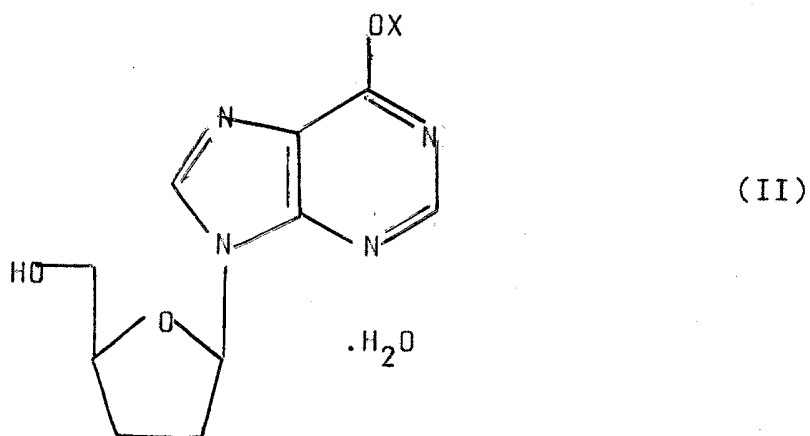
V evropském patentovém spisu č. 287 313 se popisuje 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosin, tj. F-ddI a jeho účinnost proti HIV.

Podstata vynálezu

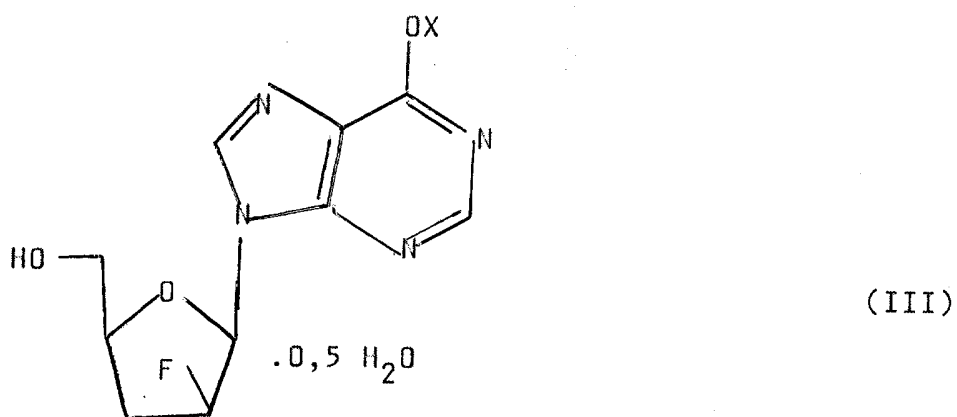
Podstatou vynálezu jsou ve vodě vysoce rozpustné, stabilní krystalické soli 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidinu, tj. D4T vzorce I,



2',3'-dideoxyinosin, tj. DDI vzorce II



a 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu, tj. F-ddI obecného
vzoce III



kde X znamená kation, například sodný, draselný nebo hořečnatý.

Podstatou vynálezu jsou rovněž farmaceutické prostředky, které jako svou účinnou složku obsahují protivirově účinné množství těchto solí spolu s pevným, kapalným nebo plyným, z fyziologického hlediska přijatelným ředidlem.

Tyto prostředky je možno užít k léčbě teplokrevných živočichů, například člověka.

Výkresy

Vynález bude dále podrobněji popsán v souvislosti s přiloženými výkresy.

Na obr. 1 je znázorněno spektrum v infračerveném světle pro sodnou sůl 2',3'-dideoxyinosinu.

Na obr. 2 je znázorněn průběh termální analýzy TGA pro sodnou sůl 2',3'-dideoxyinosinu.

Na obr. 3 je znázorněn průběh termální analýzy DSC pro sodnou sůl 2',3'-dideoxyinosinu.

Na obr. 4 je znázorněno NMR spektrum pro sodnou sůl 2',3'-dideoxyinosinu.

Na obr. 5 je znázorněno IR-spektrum pro sodnou sůl 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidinu.

Na obr. 6 je znázorněn průběh termální analýzy TGA pro sodnou sůl 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidinu.

Na obr. 7 je znázorněn průběh termální analýzy DSC pro sodnou sůl 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidinu.

Na obr. 8 jsou znázorněny údaje pro sodnou sůl 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidinu při difrakci rtg-paprsků.

Na obr. 9 je znázorněno NMR-spektrum pro sodnou sůl 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidinu.

Na obr. 10 je znázorněno IR-spektrum pro sodnou sůl 2',3'-dideoxy-2', -fluorinosinu.

Na obr. 11 je znázorněno NMR-spektrum pro sodnou sůl 2',3'-dideoxy-2', -fluorinosinu.

Na obr. 12 je znázorněn průběh termální analýzy DSC pro sodnou sůl 2',3'-dideoxy-2',—fluorinosinu.

Na obr. 13 je znázorněn průměr termální analýzy TGA pro sodnou sůl 2',3'-dideoxy-2',—fluorinosinu.

Jak již bylo uvedeno, vynález se týká zejména kationtových solí uvedených látek, přijatelných z farmaceutického hlediska, například solí sodných, lithných, draselných, vápenatých a hořečnatých. Tyto soli mohou zahrnovat také organické kationty, může jít také o soli, které obsahují kation alkalického kovu, kovu alkalických zemin, nebo také amonný ion nebo kvarterní amoniový ion. Výhodnou solí je sodná sůl. Soli s kovy je možno připravit tak, že se uvede do reakce hydroxid kovu s 2',3'-dideoxyinosinem, 2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidinem nebo 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinem. Méně rozpustná sůl s kovem se z roztoku vysráží a v roztoku zůstane rozpustnější sůl.

Sloučeniny podle vynálezu mají požadovaný protivirový účinek. Jsou účinné například proti virům Herpes simplex I, Herpes simplex II, proti cytomegaloviru, viru pásového oparu, viru chřipky, vakcinia viru, viru dětské obrny, zarděnek, planých neštovic, kravských neštovic, viru Epstein-Barr, viru spalniček, proti virům, které způsobují onemocnění dýchacích cest u člověka, proti papillomaviru a viru Sinbis, byla vyjmenována pouze část virů, proti nimž jsou uvedené soli účinné, mimoto jsou tyto soli účinné i proti retrovirům, například proti viru lidské imunodeficiency, tj. HIV.

Jak již bylo svrhu uvedeno, jsou sloučeniny podle vynálezu vhodnou účinnou složkou farmaceutických prostředků v lidském i veterinárním lékařství k léčbě a profylaxi onemocnění, způsobených retroviry. Příklady indikací v lidském lékařství mohou být pro retroviry následující případy:

- 1) léčba nebo profylaxe infekce retroviry u lidí.
- 2) Léčba nebo profylaxe onemocnění, způsobených HIV, který byl dříve označován také HTLV III/LAV nebo AIDS, dále stadia, spojená s infekcí tímto virem, jako jsou ARC, tj. komplex, spojený s AIDS a také LAS, tj. syndrom lymphatické adenopatie a mimoto také nedostatečnost činnosti imunologického systému a encefalopathie, způsobené těmito retroviry.
- 3) Léčba nebo profylaxe infekcí HTLV I nebo HTLV II.
- 4) Léčba nebo profylaxe v případě nosičů AIDS, v němž je choroba již přenosná.
- 5) Léčba a profylaxe onemocnění, způsobených virem hepatitidy B.

Příkladem indikací použití uvedených solí ve veterinárním lékařství mohou být následující případy:

- 1) Maedivisna u ovcí a koz.
- 2) Virus progresivní pneumonie PPV u ovcí a koz.
- 3) Virus zánětu kloubů a encefalitidy u ovcí a koz.
- 4) Virus Zwoegerziekte u ovcí.
- 5) Virus infekční anemie u koní.
- 6) Infekce virem leukemie u koček.

Pro použití proti virovým infekcím je možno sloučeniny podle vynálezu zpracovat na farmaceutické prostředky. Tyto prostředky mohou obsahovat jednu nebo větší počet sloučenin podle vynálezu a mimoto nosiče, vhodné z farmaceutického hlediska. Typické nosiče a způsoby jejich výroby jsou uvedeny v publikaci Remington's Pharmaceutical Sciences, 17. vydání, A. R. Gennaro, ed. Mack Publishing Company, 1985.

Sloučeniny podle vynálezu se teplokrevným živočichům, například lidem, podávají systemicky. Jde o perorální, rektální nebo parenterální podání, jako nitrosvalové, nitrožilní, podkožní podání nebo podání nosní sliznicí. Obvykle je nutno

v případě perorálního podání podat vyšší množství sloučeniny k dosažení téhož účinku ve srovnání s účinkem po parenterálním podání. V souladu s klinickou praxí je vhodné podávat sloučeniny v množství, které vyvolá požadovaný protivirový účinek, aniž by přitom došlo k nežádoucím vedlejším účinkům.

K léčebnému účelu i k profylaxi se sloučeniny obvykle podávají ve formě farmaceutických prostředků s obsahem sloučeniny podle vynálezu a nosiče, jak již bylo svrchu uvedeno. Tyto farmaceutické prostředky obsahují menší nebo větší množství, například 100 až 0,5 % alespoň jedné sloučeniny podle vynálezu v kombinaci s farmaceutickým nosičem, tímto nosičem může být jedna nebo větší počet látek, může jít o pevná, polotuhá nebo kapalná ředidla, plniva a pomocné látky, tyto látky musí být netoxické, inertní a z farmaceutického hlediska přijatelné.

Farmaceutický prostředek má s výhodou formu jednotlivých dávek, to znamená, fyzikálně oddělených jednotek, z nichž každá obsahuje předem stanovené množství účinné látky, které odpovídá zlomku nebo násobku vypočítané dávky pro vyvolání požadovaného léčebného účinku. Prostředek může obsahovat také další účinné složky.

S výhodou obsahují farmaceutické prostředky 50 mg až 2 g účinné složky v jednotlivé dávce. Může jít o tablety, i takévé, které jsou určeny k rozpuštění pod jazykem, o kapsle, prášky, granule, suspenze ve vodě nebo v oleji, sirupy, elixíry a vodné roztoky. Výhodnou lékovou formou pro perorální podání jsou tablety a kapsle, které mohou obsahovat obvyklé pomocné látky, například pojiva, jako sirupy, akaciovou pryž, želatinu, sorbitol, tragakanth nebo polyvinylpyrolidon, dále plniva, jako je laktosa, cukr, kukuřičný škrob, fosforečnan vápenatý, sorbitol nebo glycin, dále kluzné látky, jako stearan hořečnatý, mastek, polyethylenglykol nebo oxid křemičitý, čínidla, napomáhající rozpadu, jako škrob, dále anorganické nebo organické pufrы a smáčedla, jako laurylsíran sodný.

Roztoky nebo suspenze sloučenin v běžném nosném prostředí je možno užít pro parenterální podání. Jde například o vodné roztoky pro nitrožilní injekce nebo suspenze v oleji pro nitro-svalové injekce. Prostředky s požadovanou číroostí a stálostí pro parenterální použití je možno získat tak, že se rozpustí 0,1 až 35 % hmotnostních účinné složky ve vodě nebo v nosném prostředí, které obsahuje vícesytný alifatický alkohol, jako glycerol, propylenglykol a polyethylenglykol nebo směsi těchto látek. Polyethylenglykoly jsou směsí nětěkavých, obvykle kapalných polyethylenglykolů, rozpustných ve vodě, i v organických kapalinách, s molekulovou hmotností 200 až 1500.

Sloučeniny podléhají hydrolýze v kyselém prostředí. Pro optimální biologickou dostupnost mají být tablety, kapsle a granule pro perorální podání opatřeny enterosolventním povlakem nebo mají obsahovat silný pufr proti působení žaludeční šťávy nebo je možno užít obou těchto opatření.

Soli podle vynálezu jsou stálé, krystalické a mají vysokou rozpustnost ve vodě, vyšší než 300 mg/ml, takže jsou ideální pro přípravu injekčních roztoků pro parenterální použití s nízkým objemem. Vysoká alkalita, tj. pH 9,5 až 11 těchto solí zajišťuje jejich vlastní pufrovací schopnost proti působení žaludeční kyseliny. Je tedy možno při zpracování na perorální formy užít menší množství pufru.

Soli podle vynálezu jsou reversibilně "imobilizovány" v enolové formě a je tedy možno považovat za meziprodukty pro syntézu různých potenciálně biologicky účinných derivátů jako enolesterů a enoletherů. Tyto esterové a etherové skupiny mohou rovněž mít úlohu ochranných skupin a tak umožňovat syntetickou práci na jiných částech nebo funkčních skupinách molekuly.

Pokud jde o biologickou účinnost uvedených látek, mají tyto látky protivirový účinek, zvláště vhodný pro jejich použití k léčbě virových infekcí. Jde zejména o virové infekce savců včetně retrovirových infekcí.

Účinná dávka se pohybuje v rozmezí 0,1 až 5, s výhodou 1 až 4 mg/kg hmotnosti. Pro klinické účely je možno sloučeniny podle vynálezu podávat obdobným způsobem jako srovnávací látku zidovudin (AZT). Pro klinické účely je nutno dávkování pečlivě upravit pro každý jednotlivý případ. Dávky se budou měnit v závislosti na obvyklých faktorech, jako jsou věk, hmotnost, celkový stav nemocného, způsob podání a povaha a závažnost léčeného onemocnění. Obvykle se bude dávka při perorálním podání pohybovat v rozmezí 150 mg až 5 g, s výhodou 50 až 1500 mg sloučeniny podle vynálezu jednou až třikrát denně. V některých případech bude patrně možno dosáhnout dostatečného léčebného účinku i při podání menších dávek, jindy však může být nutné i podání vyšších než uvedených dávek.

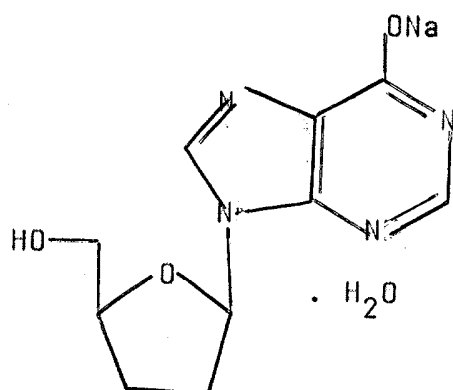
Sloučeniny, které tvoří podstatu vynálezu a způsob jejich výroby, bude podrobněji popsán v následujících příkladech. Tyto příklady jsou uvedeny pro osvětlení vynálezu, avšak nemají nijak sloužit k jeho omezení.

Není-li uvedeno jinak, jsou všechny teplotní údaje v příkladové části uvedeny ve stupních Celsia. Pro všechny uvedené sloučeniny jsou podrobně uvedeny analytické údaje.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Způsob výroby monohydrátu sodné soli DDI



Molekulová hmotnost DDI = 236,14

Molekulová hmotnost NaOH = 40.

$1 \text{ g DDI} / 236,14 = X / 40 = 169 \text{ mg NaOH} / 40$,

což znamená, že 4,3 ml 1N roztoku hydroxidu sodného je ekvivalentní 1 g DDI v molárním poměru 1 : 1.

1. 1 g DDI se přidá k 4,51 ml 1N vodného roztoku NaOH, jde 1,05 molárního ekvivalentu. Směs se míchá při 10 až 25 °C 5 minut. Získá se roztok o pH 9,5 až 11.
2. V případě potřeby je možno roztok vyčeřit průchodem filtrem s velikostí otvoru 0,2 až 0,45 mikrometru, například Gelman HT-Tuffryn. Stupně 1 a 2 jsou obvykle ukončeny za 1,5 hodin.
3. Roztok sodné soli DDI se v průběhu 10 až 15 minut přidá k 50 až 75 ml energicky míchaného isopropanolu nebo acetonu. Vytvoří se krystalky. Směs se dále energicky míchá v uzavřené nádobě ještě 2 hodiny.
4. Krystalky se oddělí filtrací za odsávání. Je vhodné filtrační koláč příliš nevysušit. Pak se filtrační koláč upraví

...tak, aby neobsahoval trhliny nebo štěrby. Současně však nemá filtračním koláčem projít příliš velké množství vzduchu.

5. Filtrační koláč se promyje 3 x 15 ml isopropanolu nebo acetonu a pak ještě 3 x 20 ml acetonu. Mezi promývacími stupni nemá projít přebytek vzduchu. Filtrační koláč se opět upraví tak, aby v něm nebyly trhliny a štěrby.
6. Krystalky se suší 24 hodin ve vysokém vakuu při teplotě 24 až 35°C. Očekávaný výtěžek je 1 g až 1,1 g.
7. V případě potřeby je možno jinak výhodný isopropanol nahradit acetonem a postup přidávání je možno v případě potřeby obrátit a rozpouštědlo přidávat k míchanému vodnému roztoku DDI v půlhodinových intervalech.

Místo hydroxidu sodného je možno užít hydroxid draselný a/nebo jinou silnou organickou nebo anorganickou bazi, čímž se získá odpovídající sůl.

Chemické a fyzikální vlastnosti Na-DDI.H₂O

1. Rozpustnost ve vodě je vyšší než 300 mg/ml při pH 9,5 až 11.
2. Stálost vodného roztoku: 1 týden při 50 °C - ztráta 5 %.
1 týden při 70 °C - ztráta 10 %.
3. Stálost v pevném stavu: 5 týdnů při 70°C = ztráta 0.
4. Elementární analýza: pro C₁₀H₁₁N₄O₃Na.H₂O (C₁₀H₁₃N₄O₄Na)
vypočteno: C 43,5, H 4,7, N 20,3, Na (popel) 8,3,
H₂O KF pro monohydrát 6,5 %.
Nalezeno C 43,18, H 4,6, N 20,16, Na (popel) 8,26,
H₂O KF pro monohydrát 6,57 %.

Molekulová hmotnost je 276,26.

5. IR-spektrum je znázorněno na obr. 1.
6. TGA je znázorněno na obr. 2.
7. DSC je znázorněno na obr. 3.

8. Difrakce rtg-záření - film:

Difrakční čáry

DDI		Na-DDI H ₂ O	
d	I/I ₀	d	I/I ₀
14,57	100	8,75	60
8,39	80	7,82	80
7,46	20	6,21	30
6,60	10	5,81	20
6,00	20	5,28	10
5,5	20	5,00	10
5,14	20	4,65	40
4,79	30	4,22	50
4,46	30	3,89	100
3,54	90	3,49	20
3,21	40	3,25	20
3,04	30	3,09	10
		2,92	50
		2,77	10
		2,61	20

9. NMR-spektrum je bez rozpouštědla znázorněno na obr. 4.

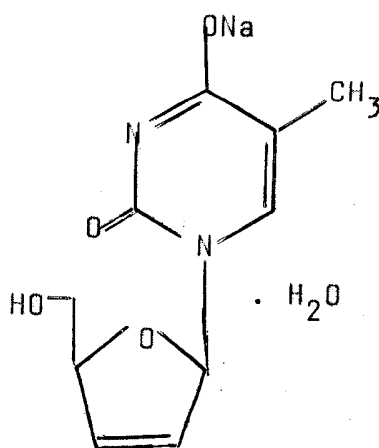
V následující tabulce budou uvedeny výsledky, získané vysokotlakou kapalinovou chromatografií HPLC.

T a b u l k a I

sloupec:	IBM fenyl, 5 μ m, 4,5 x 150 nm
mobilní fáze:	98 % 0,015 M NH ₄ H ₂ PO ₄ ve vodě Milli-Q, pH 7,1 se upraví amoniakem 2% acetonitrilu
rychlost průtoku:	0,1 mg/ml ve vodě
Doba retence:	DDI 10 min, hypoxanthin 3 min.

Příklad 2

Způsob výroby hydrátu sodné soli D4T



Molekulová hmotnost D4T = 224,2

Molekulová hmotnost NaOH = 40.

$1 \text{ g D4T} / 224,21 = X / 40 = 178,4 \text{ mg NaOH} / 40$

To znamená, že 4,46 ml 1N roztoku NaOH je ekvivalentní 1 g D4T tak, že molární poměr obou látek je 1 : 1.

1. 1 g D4T se přidá ke 4,7 ml 1N vodného roztoku NaOH, jde tedy o 1,5 molárního ekvivalentu a směs se 5 minut opatrně míchá při 15 až 25 °C. Získá se roztok o pH 9,5 až 11.
2. Postupuje se podle stupňů 2 až 7, tak, jak byly popsány v příkladu 1 pro výrobu sodné soli DDI ve formě hydrátu.
3. Očekávaný výtěžek hydrátu D4T je 1 g až 1,1 g.

Chemické a fyzikální parametry pro hydrát sodné soli D4T

1. Rozpustnost ve vodě je vyšší než 300 mg/ml při pH 9,5 až 11.
 2. Stálost ve vodném roztoku: 1 týden při 50 °C - zůstatek 20 %.
 3. Stálost v pevném stavu: 1 týden při 70°C - ztráta 0.
 4. Elementární analýza pro $C_{10}H_{11}N_2O_4Na \cdot H_2O$ ($C_{10}H_{13}N_2O_5Na$)
vypočteno C 45,5, H 5,0, N 10,6, Na 8,7,
H₂O KF pro monohydrát 6,8 %.
nalezeno C 45,05, H 4,89, N 10,37, Na 8,43,
H₂O KF pro monohydrát 6,9 %.
- Molekulová hmotnost: 264,22.
5. IR-spektrum je znázorněno na obr. 6.
 6. DSC je znázorněno na obr. 7.
 7. TGA je znázorněno na obr. 6.
 8. Difrakce v rtg-záření je znázorněna na obr. 8.

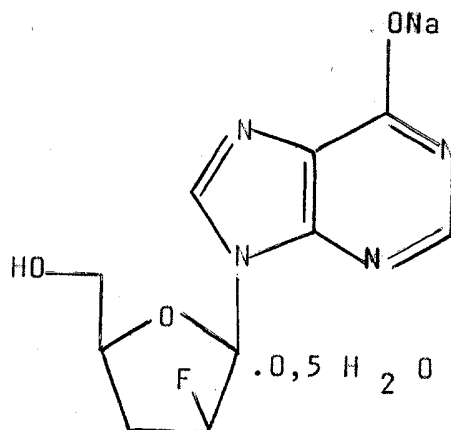
Poměry při vysokotlaké kapalinové chromatografii HPLC jsou uvedeny v následující tabulce:

T a b u l k a II

sloupec:	IBM fenyl, 5 mikrometrů, 4,5 x 150nm.
mobilní fáze:	98 % 0,015 M $NH_4H_2PO_4$ ve vodě Milli-Q, pH 7,1 se upraví koncentrovaným amoniakem ve 2% acetonitrilu.
Rychlost průtoku:	0,1 ml/min
Vstříknutý objem:	25 mikrolitrů
Doba analýzy:	20 minut
Vlnová délka:	254 nm
Teplota:	20 - 30 °C
Koncentrace vzorku:	0,1 mg/ml ve vodě
Doba retence:	D4T 8 min, thymin 3 min.

Příklad 3

Způsob výroby hemihydrátu sodné soli F-ddI



Molekulová hmotnost F-ddI = 254,24

Molekulová hmotnost NaOH = 40.

$$436 \text{ mg F-ddI} / 254,24 = X / 40 = 68,6 \text{ mg NaOH} / 40$$

to znamená, že 1,72 ml NaOH je ekvivalentní 436 mg F-ddI tak, aby molární poměr byl 1 : 1.

1. 426 mg F-ddI se uvede do suspenze v 1,8 ml 1N NaOH, vznikne roztok, který obsahuje 256 mg/ml NaFdd-I, v průběhu 2 minut se tak získá roztok o pH 9,9.
2. Přidají se 2 ml isopropanolu. Roztok zůstane čirý.
3. Pomalu se dále přidává isopropanol, čímž se roztok počne zakalovat, po přidání 15 ml isopropanolu vznikne hustá sraženina jehličkovitých krystalků, směs se nechá ještě 10 minut stát.
4. Přidá se 15 ml acetonu a suspenze se nechá stát ještě 15 minut.
5. Krystalky se oddělí filtrací za odsávání, promyjí se 15 ml acetonu a 20 ml etheru a pak se suší ve vakuu, a to 2 hodiny při teplotě 50 °C za přítomnosti oxidu fosforečného a 24 hodin při teplotě 24 °C. Výtěžek je 430 mg produktu.

21 mg této látky se snadno rozpustí v 0,05 ml vody na roztok, který obsahuje 400 mg produktu v 1 ml. Tento roztok má pH 10,0.

Elementární analýza: pro $C_{10}H_{10}N_4FO_3Na$

vypočteno C 42,0, H 3,9, N 19,6, F 6,6, Na 8,0,

H_2O KF pro hemihydrát 3,23 %.

nalezeno C 41,19, H 3,73, N 18,8, F 6,13, Na 8,11,

H_2O KF pro hemihydrát 3,23 %.

Difrakce rtg-paprsků

d	I/I ₀
16,20	50
9,40	50
6,91	50
5,81	50
5,40	100

NMR spektrum je znázorněno na obr. 11, údaje jsou v souladu s předpokládanou strukturou, není přítomen aceton, ether ani alfa-isomer.

IR spektrum je znázorněno na obr. 10.

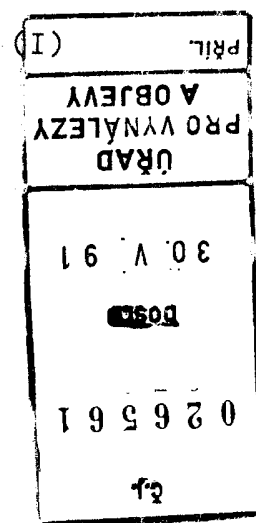
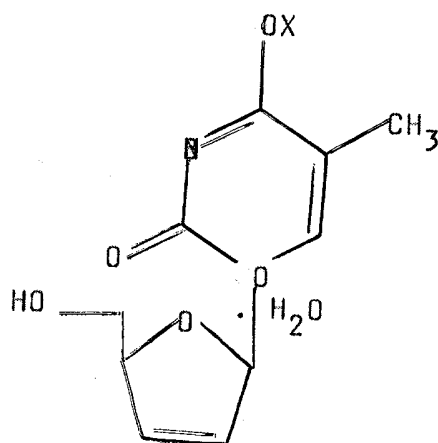
TGA je znázorněno na obr. 13.

DSC je znázorněno na obr. 12.

Je zřejmé, že vynález byl osvětlen svými výhodnými provedeními. Je však zřejmé, že je možno provést ještě řadu změn a modifikací, které by rovněž spadaly do oboru vynálezu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Ve vodě vysoce rozpustná, stabilní krystalická sůl 2'.3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidinu obecného vzorce I



kde

X znamená organický nebo anorganický kation.

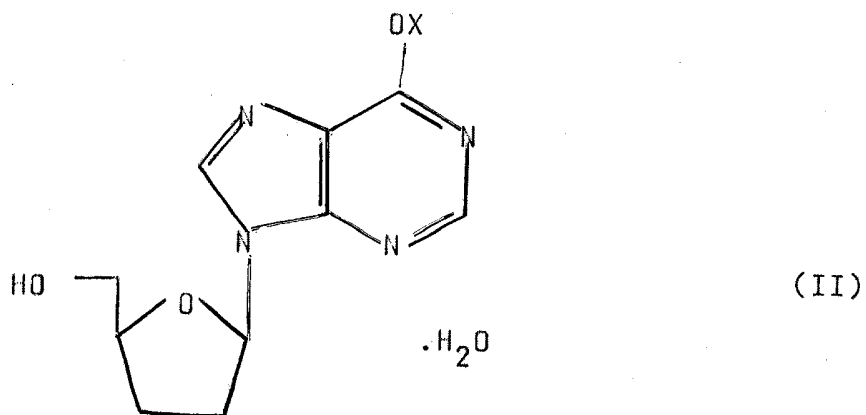
2. Ve vodě vysoce rozpustná stabilní krystalická sůl podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že X znamená atom sodíku.

3. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku obsahuje protivirově účinné množství soli podle nároku 1 a ředidlo, pevné nebo kapalné, přijatelné z fyziologického hlediska.

4. Způsob léčení teplokrevných živočichů s virovou infekcí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se podá protivirové množství soli podle nároku 1 jako takové nebo ve směsi s ředidlem ve formě farmaceutického prostředku.

5. Způsob podlenároku 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sůl podá ve formě tablety, kapsle nebo prášku pro perorální podání s enterosolventním povlakem a pufrem proti působení žaludeční kyseliny.

6. Ve vodě vysoce rozpustná, stabilní, krystalická sodná sůl 2',3'-dideoxyinosinu obecného vzorce II



kde

X znamená organický nebo anorganický kation.

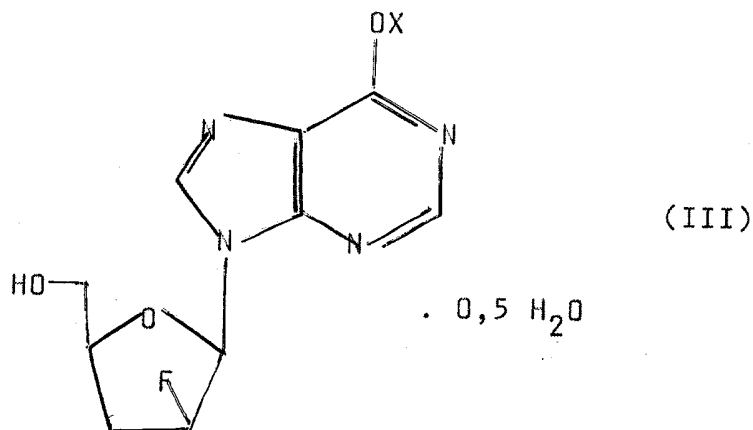
7. Ve vodě vysoce rozpustná stabilní krystalická sůl podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že X znamená atom sodíku.

8. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku obsahuje protivirově účinné množství sodné soli 2',3'-dideoxyinosinu a pevné nebo kapalné ředidlo, přijatelné z fyziologického hlediska.

9. Způsob léčení teplokrevných živočichů s virovou infekcí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se těmto živočichům podá protivirově účinné množství soli podle nároku 6 jako takové, nebo ve směsi s ředidlem, nebo ve formě farmaceutického prostředku.

10. Způsob podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sůl podá ve formě tablety, kapsle nebo prášku pro perorální podání s enterosolventním povlakem a puforem proti působení žaludeční kyseliny.

11. Ve vodě vysoce rozpustná, stabilní, krystalická sůl 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosinu obecného vzorce III



kde X znamená organický nebo anorganický kation.

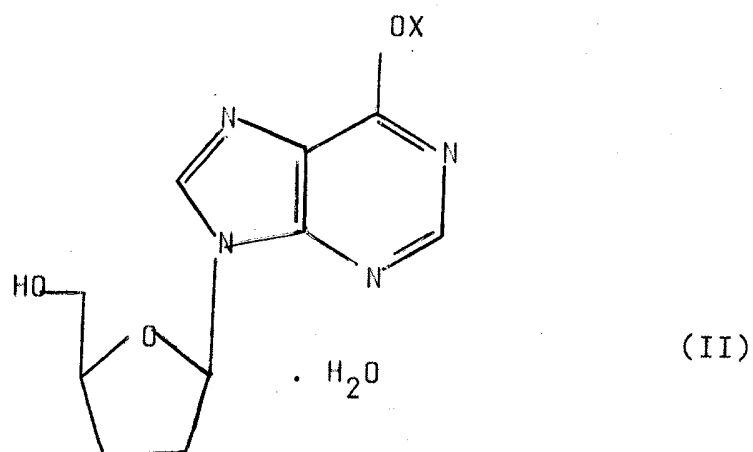
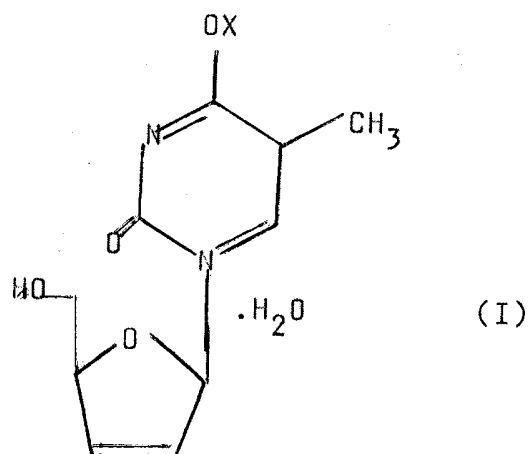
12. Ve vodě vysoce rozpustná, stabilní, krystalická sůl podle nároku 11, v y z n a č u j í c í s e t í m , že X znamená atom sodíku.

13. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako účinnou složku obsahuje sůl podle nároku 11 v protivirově účinném množství a mimoto nosič, přijatelný z farmaceutického hlediska.

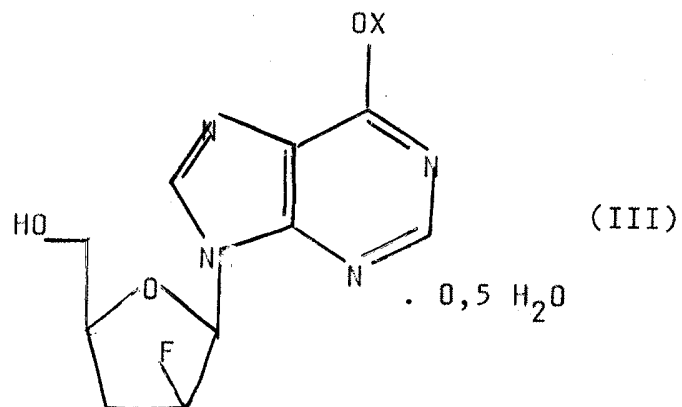
14. Způsob léčení teplokrevných živočichů s virovou infekcí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se těmto živočichům podá protivirově účinné množství soli podle nároku 11 jako takové nebo ve směsi s nosičem, přijatelným z farmaceutického hlediska.

15. Způsob podle nároku 14, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se sůl podá ve formě tablety, kapsle nebo prášku pro perorální podání, s enterosolventním povlakem nebo s puřrem proti působení žaludeční kyseliny.

16. Způsob výroby ve vodě vysoce rozpustné, stálé, krystalické soli obecného vzorce I, II nebo III



nebo

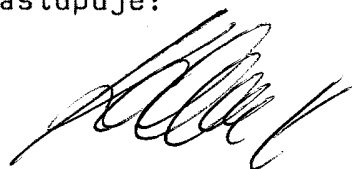


kde

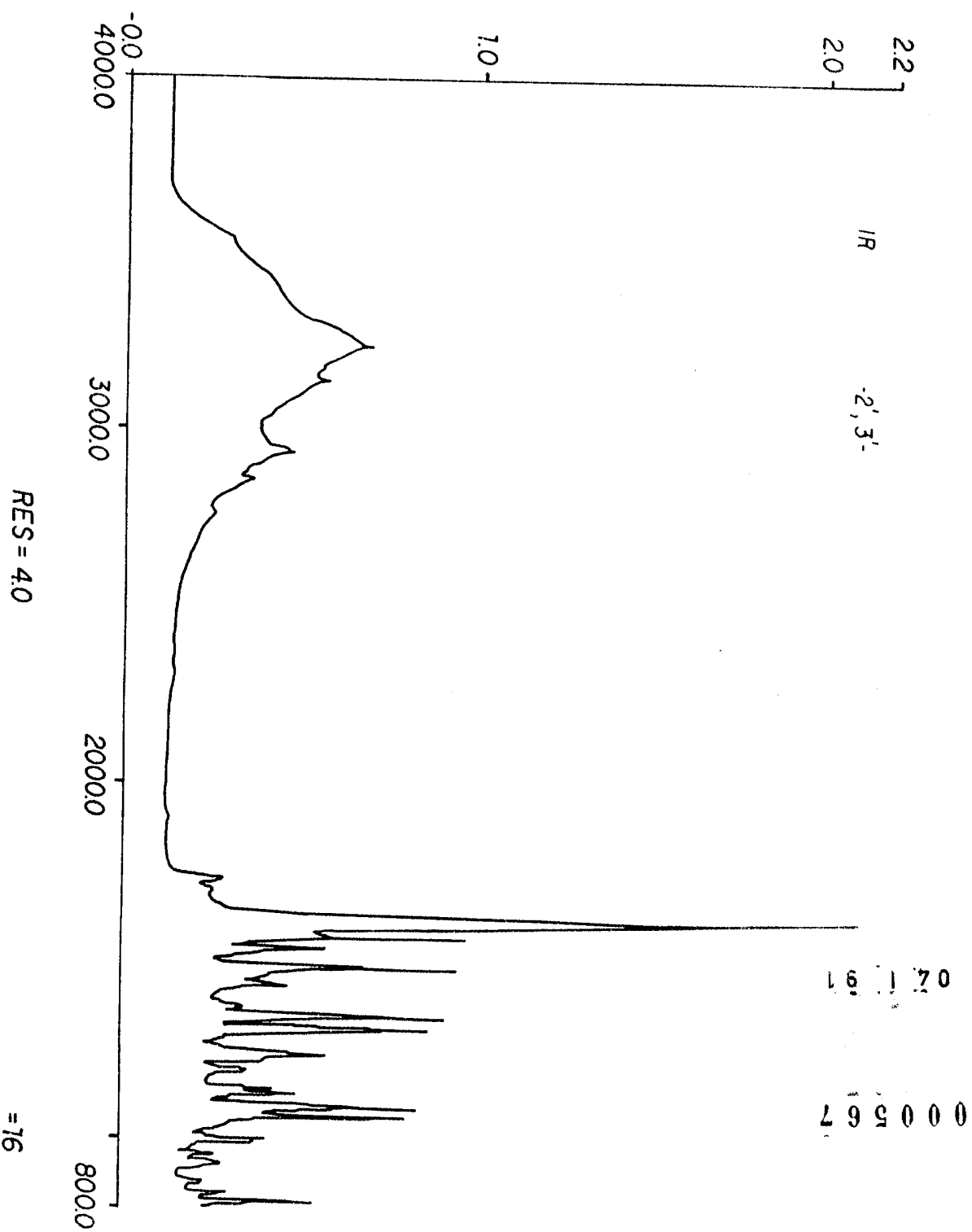
X znamená organický nebo anorganický kation,

v y z n a ě u j í c í s e t í m , že se uvede do reakce
2',3'-dideoxy-2',3'-didehydrothymidin, 2',3'-dideoxyinosin
nebo 2',3'-dideoxy-2'-fluorinosin v inertním vodném roz-
pouštědle s příslušnou bází za vzniku požadovaného organického
nebo anorganického kationtu, načež se požadovaná sůl nechá z
roztoku krystalizovat.

Zastupuje:

A handwritten signature in black ink, consisting of several stylized, overlapping loops and strokes, positioned below the text 'Zastupuje:'.

2342-90



JUDr. Petr Kalenský

2342-90

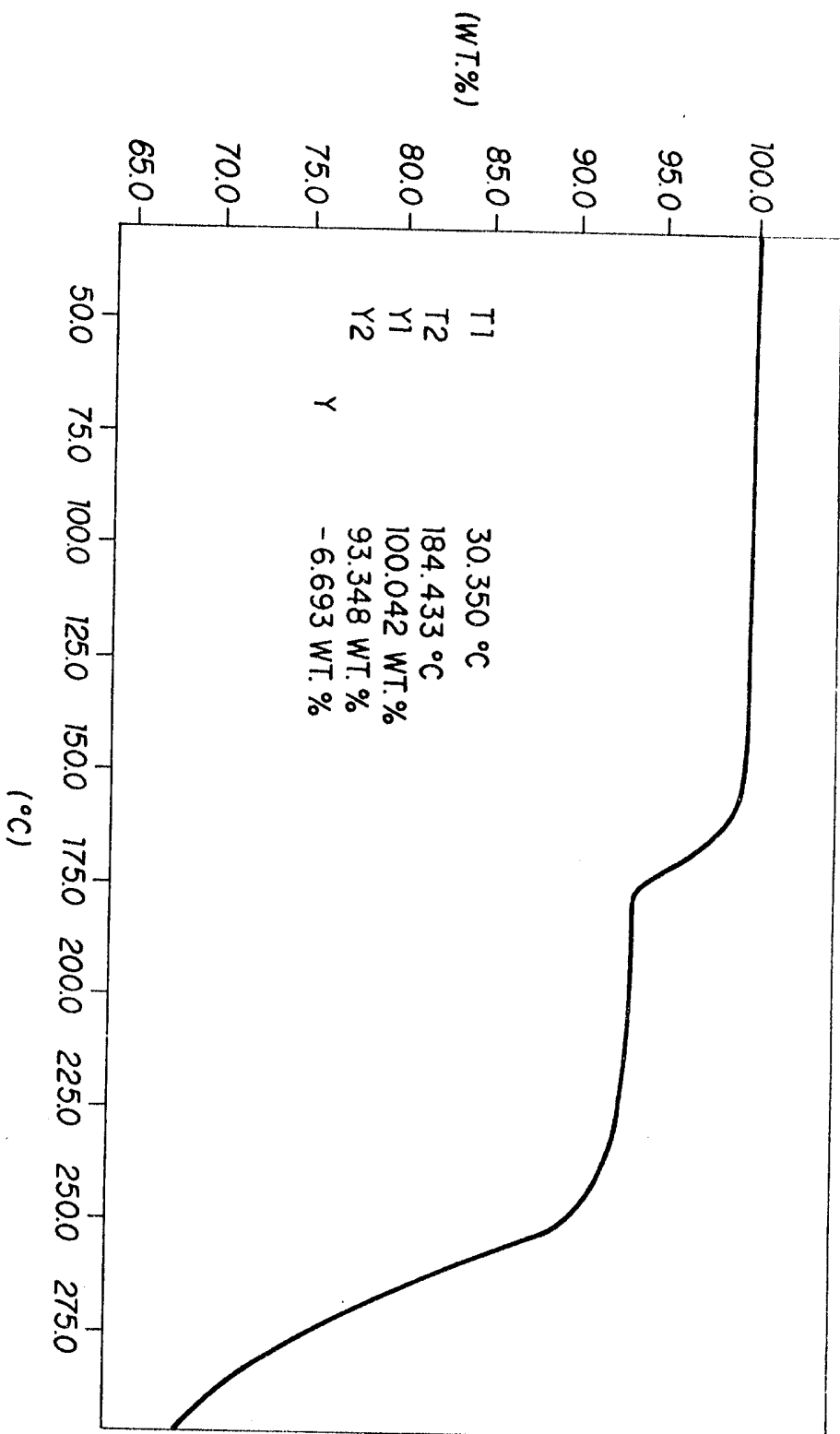
TGA

-2',3'-

0 2 1 9 1

0 0 0 5 6 7

7



2

JUDr. Petr Kalenský

2342-9D

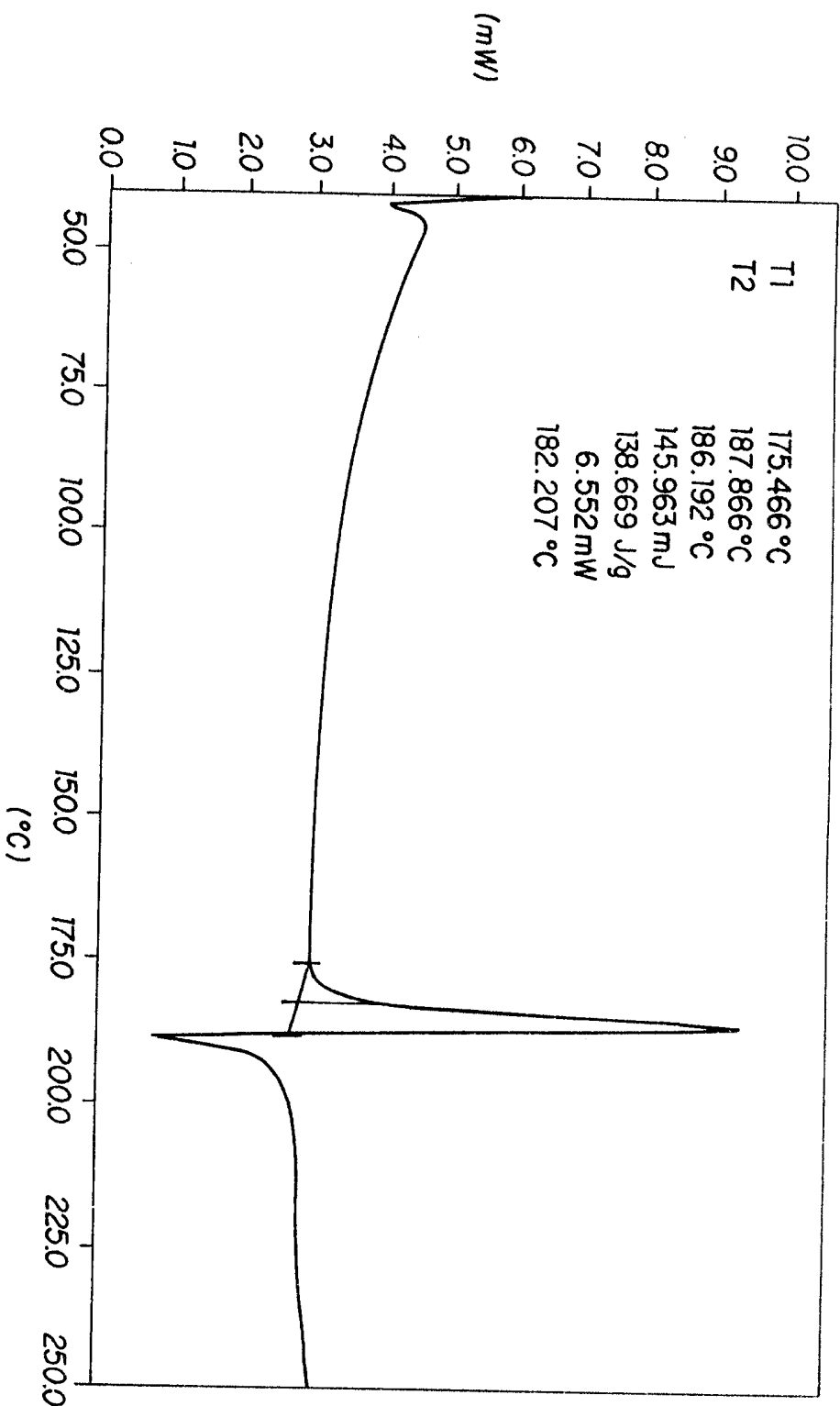
DSC

-2', 3'-

0 2 1 9 1

0 0 0 5 6 7

7



3

JUDr. Petr Kalenský

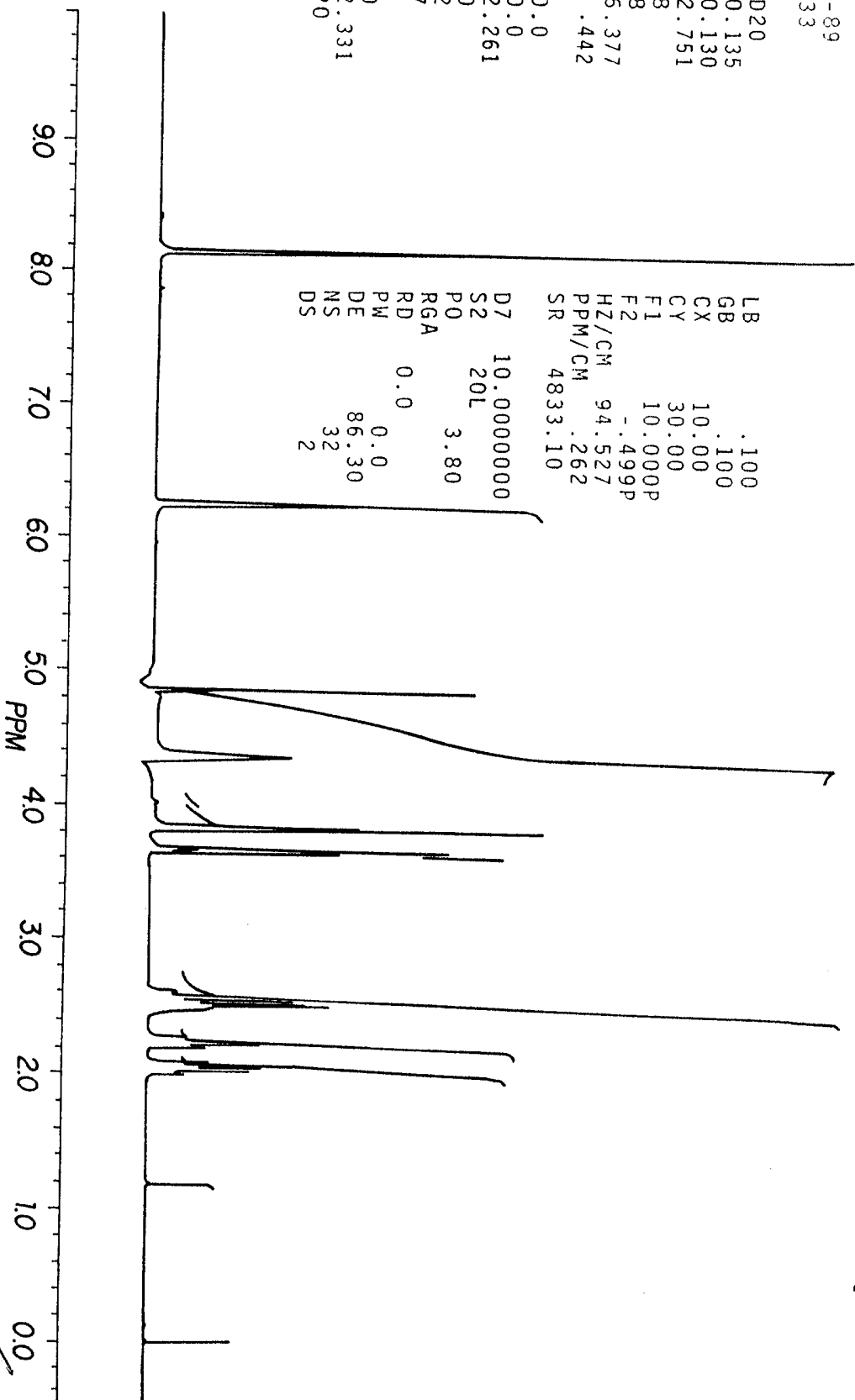
2342-90



SA140S.106
AU PROG:
X45.AU
3-1-89
16:33

SF 360.135 D20
SFO 360.130
O1 6632.751
SI 32768
TD 32768
SW 7246.377
HZ/PT .442
PW 0.0
RD 0.0
AQ 2.261
RG 40
NS 32
TE 297
FW 9100
O2 6582.331
DP 20L P0

LB .100
GB .100
CX 10.00
CY 30.00
F1 10.000P
F2 -.499P
HZ/CM 94.527
PPM/CM .262
SR 4833.10
D7 10.0000000
S2 20L
PO 3.80
RGA
RD 0.0
PW 0.0
DE 86.30
NS 32
DS 2



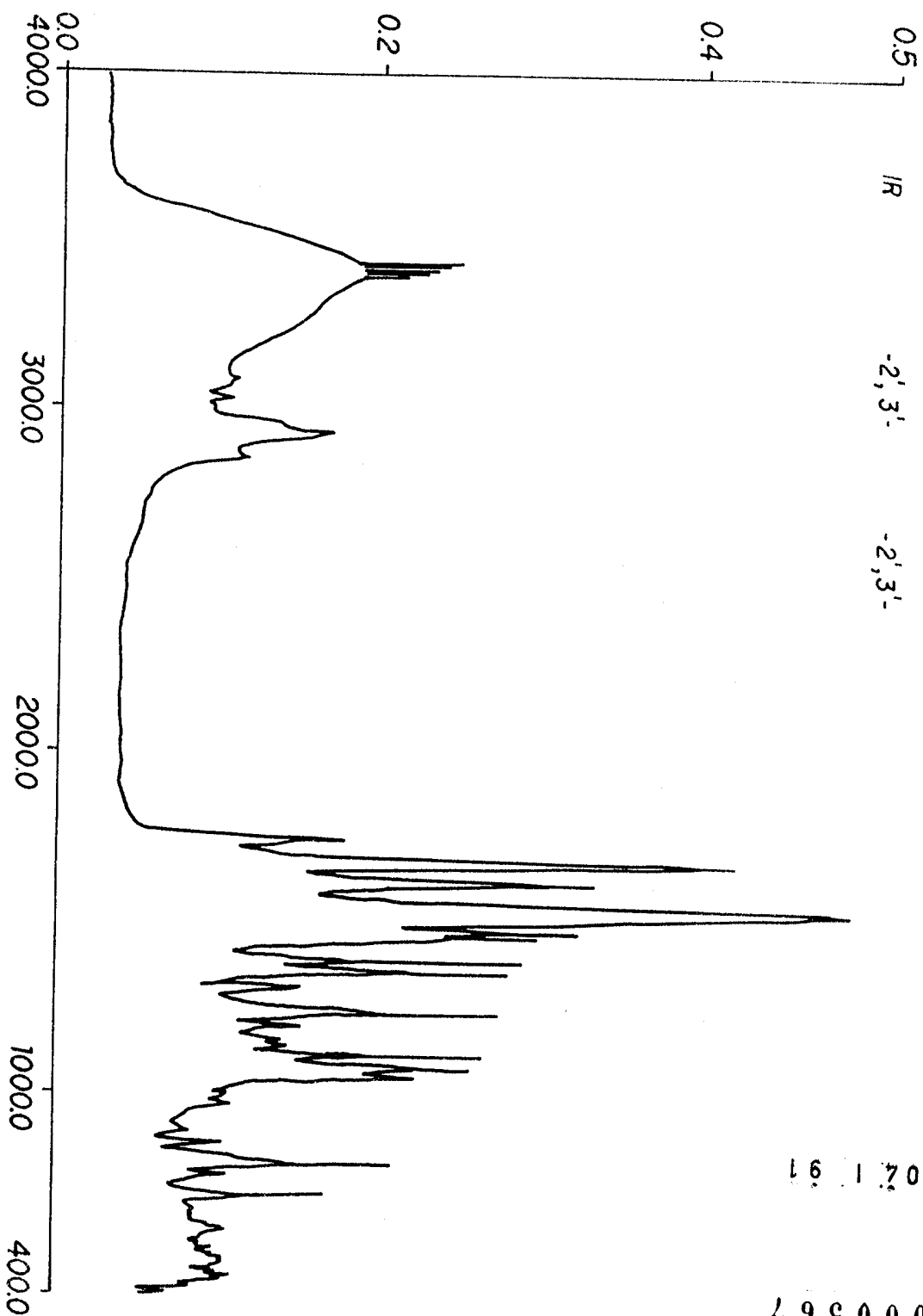
0.2191

000567

4

JUDr. Petr Kalensky

2342-90



RES = 4.0
5

= 16

000567
02191

JUDr. Petr Kalensky

TGA

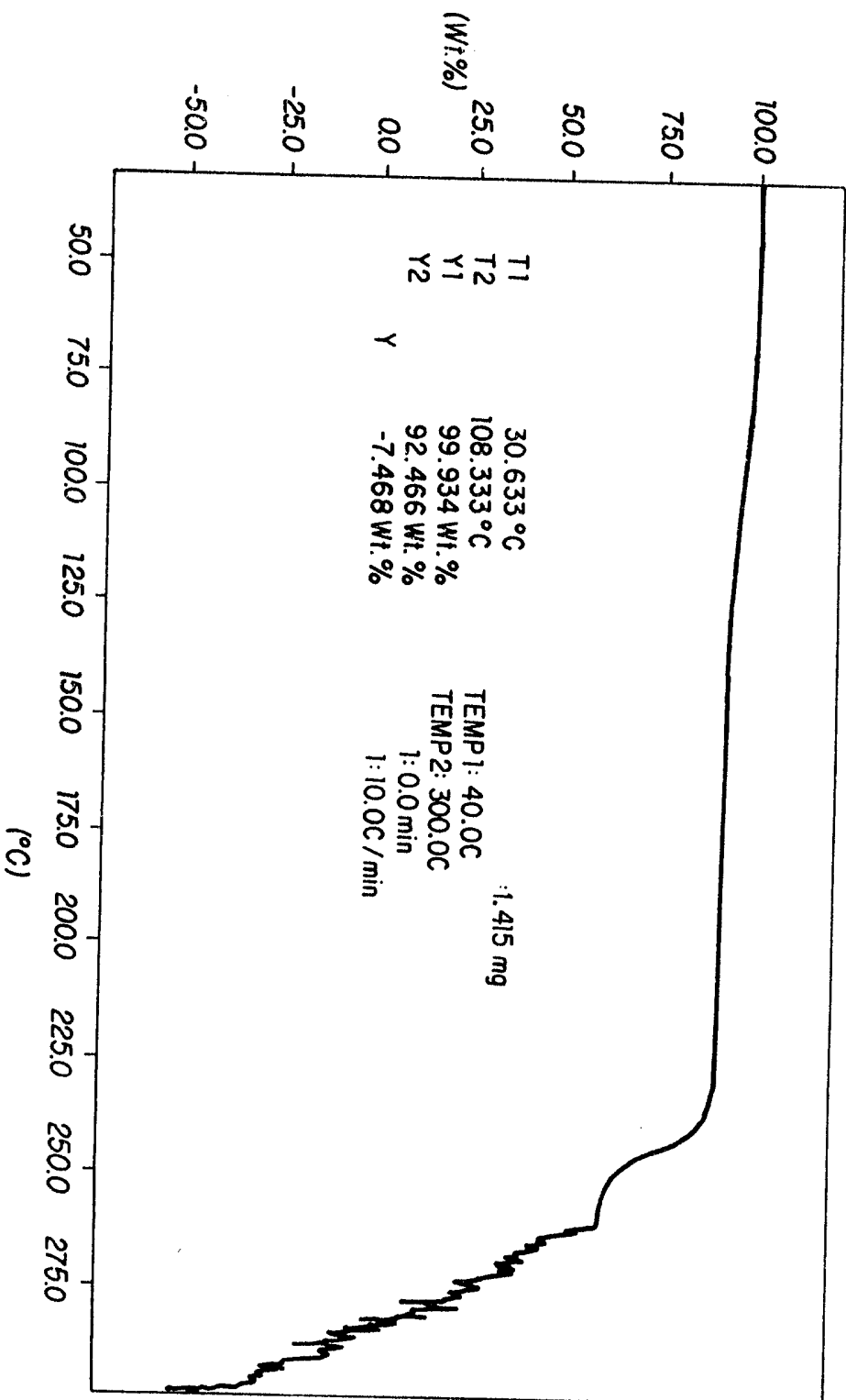
-2,3'-

-2,3'-

0 2 1 9 1

0 0 0 5 6 7

7



6

Dr. Peter Keiensky

2342-90

DSC

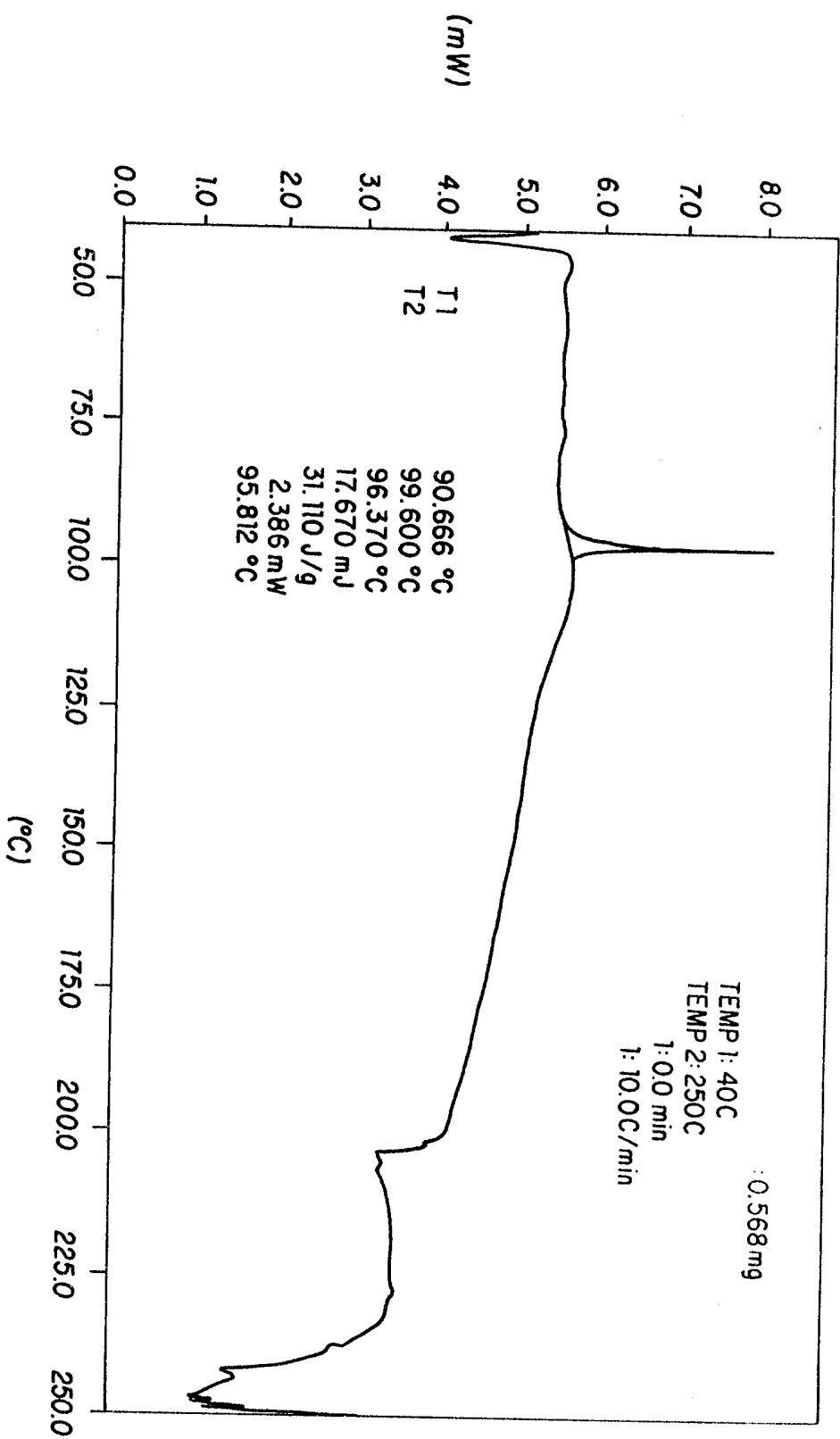
-2,3'-

-2,3'-

7

0.4191

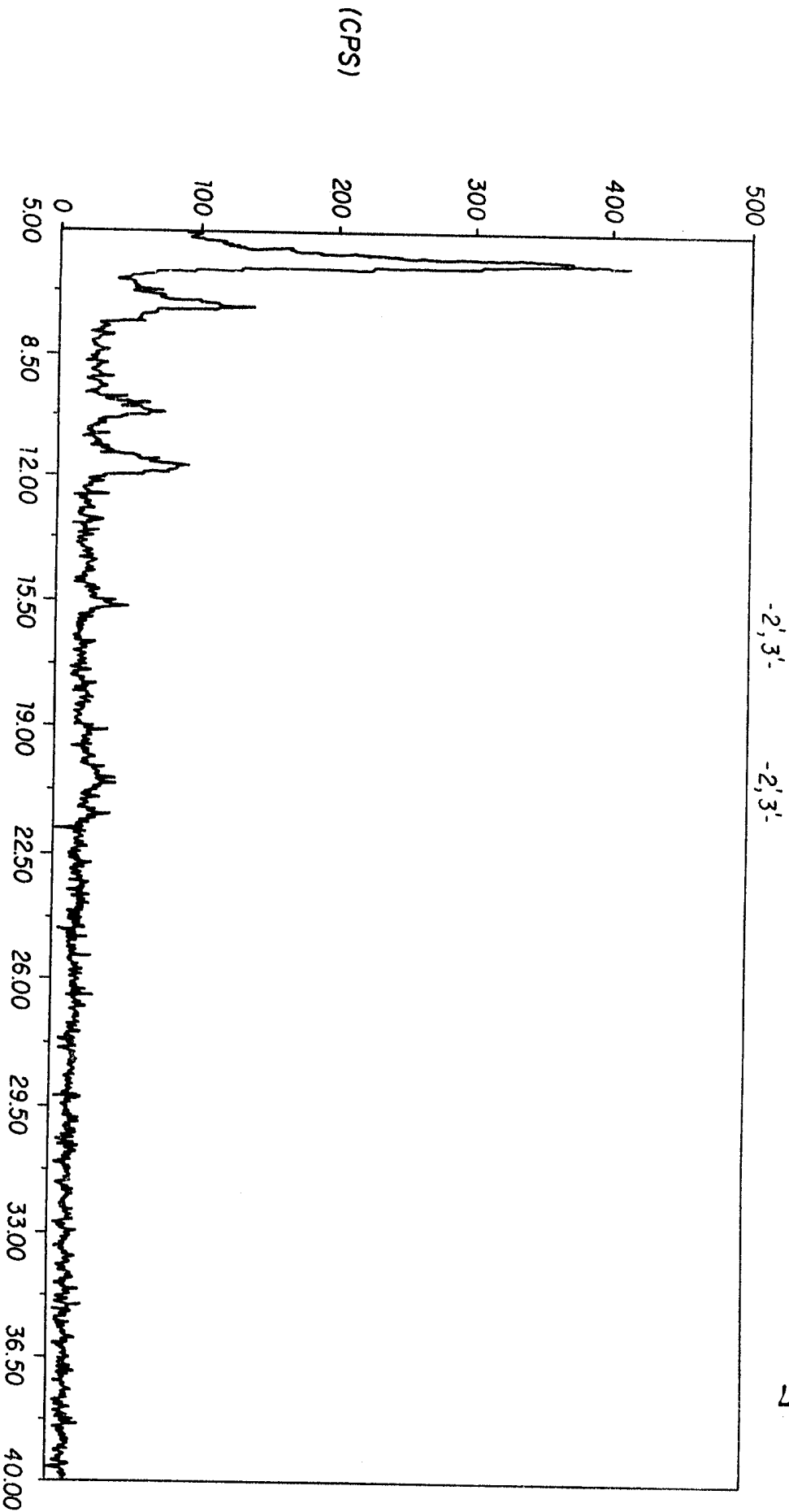
000567



7

Dr. Peter Kennedy

2372-90



02191

000567

8

JODr. Petr Kalensky

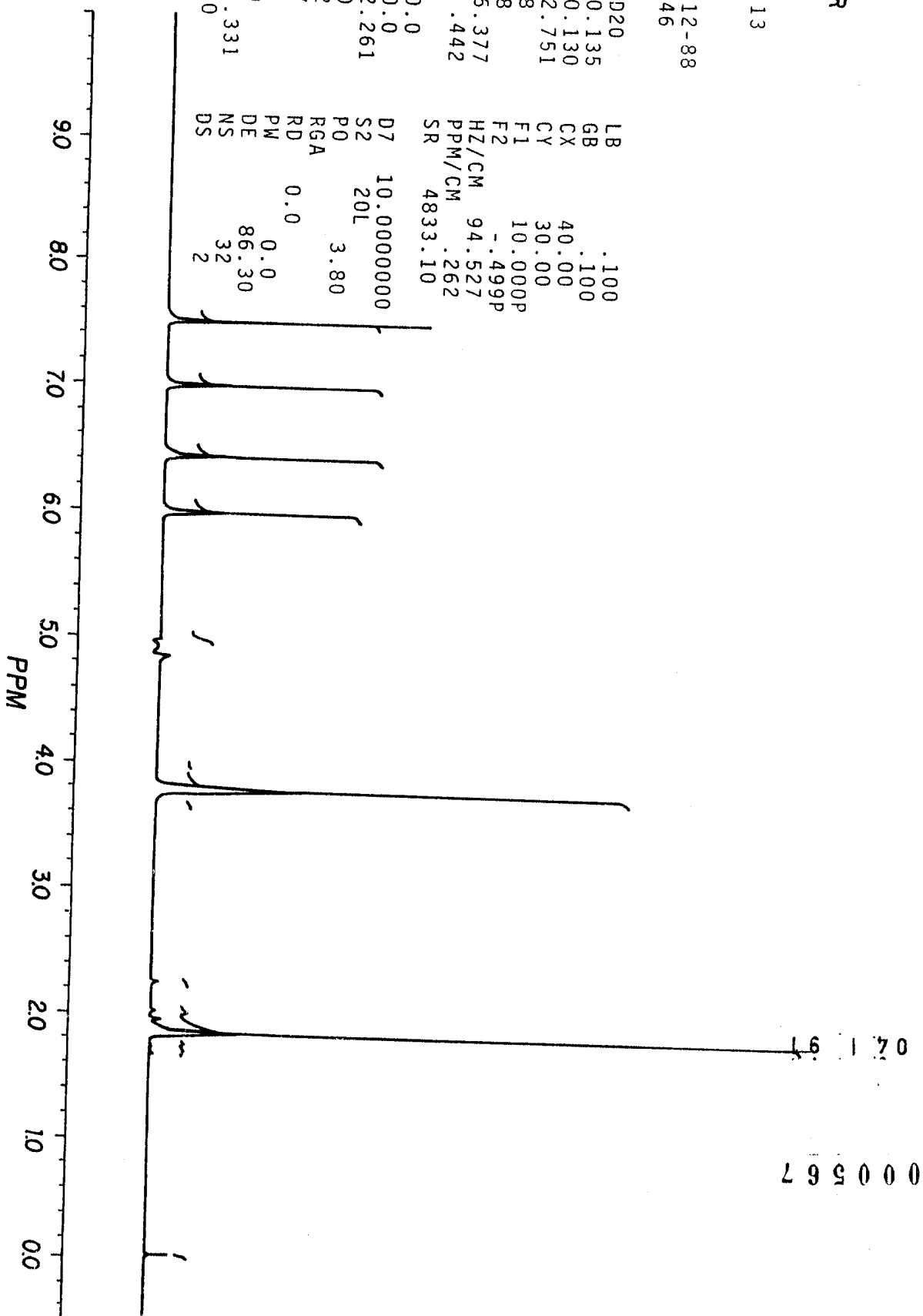
2372-90

~~BRUKER~~

SA1305.113
AU PROG:
X45.AU

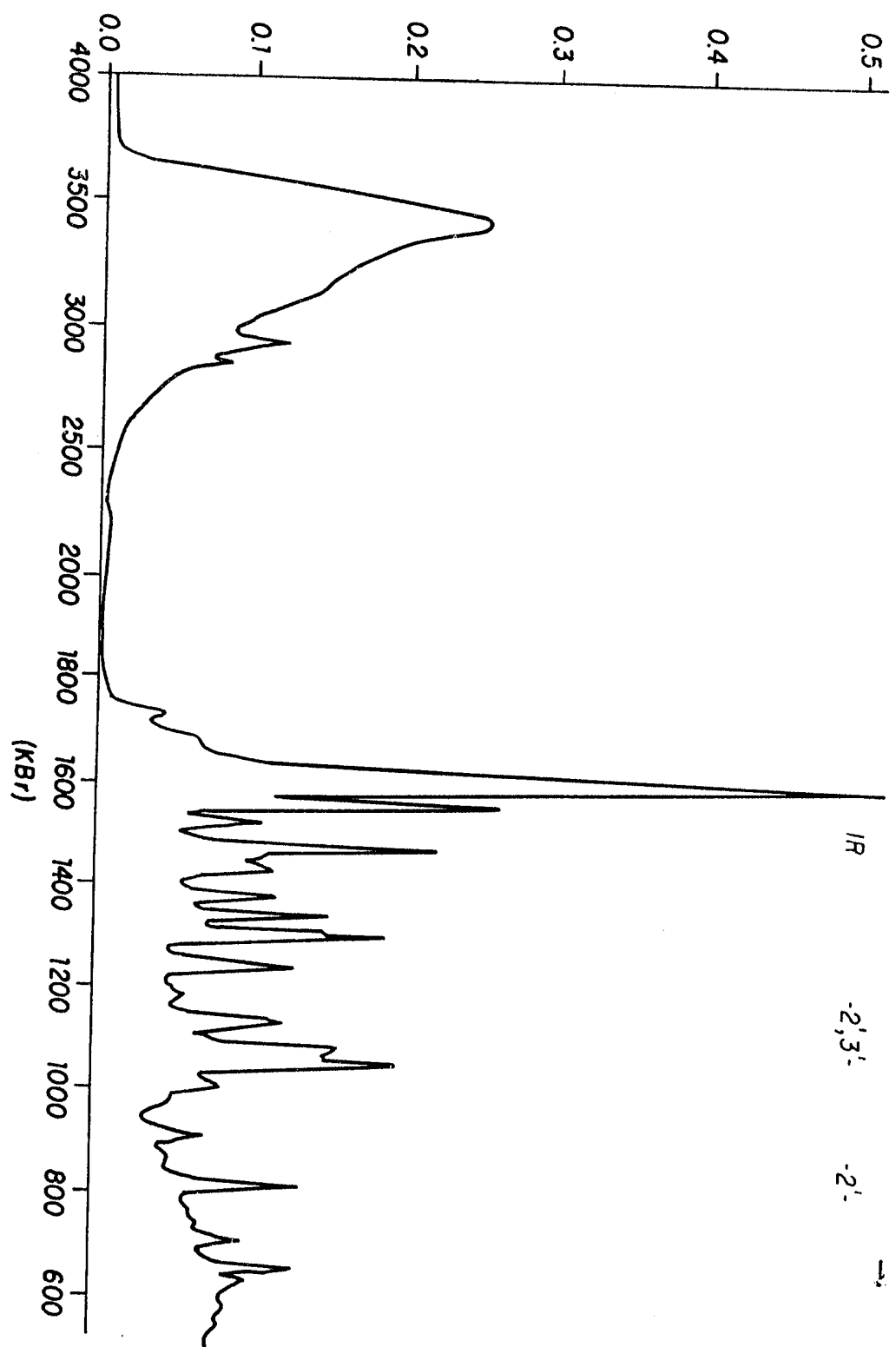
20-12-88
16:46

SF	360.135	D20	LB	.100
SFO	360.130		GB	.100
O1	6632.751		CX	40.00
SI	32768		CY	30.00
TD	32768		F1	10.000P
SW	7246.377		F2	.499P
HZ/PT	.442		HZ/CM	94.527
			PPM/CM	.262
PW	0.0		SR	4833.10
RD	0.0			
AO	2.261		D7	10.0000000
RG	40		S2	20L
NS	32		PO	3.80
TE	297		RG	
			RD	0.0
			PW	0.0
FW	9100		DE	86.30
O2	6582.331		NS	32
DP	20L PO		DS	2



JUDr. Petr Kalenský

2342-90



-2,3'-
-2'

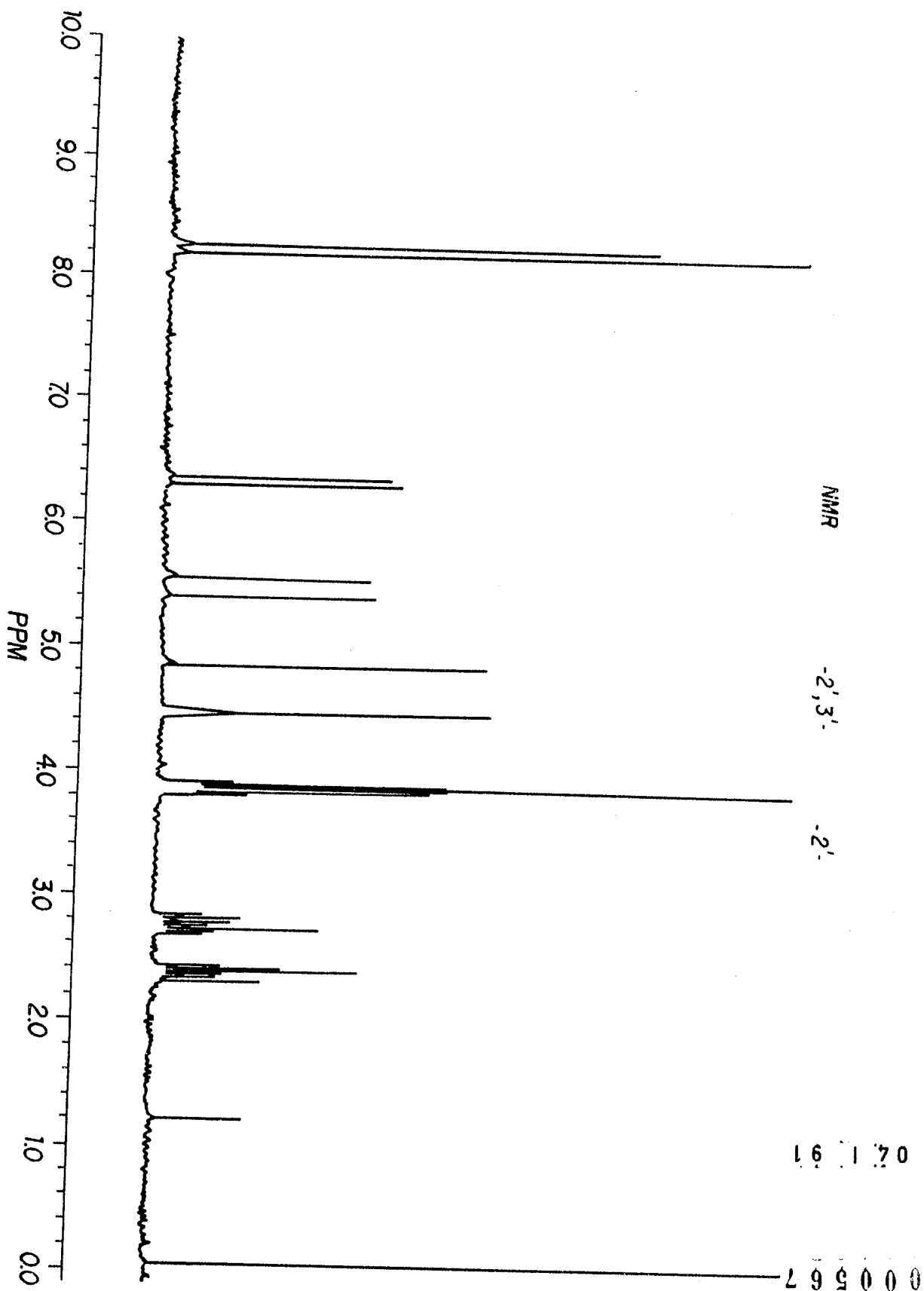
021191

000567

10

UDr. Petr Kalensky

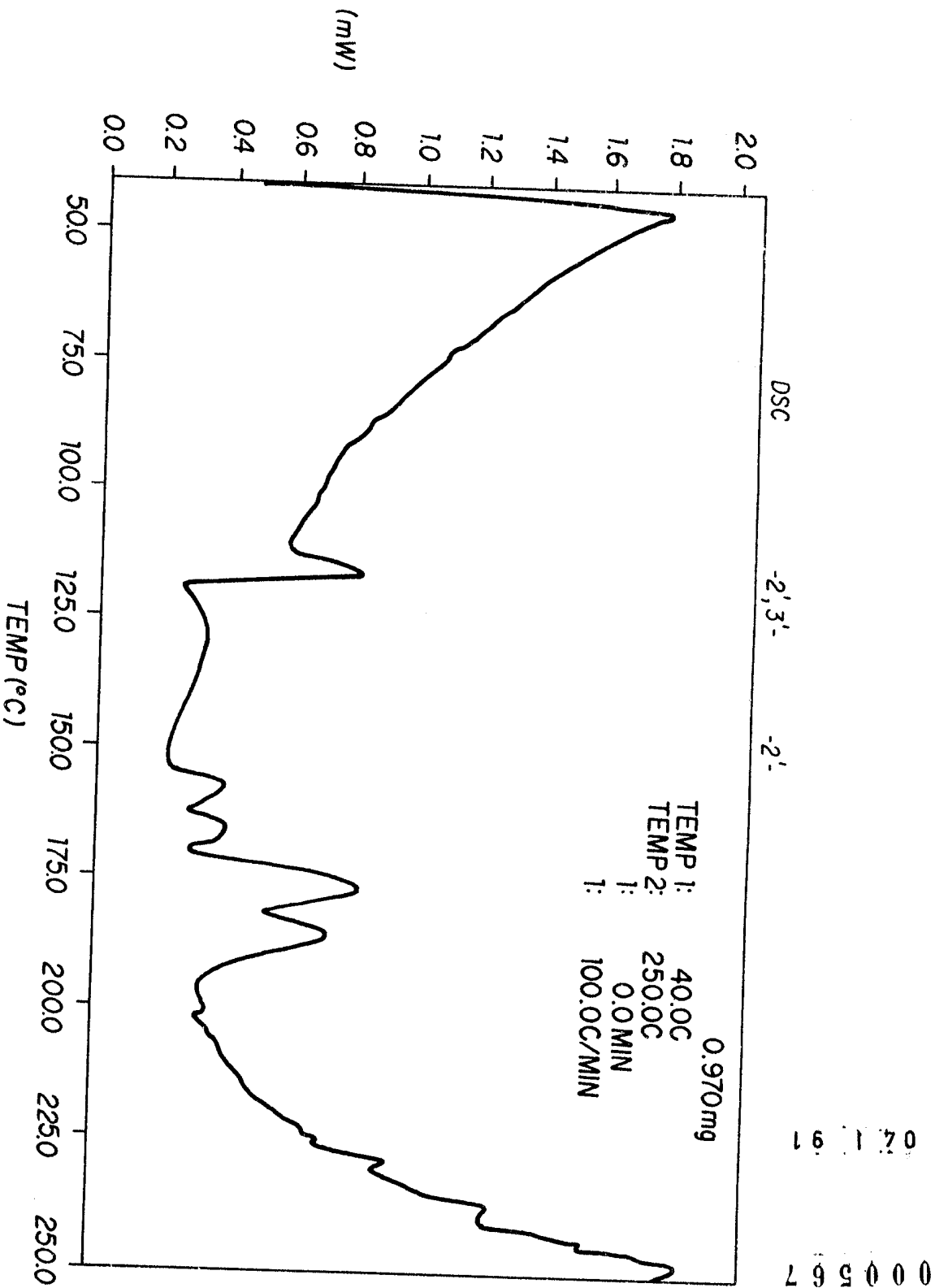
2342-90



77

JUDr. Petr Kelenský

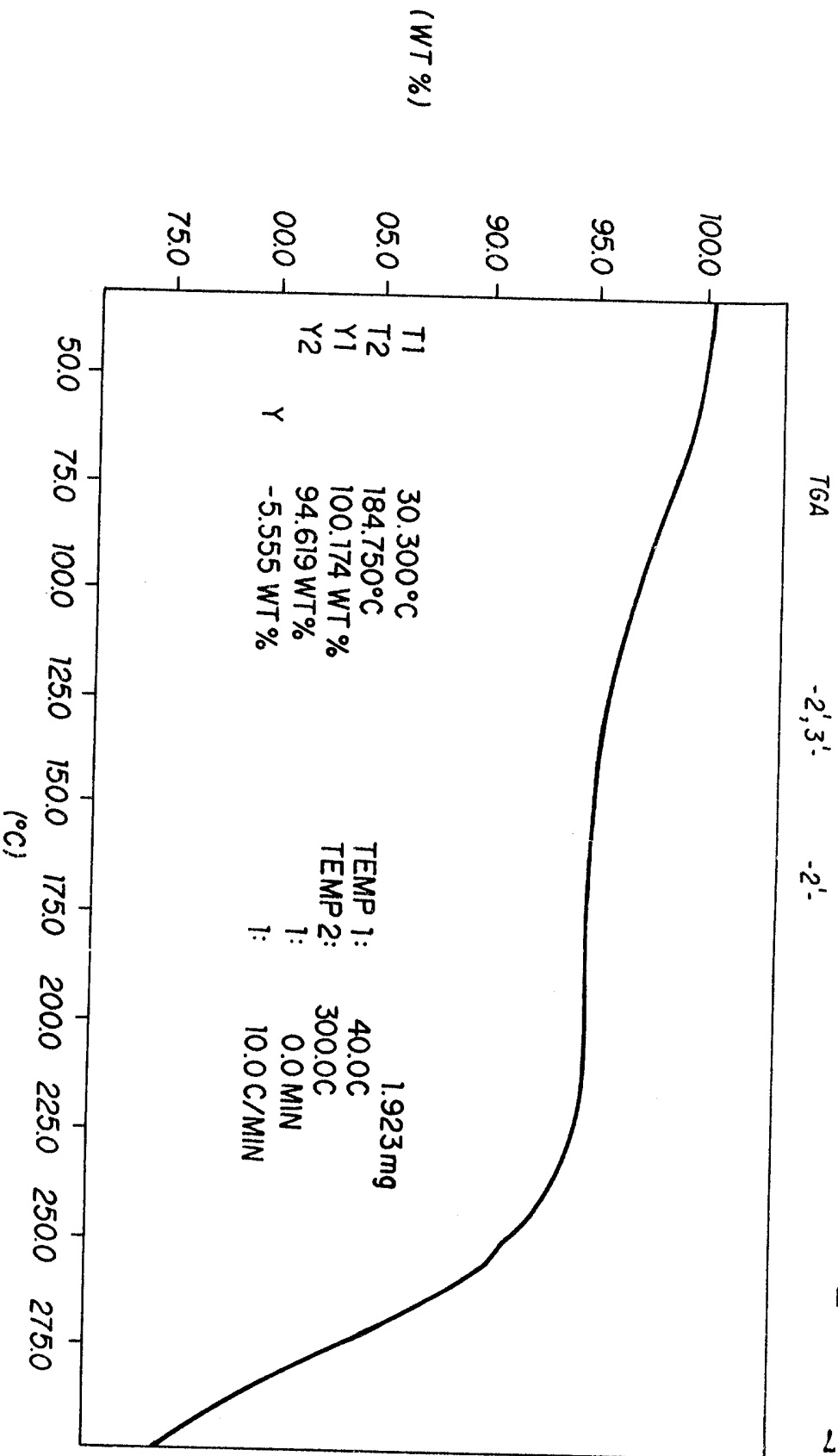
2542-90



12

JUDr. Petr Kdelský

2342-90



13

JUDr. Petr Kalensky