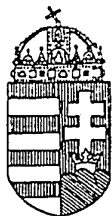


(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

205 947 B

(21) A bejelentés száma: 2924/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 06. 08.
(30) Elsőbbségi adatok:
88/13680 1988. 06. 09. GB
89/03927 1989. 02. 21. GB

(51) Int. Cl.⁵

C 07 H 19/06

A 61 K 31/70

(40) A közzététel napja: 1990. 07. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 07. 28. SZKV 92/07

(72) Feltaláló:

Rahim, Saad George, Beckenham, Kent (GB)

(73) Szabadalmas:

The Wellcome Foundation Ltd., Beckenham,
Kent (GB)

(54) Eljárás fertőzésellenes nukleozidok és ilyeneket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás vírusellenes hatású (I) általános képletű vegyületek és ilyeneket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására.

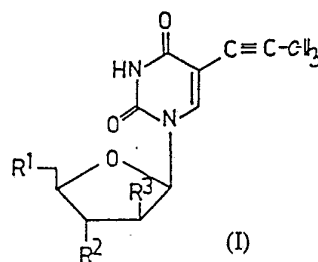
Az (I) általános képletben

R¹ jelentése hidroxil-, 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált tritilcsoport, glicil-észter-, izoleucil-észter-, leucil-észter-, valil-észter-, vagy karbonsav-észter-csoport, amely észtercsoportok nem-karbonil része lehet egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil-, furil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkoxi-alkil-, 1–6 szénatomos karboxi-alkil-, karbamoil-1–6 szénatomos alkil-, fenil-1–6 szénatomos alkil-, fenoxi-1–6 szénatomos alkil-, 6 vagy 10 szénatomos arilcsoport, amely 6 szénatomos arilcsoport adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal, vagy halogénatommal szubsztituálva lehet, lehet továbbá még étercsoport is.

R² jelentése hidroxilcsoport vagy karbonsav-észtercsoport, amely észtercsoportok nem-karbonil része lehet 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos karboxi-alkil- vagy fenilcsoport, amely fenilcsoport adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

R³ jelentése hidroxil-, 1–6 szénatomos alkanoil-oxi- vagy benzoilcsoport, amely utóbbi adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet, feltéve, hogy

- 1) R¹, R² és R³ közül legalább egy észtercsoportot jelent vagy R¹ észtercsoportot jelent, vagy
- 2) R¹, R² és R³ egyidejűleg nem jelentenek acetil-oxi-csoportot, vagy
- 3) R¹, R² és R³ egyidejűleg nem jelentenek 4-anizoil-csoportot, vagy
- 4) ha R² és R³ jelentése hidroxilcsoport, R¹ jelentése (CH₃)₂CO₂-csoporttól eltérő.



(I)

A találmány tárgya eljárás 5-alkinil-pirimidin nukleozid-észterek és ilyeneket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, amelyek alkalmasak bizonyos herpesvírusok okozta fertőzések kezelésére és megelőzésére.

A DNS-vírusok csoportjába tartozó herpesvírusok számos vírusos megbetegedés kiváltói embereknél. Ilyen vírus például a herpes simplex vírus (HVS), a varicella zoster vírus (VZV), a cytomegalovírus (CMV) és az Epstein-Barr-vírus (EBV).

A varicella zoster vírus (VZV) olyan herpesvírus, amely bárányhimlőt és övsömört okoz. A bárányhimlő primer formája az immunitás nélküli vírusgazdák megbetegedése és gyermekek esetében általában gyenge lefolyású betegség, amely hólyagos bőrkütiéssel és lázzal jár. Az övsömör vagy zoster ismételt kiújuló betegség, ha a felnőtt ember már egyszer megfertőződött a vírussal. A betegség klinikai tünetei a neuralgia és a dermatomális eloszlású hólyagos bőrkütiés. A gyulladás elterjedése paralizishez és görcsös állapotokhoz vezethet, ha a gyulladás az agyhártyát is elérte, és immunhiányos betegeknek komoly, gyakran halálos kimenetelű betegséget is okozhat. A VZV igen veszélyes immunosuppresszív gyógyszereket szedő betegeknek – például szervtranszplantáció vagy rosszindulatú daganatok esetén – és igen veszélyes továbbá AIDS-ben szenvedőkre is a károsodott immunrendszer miatt.

Más herpesvírussal együtt a CMV-fertőzések egy életen át elkísérik a beteget. A klinikai hatások lehetnek halálosak és komoly kimenetelűek, így például lehet kissejűség, máj-, lépmegegyébnyobadás, sárgaság vagy mentális visszamaradottság, vezethetnek a növekedés hiányához, érzékenységhez fül és mellkasi megbetegedésekkel szemben. AIDS-es betegek esetében a CMV-fertőzés túlnyomórészt morbiditást okoz, a felnőtt lakosság 80%-ánál latens formában jelen van és az immunveszélyeztetettség kiválthatja.

Az Epstein-Barr-vírusok (EBV) Pfeiffer-féle mirigylázt okozhatnak, de előidézői lehetnek orr-garatráknak, nyirokcszövetráknak és hajleukoplakiának is.

A 272065 számú európai közzétételi iratban az 5-alkinil-pirimidin-nukleozidok előállítását és gyógyászati hasznosítását ismertetik, különösen humán egyedek herpesvírus által okozott fertőzéseinek kezelésére és megelőzésére.

Azt tapasztaltuk, hogy az 5-prop-1-inil-csoporttal szubsztituált pirimidin-nukleozidok bizonyos észtereinek különösen előnyös hatásuk van bizonyos vírusfertőzések kezelésénél.

A fent említett vegyületeket az (I) általános képlettel írjuk le, amely képletben

R^1 jelentése hidroxil-, 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált tritilcsoport, glicil-észter-, izoleucil-észter-, leucil-észter-, valeril-észter- vagy karbonsav-észtercsoport, amely észtercsoportok nem-karbonil része lehet egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil-, 3-7 szénatomos cikloalkil-, furil-, 1-6 szénatomos alkoxi-, 1-6 szénatomos alkoxi-alkil-, 1-6 szénatomos karboxi-alkil-, kar-

bamoil-1-6 szénatomos alkil-, fenil-1-6 szénatomos alkil-, fenoxi-1-6 szénatomos alkil-, 6 vagy 10 szénatomos arilcsoport, amely 6 szénatomos arilcsoport, adott esetben 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet, R^2 jelentése hidroxilcsoport vagy karbonsav-észtercsoport, amely észtercsoportok nem-karbonil része lehet 1-6 szénatomos alkil-, 1-6 szénatomos karboxi-alkil- vagy fenilcsoport, amely fenilcsoport adott esetben 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet, R^3 jelentése hidroxilcsoport, 1-6 szénatomos alkanoil-oxi- vagy benzoilcsoport, amely utóbbi adott esetben 1-6 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

feltéve, hogy

1. R^1 , R^2 és R^3 közül legalább egy észtercsoportot jelent, vagy R^1 észtercsoportot jelent, vagy
 2. R^1 , R^2 és R^3 egyidejűleg nem jelentenek acetiloxi-csoportot, vagy
 3. R^1 , R^2 és R^3 egyidejűleg nem jelentenek 4-anizilcsoportot, vagy
 4. ha R^2 és R^3 jelentése hidroxilcsoport, R^1 jelentése $(CH_3)_2CO_2$ -csoporttól eltérő.
- Előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése hidroxilcsoport és R^1 jelentése valamely fentiek szerinti észtercsoport, különösen karbonsav-észter-csoport.

Előnyös észtervegyületek azok, amelyekben a karbonsav-észter-csoport nem-karbonil része egyenes vagy elágazó láncú 1-6 szénatomos alkil- vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben az észtercsoport egy aminosav-észter-csoport, így például L-valil-csoport.

Különösen előnyösek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése hidroxilcsoport és R^1 jelentése karbonsav-észter-csoport, amelynek nem-karbonil része elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, például propil- vagy izopropil-csoport.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R^1 és R^3 jelentése hidroxilcsoport és R^2 jelentése karbonsav-észter-csoport, amelynek nem-karbonil része elágazó láncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, például izobutilcsoport.

Az 1-6 szénatomos alkilcsoport jelentése például metil-, etil-, propil-, butil-, pentil- vagy hexilcsoport.

Különösen előnyösek például a következő konkrét vegyületek:

1. 1-(5-0-izobutiril-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil;
2. 1-(5-0-ciklohexil-karbonil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil;
3. 1-[5-0-(3-metil-butiril)-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil;
4. 1-(5-0-etoxi-karbonil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil;
5. 1-(3-0-trimetil-acetil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil;

6. 1-(5-0-butiril-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil;
7. 1-[5-0-(2-etil-butiril)-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil;
8. 5-prop-1-inil-(5-0-L-valil-béta-D-arabino-furanozil)-uracil.

Patkányokon végzett vizsgálatokkal kimutattuk, hogy a találmány szerint előállított vegyületek orális adagolás után nagyobb mennyiségben (a dózis %-ában kifejezve) vannak jelen mint az anyavegyület vagy annak bizonyos más észterei, azaz a vérből való felszívódásuk jobb. Ez lehetővé teszi alacsonyabb dózisokban való adagolásukat azonos plazmaszint eléréséhez. Ugyanakkor a találmány szerinti eljárással nyert vegyületek vírusellenes hatása azonos az anyavegyületek hatásával.

A fentiek alapján a találmány szerinti eljárással előállított vegyületek, valamint ezek felhasználásával előállított gyógyszerkészítmények előnyösen alkalmazhatók vírusfertőzések, különösen herpesvírus által okozott fertőzések, így például VZV-, CMV- és EBV-fertőzések, illetve ezek által kiváltott betegségek kezelésére és megelőzésére. Különösen előnyösen alkalmazhatók a találmány szerinti eljárással nyert vegyületek VZV-fertőzések által okozott betegségek esetében.

A találmány szerinti eljárással előállított sók lehetnek bármely ismert fiziológiailag elfogadható bázisos sók, így például alkálifém-, például nátrium-, alkáliföldfém-, például magnéziumsók, továbbá ammónium és NX^+ , ahol X jelentése 1–4 szénatomos alkilcsoport. A sókat előállíthatjuk az észterezett vegyületek, valamint a bázisos, így például nátrium-hidrid reagáltatásával, amennyiben nátriumsót kívánunk előállítani.

A találmány szerinti eljárással nyert hatóanyagokat adagolhatjuk orálisan, rektálisan, nazálisan, helyileg – bukkálisan vagy nyelv alatt –, vaginálisan vagy parenterálisan – szubkután, intramuszkulárisan, intravénásan, intradermálisan, intratekálisan vagy epidurálisan. A legmegfelelőbb adagolási mód különböző tényezőktől függ, így például a kezelendő személy állapotától.

A hatóanyag szükséges mennyisége számos különböző tényezőtől függ, így például a kezelendő beteg állapotától, a betegség fajtájától és komolyságától és minden esetben a kezelőorvos megítélésére van bízva. Általában a hatásos dózis 0,1–200 mg testtömeg-kilogrammonként naponta, előnyösen 1–100 mg/kg, még előnyösebben 5–30 mg/kg, optimálisan 15 mg/kg. Ha csak másképp nem jelöljük a megadott mennyiséget, minden esetben az anyavegyület mennyiségére vannak számolva, sók és észterek esetében a megfelelő mennyiségeket arányosan növelni kell. A napi adagot kívánt esetben két, három, négy vagy több részletben is adagolhatjuk megfelelő időintervallumokban. Ezeket a kisebb dózisokat általában egységdózisok formájában adagoljuk, amelyek 10–100 mg, előnyösen 20–500 mg, még előnyösebben 100–400 mg hatóanyagot tartalmaznak.

Az (I) általános képletnek megfelelő hatóanyagokat adagolhatjuk önmagukban vagy kívánt esetben más egyéb ismert gyógyászati hatóanyaggal együttesen, így

például valamely következő hatóanyaggal: 9-(2-hidroxi-etoxi-metil)-guanin (aciklovir), amely különösen herpesvírus-fertőzések, különösen HSV-fertőzések kezelésére alkalmas, zidovudin, amely elsősorban retrovírus-fertőzések kezelésére, különösen HIV-fertőzések kezelésére alkalmas, más vírusellenes nukleozidok vagy egyéb más, ismert hatóanyagok, amelyekkel a gyógyászati hatást előnyösen befolyásolhatjuk.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények legalább egy találmány szerinti hatóanyagot tartalmaznak egy vagy több gyógyszeratilag elfogadható hordozóanyaggal, és adott esetben valamely más, ismert hatóanyaggal. A gyógyszeratilag elfogadható kifejezés azt jelenti, hogy a komponensek semmiféle veszélyt nem jelentenek a betegre nézve.

A találmány szerinti eljárással a gyógyszerkészítményeket bármely ismert módon előállíthatjuk, így például eljárhatunk úgy, hogy a hatóanyagot a felhasználásra kerülő hordozóanyaggal és egy vagy több, adott esetben felhasználásra kerülő egyéb adalékanyaggal elkeverjük, homogenizáljuk, majd a kívánt adagolásra alkalmas formára hozzuk.

Az orális adagolásra alkalmas készítmények lehetnek például kapszulák, ostya- vagy tablettakészítmények, amelyek mindegyike előre meghatározott mennyiségű hatóanyagot tartalmaz, lehet továbbá por vagy granulátum, oldat vagy szuszpenziókészítmény, amely utóbbiakat vizes vagy nemvizes folyadékkal nyerjük, továbbá lehetnek ehető habok, olaj-a-vízben vagy víz-az-olajban típusú emulziók. A hatóanyagot bolus-készítmények formájában is kiszerelhetjük, továbbá lehetnek pasztakészítmények, vagy liposzómákba is befoglalhatjuk.

A tablettakészítményeket sajtolással vagy öntéssel állítjuk elő, adott esetben egy vagy több egyéb adalékanyag jelenlétében. A sajtolott tablettákat alkalmas gépi berendezés felhasználásával sajtoljuk, a hatóanyagot szabadon folyó formára, így például por vagy granulátum formára hozzuk, adott esetben elkeverjük valamely kötőanyaggal (például povidon, zselatin, hidroxipropil-metil-cellulóz), kenőanyaggal, inert hígítóanyaggal, dezintegrátorral (például nátrium-keményítő-glikolát, térhálóított povidon, térhálóított nátriumkarboxi-metil-cellulóz), felületaktív anyaggal vagy diszpergáló anyaggal. Öntött tablettákat megfelelő gépi berendezés segítségével állítunk elő, amelyhez a porított hatóanyagot nedvesítjük valamely megfelelő folyékony hígítóanyaggal. A tablettákat adott esetben bevonattal is elláthatjuk, amelyek esetenként lassú vagy szabályozott felszabadulást biztosítanak a hatóanyag-nak. Erre a célra például hidroxipropil-metil-cellulózt alkalmazunk különböző arányban, amely a megfelelő felszabadulási profilt biztosítja, vagy pedig lehetővé tesszük, hogy folyadék jelenlétében oldhatóvá vagy pezsgővé váljon.

A kapszulakészítmények előállításánál a hatóanyagot alkalmas töltőberendezés segítségével, adott esetben egy vagy több egyéb adalékanyaggal együtt laza vagy sajtolat por formájában töltjük a kapszulákba. Adalékanyagként például kötőanyagokat, így például povi-

dont, zselatint, kötőanyagokat, inert hígítóanyagokat és dezintegrátorokat alkalmazunk, amelyeket példaképpen már az előzőekben a tablettakészítményeknél megemlítettünk. A kapszulákat előállíthatjuk olyan formában is, hogy azok pelleteket vagy diszkrét kisebb egy-
5 ségeket tartalmazzanak, és ily módon lassú vagy szabályozott felszabadulást biztosítsanak a hatóanyagnak. Ezt elérhetjük például oly módon, hogy a hatóanyagot és az adott esetben jelenlévő egyéb adalékanyagokat extrudálással formázzuk. Ebben az esetben adalék-
10 anyagként extrudálást elősegítő adalékanyagot is alkalmazunk, így például mikrokristályos cellulózt, továbbá hígítóanyagként laktózt. Az így nyert formázott terméket bevonjuk félig áteresztő membránokkal, így például etil-cellulózzal, Eudragit WE30D-vel, és így nyújtott felszabadulású terméket nyerünk.

A találmány szerinti eljárással előállított habkészítmények általában 50–70% ehető olajat, különösen növényi olajat, például kukoricaolajat, földimogyoró-, napraforgó-, olíva- vagy szójababolajat, továbbá 2–
10 10% egy vagy több felületaktív anyagot, különösen lecitint, polioloikat, poliol-polimer-észtereket, így például glicerín-zsír-sav-észtereket, poliglicerín-zsír-sav-észtereket, például dekaglicerol-tetraoleátot vagy szorbitán-zsír-sav-észtereket, például szorbitán-monosztearátot, 1–4% hajtóanyagot, például nyomás alatt lévő gázt, például nitrogént, nitrogén-oxidokat vagy szén-
15 dioxidokat vagy gáz alakú szénhidrogéneket, különösen propánt, butánt vagy izobutánt, 0,5–30% egy vagy több viszkozitást módosító adalékanyagot, amelynek a részecskemérete 10–50 μ közötti érték, ez előnyösen porított cukor vagy kolloidális eloszlású szilícium-dioxid, továbbá adott esetben 0,5–1% egy vagy több, alkalmas, nem-toxikus színező-, ízjavító- vagy édesítő-
20 anyagot tartalmaznak. A készítményekben a hatóanyag mennyisége általában 10–46, előnyösen 30%. Fentiek szerinti ehető vagy habosítható készítményeket úgy állíthatjuk elő, hogy az ehető olajat elkeverjük a felületaktív anyaggal, és további más, oldható komponensekkel, hozzáadjuk a viszkozitást módosító anyagot, és a kapott keveréket örléssel egyenletes diszperzióvá vagy szuszpenzióvá alakítjuk. A hatóanyagot ezután egy így kapott keverékben egyenletesen diszpergáljuk, majd végül meghatározott mennyiségű hajtóanyagot adagolunk hozzá, és alkalmas adagoló tartályba töltjük.

A szem vagy más külső szövetek fertőzése esetén, így például száj- vagy bőrfertőzések esetén a készítményeket előnyösen helyileg, kenőcsök vagy krémek formájában alkalmazzuk. Ezek a készítmények például 0,075–20 tömeg%, előnyösen 0,2–15 tömeg%, különösen előnyösen 0,5–10 tömeg% hatóanyagot tartalmaznak. A kenőcsök előállításánál a hatóanyagot például paraffinos vagy vízzel elkeverhető kenőcsbázisban szereljük ki. A készítményeket előállíthatjuk azonban olaj-
25 a-vízben vagy víz-az-olajban típusú emulziók formájában is.

Kívánt esetben a krémek vizes fázisa például 40–45 tömeg% között, így például két vagy három hidroxil-csoportot tartalmazó alkoholt, például propilén-
30 glikolt, bután-1,3-diolt, mannitot, szorbitot, glicerint

vagy polietilén-glikolt vagy ezek keverékét tartalmazza. Helyi felhasználásra alkalmas készítményekben adagolhatunk még abszorpciót vagy behatolást elősegítő adalékanyagokat is. Ilyen behatolást elősegítő
35 anyag, amely a bőrön keresztül való felszívódást segíti elő, például a dimetil-szulfoxid vagy ennek megfelelő analógjai.

Az emulziókészítmények olajfázisa tartalmazhat csupán egy emulgeálószeret, de kívánt esetben az emulgeálószeret zsírokkal vagy olajokkal vagy mindkettővel elkeverve adagoljuk. A hidrofil emulgeálószeret előnyösen lipofil emulgeálóval együtt adagoljuk, amely stabilizátorként hat. Előnyös, ha a fázis olajat és zsírt egyaránt tartalmaz. Az emulgeálószer a stabilizálószerrel együtt vagy anélkül alkotja az úgynevezett emulgeáló viaszt, és ez a viasz együtt az olaj és/vagy zsír adalékkal alkotja az úgynevezett emulgeáló kenőcs bázist, amely a krémkészítmények olajos fázisát képezi.

A találmány szerinti készítményekben emulgeálószerként és emulzióstabilizátorként például Tween 60, Span 80 készítményeket, ketosztearil-alkoholt, mirisztal-alkoholt, gliceril-monosztearátot vagy nátrium-lauril-szulfátot alkalmazunk.

A készítményekben a megfelelő olajok és zsírok kiválasztása a kívánt kozmetikai céltól függ, miután a hatóanyagok oldhatósága a legtöbb gyógyászati készítményben felhasznált olajban igen alacsony. A krémkészítmény előnyösen nem zsíros, nem festő és kimosható termék, amelynek konzisztenciája úgy van megválasztva, hogy a tubusból vagy más tartóedényből ne folyjon ki. A találmány szerinti készítményekben például a következő olajos anyagokat alkalmazhatjuk: egyenes vagy elágazó láncú, egy- vagy kétfázisú alkil-
30 észterek, így például diizoadipát, izocetil-sztearát, kókuszdió-zsír-savak propilén-glikol-diészterei, izopropil-mirisztát, deciloleát, izopropil-palmitát, butil-sztearát, 2-etil-hexil-palmitát vagy elágazó láncú észterek keveréke (Crodamol CAP), amelyek közül a három utolsónak említett észter különösen előnyös. Ezeket használhatjuk önmagukban vagy pedig keverékeik formájában, függően attól, hogy milyen tulajdonságot kívánunk biztosítani. Ezekben túlmenően magas olvadáspontú lipideket, így például fehér lágy paraffint és/vagy folyékony paraffint vagy más ásványi olajat is alkalmazhatunk.

Szemnél történő helyi alkalmazásra szemcseppeket állítunk elő, amelyeknél a hatóanyagot alkalmas hordozóanyagban, különösen vizes oldószerben oldjuk vagy diszpergáljuk. Az adalékanyagok mennyisége ezen készítményekben 0,5–20 tömeg%, előnyösen 0,5–10 tömeg%, különösen 1,5 tömeg%.

Szájon át történő helyi alkalmazásra a készítményeket például tabletták formájában állítjuk elő, amelyek ízesítőanyagokat, így például szacharózt vagy akác-
35 vagy tragantmézgát tartalmaznak, továbbá kapszulák formájában, amelyek a hatóanyagot inert hordozóanyagban, így például zselatinban vagy glicerínben, továbbá szacharózból vagy akácmézgából tartalmaz-
40 zák, a készítmények lehetnek továbbá száji öblítőse-

rek, és amelyek a hatóanyagot megfelelő folyékony hordozóanyaggal elkeverve tartalmazzák.

Rektális alkalmazásra a készítményeket kúpok formájában szereljük ki, amelyek a hatóanyagot alkalmas hordozóanyaggal, így például kakaóvajjal vagy hosszú szénláncú zsírkohollal (például kemény viasszal) vagy trigliceridekkel és telített zsírsavakkal (például Witepsol) elkeverve tartalmazzák.

A nazális alkalmazásra alkalmas készítményeknél a hordozóanyag általában szilárd por, így például 20–500 mikron szemcseméretű poranyag, amelyeknek adagolását szippantással, azaz gyors, a nazális járatokon keresztül való inhalálással végezzük. Ezen készítmények tárolására alkalmas tartályokat alkalmazunk, amelyeket a szippantáskor közvetlenül az orrhoz helyezünk. A nazális készítmények lehetnek továbbá folyékony készítmények is, így például spray-k vagy orrcseppek, amelyek vizes vagy olajos oldatban tartalmazzák a hatóanyagot.

A vaginális alkalmazásra való készítmények lehetnek pesszáriumok, tamponok, krémek, gélek, paszták, habok vagy spray-k, amelyek a hatóanyagon kívül az ilyen készítményeknél szokásosan alkalmazott egyéb adalékanyagot is tartalmazzák.

Parenterális alkalmazásra alkalmas készítmények lehetnek vizes vagy nemvizes, steril injekciókészítmények, amelyek a hatóanyagon kívül még antioxidánsokat, puffereket, bakteriosztatokat és olyan adalékanyagokat is tartalmazhatnak, amelyek a készítményeket a vérrel izotóniássá teszik. A vizes vagy nemvizes, steril szuszpenziók formájában előállított készítmények szuszpendálószerkeket és sűrítőanyagokat is tartalmazhatnak. A készítményeket egységdózisos formában vagy több dózist is tartalmazó formában szereljük ki, ezek lehetnek például lezárt ampullák vagy fiolák, amelyeket liofilizált körülmények között tárolunk, és közvetlenül a felhasználás előtt steril folyékony hordozóval, így például vízzel tesszük alkalmassá adagolásra. Injekcióoldatokat és szuszpenziókat előállíthatunk steril porokból, granulátumokból és tablettákból is.

Előnyös egységdózisok azok a készítmények, amelyek a napi dózist vagy annak kisebb részeit tartalmazzák.

Megjegyezzük, hogy a találmány szerinti készítmények a fentiekben felsorolt komponenseken kívül még bármely más, a szakterületen ismert egyéb adalékanyagot is tartalmazhatnak, így például orális adagolás esetén a készítmények ízanyagokat is tartalmazhatnak.

A találmány szerinti eljárással az (I) általános képletű vegyületeket úgy állítjuk elő, hogy

- a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R^1_a jelentése hidroxilcsoport vagy hidroxil-védőcsoport – egy, az észtercsoportnak a cukormolekula 2,3 és/vagy 5-helyzetbe való bevitelére alkalmas vegyülettel reagáltatjuk, vagy
- b) egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben Z jelentése lehasadócsoporthoz és R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti – a propinilcsoport bevitelére alkalmas vegyülettel reagáltatunk, és

kívánt esetben bármely fenti lépéssel egyidejűleg vagy

azt követően tetszés szerinti sorrendben valamely következő műveletet elvégezzük:

- i) eltávolítjuk az adott esetben jelen lévő védőcsoportokat,
 - ii) amennyiben (I) általános képletű vegyületet nyertünk, azt gyógyászatiilag elfogadható sóvá alakítjuk, vagy ha gyógyászatiilag elfogadható só nyertünk, azt egy másik gyógyászatiilag elfogadható sóvá vagy (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.
- A találmány szerinti a) eljárásnál a hidroxil-védőcsoport lehet tritil- vagy szililcsoport, így például 4-metoxi-tritil-csoport. A (II) általános képletben megfelelő kiindulási vegyületek előállítását például a 272065 számú európai közzétételi iratban leírtak szerint állítjuk elő és a találmány szerinti eljárást úgy végezzük, hogy ezt a vegyületet a megfelelő észterezőszerrel, például savkloriddal vagy savanhidriddel előnyösen bázis, így például piridin vagy trietil-amin jelenlétében reagáltatjuk 0–70 °C, előnyösen 0–30 °C közötti hőmérsékleten. Az alkalmazott bázis egyidejűleg oldószerként szolgálhat a reakciónál. Az acilezőszer és a (II) általános képletű vegyületek aránya az 5-helyzetű monoészter kialakításánál előnyösen 1,2:1 közötti érték. Az 5-helyzetű észtercsoport esetén a védőcsoport eltávolítását savas kezeléssel, így például ecetsavas kezeléssel végezzük 50 °C-nál magasabb hőmérsékleten.

Az (I) általános képletű vegyületeket a (II) általános képletű vegyületekből kiindulva áteszterezéssel is előállíthatjuk, amelyhez a megfelelő sav alkalmas észterét, így például metilészterét alkalmazzuk bázis, így például piridin vagy trietil-amin jelenlétében, amely bázisok egyidejűleg a reakcióközegben oldószerül is szolgálhatnak.

Az észterezési reakciót oldószerben, így például piridinben vagy dimetil-formamidban sav alkalmazásával kapcsolószer, így például N,N'-diciklohexil-karbo-diimid és adott esetben katalitikus hatású bázis, így például 4-dimetil-amino-piridin jelenlétében is végezhetjük. A reakció során képződő vizet kívánt esetben ismert módon, így például desztillációval vagy vízmegkötő anyag alkalmazásával távolítjuk el. Ezt követően a kapott észtert ismert módon távolítjuk el.

A találmány szerinti b) eljárásnál a (IV) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy a megfelelő halogénezett nukleozidot, így például 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-jód-uracilt bármely a fentiekben az a) eljárásnál említett észtercsoportnak megfelelően észterezzük. Az így kapott (IV) általános képletű vegyületből az (I) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy acetilénnel, így például propinnal vagy védett acetilénnel, így például trimetil-szilil-acetilénnel reagáltatjuk palládium katalizátor és réz(I)só, valamint szerves bázis, így például trietil-amin jelenlétében, emelt hőmérsékleten, így például 50 °C hőmérsékleten, majd kívánt esetben a védőcsoportokat szelektíve eltávolítjuk [Robins, M. J. és Barr, P. J., Org. Chem. (1983), 48, 1854]. Palládium katalizátorként előnyösen bisz(trifenil-foszfín)-palládium-dikloridot alkalmazunk réz katalizátorként, előnyösen réz-jodidot alkalmazunk.

A találmány szerinti eljárásnál a sókat ismert módon a kapott anyavegyületből állítjuk elő oly módon, hogy azokat a megfelelő bázisokkal reagáltatjuk. Az (I) általános képletű vegyületek egyéb származékait szintén ismert módon állítjuk elő.

A találmány szerinti eljárást közelebbről a következő példákkal illusztráljuk.

1. példa

1-(5-0-Izobutiril-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

1 g (3,5 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) feloldunk 10 ml vízmentes piridilben és 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában cseppenként hozzáadagolunk 10 ml diklórmetánban oldott 0,4 ml (3,85 mmól) izobutiril-kloridot 20 perc leforgása alatt, majd a keverést 0 °C hőmérsékleten 2 órán át, majd szobahőmérsékleten még 2 órán át folytatjuk. Ekkor 0,05 ml izobutiril-kloridot adagolunk még hozzá és a keverést még egy órán át folytatjuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradék piridint 3×50 ml etanollal együtt elpárologtatjuk, amikor is fehér, habszerű anyagot nyerünk, ezt szilikagélén kromatografáljuk (8%-os metanol/CH₂Cl₂) amikor is tiszta anyagot nyerünk, amelyet éterrel elkeverve fehér, szilárd anyaggá alakítjuk.

Kitermelés: 0,744 g (60%)

Op.: 195–197 °C

Elemanalízis:

számított: C% 54,59, H% 5,682, N% 7,95%
mért: C% 54,12, H% 5,684, N% 7,786%
o(d₆DMSO) 11,55 (1H, bs, NH), 7,6 (1H, s, H-6), 6,03 (1H, d, H-1'), 5,74 (1H, d, OH-2'), 5,61 (1H, m, OH-3'), 4,4–4,15 (2H, m, H-5'), 4,1–3,85 (3H, m, H-2', H-3', H-4'), 2,6 [1H, h, (CH₃)₂CH], 1,98 (3H, s, C=CCH₃), 1,15 [3H, d, (CH₃)₂CH], 1,13 ppm [3H, d, (CH₃)₂CH]

2. példa

1-(5-0-Ciklohexil-karbonil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

0,28 g (1,1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi iratban) feloldunk 5 ml vízmentes piridilben és 0 °C hőmérsékleten száraz nitrogéngáz atmoszférában cseppenként hozzáadagolunk 5 ml vízmentes diklórmetánban oldott 0,16 ml (0,18 g, 1,7 mmól) ciklohexán-karbonsavkloridot 10 perc leforgása alatt, a kapott keveréket 0 °C hőmérsékleten 90 percen át, majd szobahőmérsékleten ugyancsak 90 percen át keverjük. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó piridint etanollal együtt távolítjuk el, amikor is olajos anyagot nyerünk. Ezt szilikagélén kromatografáljuk (8%-os metanol/CH₂Cl₂) és a kapott terméket éterrel lekeverjük, amikor is fehér, szilárd anyagot nyerünk.

Kitermelés: 0,17 g (46%)

Op.: 167–168 °C

Elemanalízis:

számított: C% 50,59, H% 5,08, N% 7,86

mért: C% 50,55, H% 5,15, N% 7,79

o(d₆DMSO) 11,55 (1H, bs, NH), 7,58 (1H, s, H-6), 6,0 (1H, d, H-1'), 5,71 (1H, d, OH-2'), 5,6 (1H, m, OH-3'), 4,4–4,15 (2H, m, H-5'), 4,05–3,85 (3H, m, H-2', H-3', H-4'), 2,45–2,7 (1H, m, CHC=O), 1,96 (3H, s, C=CCH₃), 1,9–1,1 ppm (10H, m, ciklohexil H's)

3. példa

1-(5-0-Izovaleril-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

0,28 g (1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt feloldunk 5 ml vízmentes piridinben és keverés közben 0 °C hőmérsékleten száraz nitrogéngáz atmoszférában cseppenként hozzáadagolunk 5 ml diklórmetánban oldott 0,15 ml (0,14 g, 1,7 mmól) izovaleril-kloridot 10 perc leforgása alatt, és a kapott keveréket 0 °C hőmérsékleten 90 percen át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó piridint 3×25 ml etanollal együtt távolítjuk el, amikor is olajos anyagot nyerünk, amelyet flash-kromatográfiával tisztítunk (szilikagél, 6%-os metanol/XH₂Cl₂). A terméket éterrel elkeverve fehér, szilárd anyagot nyerünk.

Kitermelés: 0,080 g (22%)

Op.: 132–133 °C

Elemanalízis:

számított: C% 55,74, H% 6,011, N% 7,65

30 mért: C% 55,90, H% 5,723, N% 7,522

o(d₆DMSO) 11,55 (1H, bs, NH), 7,61 (1H, s, H-6), 6,0 (1H, d, H-1'), 5,71 (1H, d, OH-2'), 5,62 (1H, m, OH-3'), 4,4–4,15 (2H, m, H-5'), 4,07–3,85 (3H, m, H-2', H-3', H-4'), 2,25 (2H, d, CH₂C=O), 2,15–1,9 [1H, m, (CH₃)₂CH], 1,97 (3H, s, C=CHCH₃), 0,93 ppm [6H, d, (CH₃)₂CH].

4. példa

1-(5-0-Etoxi-karbonil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

0,3 g (1,06 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) feloldunk 5 ml vízmentes piridinben, majd 0 °C hőmérsékleten száraz nitrogéngáz atmoszférában 5 perc leforgása alatt cseppenként hozzáadagolunk 0,122 ml (1,27 mmól) etil-klórhangyasavésztert. A kapott keveréket szobahőmérsékleten 5 órán át keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó piridint etanollal együtt eltávolítjuk és a maradékot kromatografáljuk (10%-os metanol/CH₂Cl₂), a kapott terméket éterrel elkeverve nyerjük a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: 0,17 g (46%)

Op.: 167–168 °C

55 Elemanalízis:

számított: C% 50,59, H% 5,08, N% 7,86

5. példa

1-(5-0-Benzoil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

0,28 g (1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) feloldunk 5 ml vízmentes piridinben és 0 °C hőmérsékleten száraz nitrogéngáz atmoszférában cseppenként 10 perc leforgása alatt hozzáadagolunk 0,14 ml (1,2 mmól) benzoil-kloridot diklór-metánban oldva. A kapott keveréket 0 °C hőmérsékleten 90 percen át, majd szobahőmérsékleten egy éjszakán át keverjük. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson elpárologtatjuk, a visszamaradó piridint etanollal távolítjuk el és a maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (6%-os metanol/CH₂Cl₂). A kapott terméket éterrel elkeverjük.

Kitermelés: 0,19 g (50%)

Op.: 210 °C

Elemanalízis:

számított: C% 59,07, H% 4,66, N% 7,25

mért: C% 59,21, H% 4,59, N% 6,98

A fentiek szerint eljárva állítottuk meg elő az 1-[5-0-(klór-benzoil)-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracilt is, op. 242–247 °C

Elemanalízis:

számított: C% 54,22, H% 4,04, N% 6,66

mért: C% 54,03, H% 4,01, N% 6,61;

M=420,5

6. példa

1-[5-0-(4-Metoxi-tritil)-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil

2 g (7,1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint), 2,79 g (9,6 mmól) 4-metoxi-tritil-kloridot és 20 g örlött 4 Å molekula szitát elkeverünk 40 ml vízmentes diklór-metánnal és 8 ml vízmentes piridinnel, és szobahőmérsékleten 48 órán át keverjük. Ezután a keveréket szűrjük, a szilárd anyagot 2×30–30 ml diklór-metánnal mossuk a szűrleteket egyesítjük és szárazra pároljuk. A maradékot oszlopkromatográfiával tisztítjuk (8%-os metanol/CH₂Cl₂), és a cím szerinti vegyületet éterrel való elkeverés után nyerjük.

Kitermelés: 2 g (51,3%)

7. példa

1-[3-0-Acetil-5-0-(4-metoxi-tritil)-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil

0,4 g (0,72 mmól), 6. példa szerint előállított terméket 5 ml vízmentes piridinben oldunk és 0 °C hőmérsékleten keverés közben hozzáadagoljuk 0,62 (0,79 mmól) acetil-kloridot, és ezen a hőmérsékleten még 30 percen át, majd szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ezután további 0,027 g (0,34 mmól) acetil-kloridot adagolunk hozzá 0 °C hőmérsékleten, és a keverést szobahőmérsékleten még 2 órán át folytatjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó piridint etanollal együtt távolítjuk el és a maradékot kromatografálással tisztítjuk (5%-os metanol/CH₂Cl₂). Két fő terméket nyerünk, amelyek közül az egyik a cím szerinti vegyület (kitermelés 0,13 g, 29%), a másik 1-[2,3-di-0-acetil-5-0-(4-metoxi-tritil)-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil (kitermelés 0,3 g 71%).

8. példa

1-(3-0-Acetil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

A 7. példa szerint nyert terméket 80%-os etanolos ecetsavban feloldjuk és 90 °C hőmérsékleten 15 percen át melegítjük, majd az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó ecetsavat etanollal együtt távolítjuk el, a maradékot éterrel elkeverjük, amikor is a kapott fehér, szilárd terméket szűrjük, éterrel mossuk és szárítjuk. Ily módon nyerjük a cím szerinti terméket.

9. példa

5-Prop-1-inil-1-(3-0-trimetil-acetil-béta-D-arabino-furanozil)-uracil

0,5 g (0,9 mmól) 6. példa szerint nyert terméket feloldunk 5 ml vízmentes piridinben és 0 °C hőmérsékleten hozzáadagolunk cseppenként 0,13 ml (1,08 mmól) pivaloil-kloridot, és a kapott terméket szobahőmérsékleten 4 órán át keverjük. Ezután további 0,08 ml (0,66 mmól) pivaloil-kloridot adagolunk 0 °C hőmérsékleten, majd 2 órán át szobahőmérsékleten keverjük, végül 70 °C hőmérsékletre melegítjük, itt 2 órán át tartjuk, végül az oldószert elpárologtatjuk. A visszamaradó piridint etanollal együttesen távolítjuk el, a nyersterméket kromatografáljuk (10%-os metanol/CH₂Cl₂). Két terméket izolálunk az éterrel való elkeverés után, amelyek közül az egyik a cím szerinti vegyület (kitermelés 0,12 g, 36%), a másik 1-[5-0-(4-metoxi-tritil)-3-0-trimetil-acetil-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil (kitermelés 0,1 g 17%).

Az 5-0-(4-metoxi-tritil)-intermediert 4 ml 80%-os ecetsav és 2 ml etanol keverékében feloldjuk, 90 °C hőmérsékleten 1 órán át melegítjük, amikor is preparatív réteg-kromatográfiás elválasztással (8%-os metanol/CH₂Cl₂) nyerjük a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában.

Kitermelés: 0,04 g (72%)

Op.: 108–9 °C

Elemanalízis:

számított: C% 55,18, H% 6,06, N% 7,56

mért: C% 55,4, H% 6,255, N% 7,125

δ(d₆DMSO) 7,81 (1H, s, H-6), 5,95 (2H, m, H-1' és OH-5'), 5,7 (1H, m, OH-2'), 4,95 (1H, m, H-3'), 4,09 (1H, m, H-2'), 3,89 (1H, m, H-4'), 3,62 (2H, m, H-5'), 1,98 (3H, s, C≡CCH₃), 1,17 ppm (9H, s, t, Bu)

10. példa

1-(3-0-Propionil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

0,5 g (0,9 mmól) 6. példa szerinti terméket feloldunk 60 ml vízmentes piridinben és keverés közben 0 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadagolunk 0,13 ml (1,08 mmól) propionil-kloridot és a keveréket szobahőmérsékleten 4 órán át, majd 70 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük, végül az oldószert elpárologtatjuk. A maradék piridint etanollal együtt elpárologtatjuk és a nyersterméket kromatografálással tisztítjuk (8%-os metanol/CH₂Cl₂). Az elválasztott terméket éterrel

elkeverve 1-[5-0-(4-metoxi-tritil)-3-0-propionil-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracilt nyerünk.

A fenti 1-[5-0-(4-metoxi-tritil)]-intermediert 4 ml 80%-os ecetsav és 2 ml etanol elegyében 90 °C hőmérsékleten 1 órán át melegítjük, amikor is kromatográfiás után (szilikagél, 8%-os metanol/CH₂Cl₂) nyerjük a cím szerinti vegyületet.

11. példa

1-(5-0-Metoxi-acetil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

0,28 g (1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) feloldunk 5 ml vízmentes piritidinben és 0 °C hőmérsékleten száraz nitrogéngáz atmoszférában cseppenként hozzáadagolunk 5 ml vízmentes diklór-metánban oldott 0,13 g (0,11 ml, 1,2 mmól) metoxi-acetil-kloridot 10 perc leforgása alatt, és a kapott keveréket 0 °C hőmérsékleten 2 órán át keverjük. A keverést szobahőmérsékleten még 3 órán át folytatjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó piridint 3×25–25 ml etanollal együtt elpárologtatjuk, a visszamaradó olajos anyagot szilikagélén kromatografáljuk (8%-os metanol/CH₂Cl₂), a megfelelő frakciókat egyesítjük, szárazra pároljuk, éterrel elkeverjük, amikor is kromatográfiás tisztasággal fehér, szilárd anyag formájában nyerjük a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: 0,144 g (41%)

Op.: 176–178 °C

Elemanalízis:

számított: C% 50,85, H% 5,085, N% 7,91

mért: C% 50,72, H% 5,164, N% 7,91

12. példa

1-(5-0-Butiril-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil 0,3 hidrát

0,29 g (1,03 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) feloldunk 5 ml vízmentes piritidinben és 0 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadagolunk 0,13 ml (1,2 mmól) butiril-kloridot 5 ml diklór-metánban oldva 10 perc leforgása alatt, majd a kapott keveréket 0 °C hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. A keverést még szobahőmérsékleten 2 órán át folytatjuk, majd az oldószert elpárologtatjuk csökkentett nyomáson, a maradék piridint 3×20 ml etanollal együtt távolítjuk el és a visszamaradó anyagot szilikagélén kromatografáljuk (8%-os metanol/CH₂Cl₂). A megfelelő frakciókat egyesítjük, szárazra pároljuk, és a maradékot éterrel elkeverve nyerjük a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában, a kapott anyag a vékonyrétegen 1 foltot ad.

Kitermelés: 0,113 g (32%)

Op.: 152–155 °C

Elemanalízis:

számított: C% 53,72, H% 5,764, N% 7,83

mért: C% 53,93, H% 5,62, N% 7,534

δ(d₆DMSO) 11,56 (1H, bs, NH), 7,63 (1H, s, H-6),

6,04 (1H, d, H-1'), 5,7 (1H, d, OH-2'), 5,62 (1H,

m, OH-3'), 4,43–4,17 (2H, m, H-5'), 4,1–3,87 (3H, m, H-2', H-3', H-4'), 2,35 (2H, t, CH₂ C=O), 1,99 (3H, s, C≡CCCH₃), 1,6 (2H, sex, CH₃CH₂), 0,9 ppm (3H, t, CH₃CH₂)

13. példa

1-(5-0-terc-Butil-acetil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

0,28 g (1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) feloldunk 5 ml vízmentes piritidinben és 0 °C hőmérsékleten hozzáadagolunk 0,17 ml (1,2 mmól) terc-butil-acetil-kloridot 5 ml diklór-metánban cseppenként 10 perc leforgása alatt. A kapott keveréket hűtőszekrényben 2 napon át állni hagyjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó piridint 3×25–25 ml etanollal együtt párologtatjuk el. A visszamaradó olajos anyagot szilikagélén kromatografáljuk (6%-os metanol/CH₂Cl₂) a megfelelő frakciókat egyesítjük, szárazra pároljuk és a maradékot éter/petrol-éter eleggyel elkeverve nyerjük a cím szerinti terméket fehér, szilárd anyag formájában.

Kitermelés: 0,209 g (55%)

Op.: 185–188 °C

Elemanalízis:

számított: C% 56,84, H% 6,316, N% 7,37

mért: C% 56,62, H% 6,332, N% 7,201

14. példa

1-(5-0-Fenoxi-acetil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

0,28 g (1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) feloldunk 5 ml vízmentes piritidinben és 0 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadagolunk 0,17 ml (1,2 mmól) fenoxi-acetil-kloridot 5 ml diklór-metánban oldva 10 perc leforgása alatt, és a kapott keveréket 2 napon át hűtőszekrényben tartjuk. Ezután további 0,05 ml fenoxi-acetil-kloridot adagolunk hozzá és a keveréket szobahőmérsékleten 1 éjszakán át keverjük. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó piridint 3×25–25 ml etanollal együtt párologtatjuk el, és a maradékot szilikagélén kromatografáljuk (8%-os metanol/CH₂Cl₂), amikor is enyhén szennyezett terméket nyerünk, amelyet etanoltól átkristályosítva nyerjük a cím szerint vegyületet tiszta, fehér, kristályos anyag formájában.

Kitermelés: 0,142 g (34%)

Op.: 180–183 °C

Elemanalízis:

számított: C% 57,69, H% 4,808, N% 6,73

mért: C% 57,57, H% 4,824, N% 6,673

15. példa

1-[5-0-(2-Etil-butiril)-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil

0,28 g (1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) feloldunk 5 ml vízmentes piri-

dinben és 0 °C hőmérsékleten nitrogéngáz atmoszférában cseppenként hozzáadagolunk 0,17 ml (1,27 mmól) 2-etil-butil-kloridot 5 ml vízmentes diklór-metánban oldva 10 perc leforgása alatt, és a keveréket 0 °C hőmérsékleten 3 órán át keverjük. Ezután további 0,05 ml 2-etil-butil-kloridot adagolunk és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. A keveréket ezután betöményítjük, a visszamaradó anyagot kromatografáljuk (10%-os metanol/CH₂Cl₂), a megfelelő frakciókat egyesítjük, szárazra pároljuk és kétszer etanolból átkristályosítjuk. Kitermelés: 0,09 g (27%)

Op.: 177–178 °C

Elemanalízis:

számított: C% 49,41, H% 4,706, N% 8,23
mért: C% 49,18 H% 4,477, N% 8,007

δ(d₆DMSO) 11,55 (1H, bs, NH), 7,62 (1H, s, H-6), 6,02 (1H, d, H-1'), 5,75 (1H, m, OH-2'), 5,63 (1H, m, OH-3'), 4,43–4,12 (2H, m, H-5'), 4,1–3,85 (3H, m, H-2', H-3', H-4'), 2,38–2,2 [1H, m, (CH₃CH₂)₂CH], 1,97 (3H, s, C≡CCH₃), 1,66–1,4 [4H, m, (CH₃CH₂)₂C], 0,95–0,79 ppm [6H, m, (CH₃CH₂)₂CH]

16. példa

1-(5-0-Metoxi-karbonil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

0,28 g (1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) feloldunk 5 ml vízmentes piridinben és 0 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadagolunk 0,09 ml (1,2 mmól) metil-klórhangyasav-észtert 5 ml vízmentes diklór-metánban oldva 15 perc alatt, majd a keveréket szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Ekkor további 0,01 ml nátrium-klórhangyasav-észtert adagolunk és a keverést szobahőmérsékleten 2 órán át folytatjuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a visszamaradó piridint 3x25–25 ml etanollal együtt elpárologtatjuk és a visszamaradó gumyszerű anyagot flash-kromatográfiával tisztítjuk (10%-os metanol/CH₂Cl₂). A megfelelő frakciókat egyesítjük, szárazra pároljuk, és etanolból átkristályosítva nyerjük a cím szerinti vegyületet.

Kitermelés: 0,09 g (27%)

Op.: 177–178 °C

Elemanalízis

számított: C% 49,41, H% 4,706, N% 8,23
mért: C% 49,18, H% 4,477, N% 8,007

17. példa

1-(5-0-Fenil-acetil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

0,28 g (1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt feloldunk 5 ml vízmentes piridinben és cseppenként 10 perc leforgása alatt hozzáadagolunk 0,16 ml (1,1 mmól) fenil-acetil-kloridot 5 ml vízmentes diklór-metánban oldva, és a kapott keveréket 0 °C hőmérsékleten 4,5 órán át keverjük. Ekkor további 0,05 ml fenil-acetil-kloridot adagolunk és a keverést 0 °C hőmérsékleten még 4 órán át folytatjuk. Ezután az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a vissza-

maradó piridint 3x25–25 ml etanollal együtt párologtatjuk el, amikor is sárga, habszerű anyagot nyerünk, amelyet szilikagélén kromatografálunk (6%-os metanol/CH₂Cl₂). A megfelelő frakciókat egyesítjük, szárazra pároljuk és a kapott szürkés-fehér anyagot etanolból átkristályosítva nyerjük a cím szerinti vegyületet fehér, kristályos anyag formájában.

Kitermelés: 0,113 g (28%)

Op.: 200–202 °C

10 Elemanalízis:

számított: C% 60,00, H% 5,00, N% 7,00
mért: C% 60,00, H% 5,026, N% 6,878

18. példa

15 *1-[5-0-(2-Furoil)-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil*

0,3 g (1,06 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt feloldunk 5 ml vízmentes piridinben és 0 °C hőmérsékleten cseppenként hozzáadagolunk 10 perc leforgása alatt 0,13 ml (1,28 mmól) 2-furoil-kloridot 5 ml vízmentes diklór-metánban oldva, és a kapott keveréket 0 °C hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Az oldószert ezután csökkentett nyomáson eltávolítjuk, a maradék piridint még 3x25–25 ml etanollal együtt elpárologtatjuk és a visszamaradó olajos anyagot szilikagélén kromatografáljuk (6%-os metanol/CH₂Cl₂). A megfelelő frakciókat egyesítjük, szárazra pároljuk és a maradékot etanolból átkristályosítva nyerjük a cím szerinti vegyületet fehér, kristályos anyag formájában, amely a vékonyrétegen 1 foltot ad.

20 Kihozatal: 0,175 g (44%)

Op.: 212–215 °C

Elemanalízis:

35 számított: C% 54,25, H% 4,255, N% 7,45
mért: C% 54,44, H% 4,265, N% 7,267

19. példa

40 *1-(5-0-1-Alanil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil*

N-fluorenil-metoxi-karbonil-L-alanin diklór-metános oldatához 0 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszférában cseppenként keverés közben vízmentes diklór-metánban oldott diciklohexil-karbo-diimidet adagolunk és 0 °C hőmérsékleten 5 percen át, majd szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük. A keverékhez 4-(N,N-dimetil)-amino-piridint és 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) adagolunk vízmentes N,N-dimetil-formamidban oldva, és a kapott keveréket 1 órán át keverjük. Ezután a keveréket szárazra pároljuk, a maradékhoz diklór-metánt adagolunk és a kapott szilárd anyagot leszűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, a visszamaradó anyagot kromatografáljuk (metanol/kloroform=1/24) amikor is Fmoc-csoporttal védett észtert kapunk.

60 A fenti terméket 20%-os vízmentes piperidin/dimetil-formamid eleggyel elkeverjük és szobahőmérsékleten 5 percen át keverjük, majd nagyvákuumban szárazra pároljuk, a maradékot éterrel mossuk, amikor is a

cím szerinti vegyületet nyerjük fehér, szilárd anyag formájában.

20. példa

1-[5-O-(N-Fluorenil-metoxi-karbonil-L-valil)-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil

1 g (3,54 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint), 1,32 g (3,89 mmól) N-fluorenil-metoxi-karbonil-L-valint és 0,046 g (0,38 mmól) N,N-dimetil-amino-piridint feloldunk 30 ml vízmentes dimetil-formamidban és 0 °C hőmérsékleten lassan hozzáadagolunk 0,97 g (4,67 mmól) N,N'-diciklohexil-karbo-diimidet 10 ml dimetil-formamidban 15 perc alatt. Miután az adagolást befejeztük, a keverést még 5 °C hőmérsékleten 1,5 órán át folytatjuk, majd 5 ml 50%-os vizes metanolt adunk hozzá és a kapott keveréket szűrjük. A szűrleteket nagyvákuumban betöményítjük, enyhe melegítés mellett, majd a maradékot szilikagélén kromatografáljuk (10%-os metanol/CH₂Cl₂) amikor is nyers cím szerinti vegyületet nyerünk, amelyet aceton/toluol elegyből átkristályosítunk.

Kihozatal: 0,196 g (9%)

Op.: 232 °C

Mikroanalízis:

számított: C% 63,71, H% 5,47, N% 6,96

mért: C% 64,2, H% 5,50, N% 6,92

5-Prop-1-inil-1-(5-O-L-valil-béta-arabino-furanozil)-uracil

0,17 g (0,28 mmól) 1. példa szerinti terméket feloldunk 2 ml 20%-os piperidin-vízmentes dimetil-formamid oldatban és 5 percen át szobahőmérsékleten keverjük, majd minimális melegítés mellett nagyvákuumban gyorsan betöményítjük. A visszamaradó fehér anyagot 4x10–10 ml éterrel extraháljuk, amikor is a cím szerinti vegyületet nyerjük.

Kihozatal: 0,095 g (89%)

Op.: 161–152 °C

Mikroanalízis:

számított: C% 52,51, H% 6,18, N% 10,81

mért: C% 52,65, H% 6,19, N% 10,67

21. példa

1-(5-O-1-Izoleucinil-béta-D-arabino-furanozil)-5-propionil-uracil

N-fluorenil-metoxi-karbonil-L-izoleucint feloldunk vízmentes diklór-metánban és keverés közben 0 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszférában cseppenként hozzáadunk vízmentes diklór-metánban oldott diciklohexil-karbo-diimidet és a keveréket 0 °C hőmérsékleten 5 percen át, majd szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük. Ezután 4-(N,N-dimetil)-amino-piridint és 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) adagolunk hozzá vízmentes N,N-dimetil-formamidban oldva és 1 órán át keverjük, majd szárazra pároljuk, diklór-metánnal elkeverjük és a kapott fehér, szilárd anyagot leszűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot kromatografáljuk

(4%-os metanol/CH₂Cl₂) amikor is Fmoc-védett észtert nyerünk.

A fenti terméket 20%-os vízmentes piperidin/dimetil-formamid eleggyel elkeverjük, szobahőmérsékleten 5 percen át keverjük, majd nagyvákuumban betöményítjük és a visszamaradó anyagot éterrel átmoszuk. Ily módon nyerjük a cím szerinti vegyületet fehér, szilárd anyag formájában.

22. példa

1-5-O-[3-(N,N-Dietil-karbamoil)-propionil-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil

N,N-dietil-borostyánkősav-amidot feloldunk vízmentes diklór-metánban és keverés közben 0 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszférában cseppenként hozzáadagolunk vízmentes diklór-metánban oldott diciklohexil-karbo-diimidet és 0 °C hőmérsékleten 5 percen át, majd szobahőmérsékleten 15 percen át keverjük. Ezután 4-(N,N-dimetil)-amino-piridint és 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) adagolunk hozzá vízmentes N,N-dimetil-formamidban és 1 órán át keverjük. Ezután a reakciókeveréket szárazra pároljuk, a maradékot diklór-metánnal elkeverjük és a kapott fehér, szilárd anyagot leszűrjük. A szűrletet szárazra pároljuk, a maradékot kromatografáljuk (4%-os metanol/CH₂Cl₂) amikor is a cím szerinti vegyületet nyerjük.

23. példa

1-(5'-O-Acetil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

264 mg (kb. 1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt [J. Med. Chem. 26(5) 661–666 (1983)] feloldunk 2 ml vízmentes piridinben és jégfürdőn nitrogén atmoszférában keverjük, majd hozzáadagolunk cseppenként 2 ml vízmentes metilén-kloridban oldott 0,08 ml (86 mg, 1,1 mmól) acetyl-kloridot 10 perc leforgása alatt, majd a kapott keveréket 0 °C hőmérsékleten 1,5 órán át keverjük. Az oldatot ezután nagyvákuumban 40 °C hőmérsékleten szárazra pároljuk, a piridinnyomokat 3x5–5 ml etanollal együtt párologtatjuk el, a visszamaradó fehér, szilárd anyagot flash-kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, 10%-os metanol/CH₂Cl₂), a fehér, szilárd anyagot éterrel elkeverjük, szűrjük és 70 °C hőmérsékleten szárítjuk.

Kihozatal: 0,1 (34%)

Op.: 177–179 °C

Elemanalízis:

számított: C% 51,85, H% 4,97, N% 8,64

mért: C% 51,65, H% 4,72, N% 8,47

24. példa

1-(5'-O-Propionil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

264 mg (kb. 1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt [J. Med. Chem. 26(5) 661–666 (1983)] 2 ml piridinben feloldunk és 0 °C hőmérsékleten vízmentes nitrogén atmoszférában keverés közben hozzáadagolunk 2 ml vízmentes metilén-kloridban ol-

dott 0,096 ml (102 mg, 1,1 mmól) propionil-kloridot 10 perc leforgása alatt. A kapott keveréket 0 °C hőmérsékleten 1,5 órán át, majd szobahőmérsékleten további 1,5 órán át keverjük. Az oldatot ezután 40 °C hőmérsékleten nagyvákuumban szárazra pároljuk, a piridinnyomokat 3x5–5 ml etanollal együtt elpárologtatjuk, a visszamaradó fehér, szilárd anyagot flash-kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, 10%-os metanol/metilén-klorid), a kapott fehér, szilárd terméket étterrel elkeverjük, szűrjük és 70 °C hőmérsékleten nagyvákuumban szárítjuk.

Kihozatal: 0,15 g (49%)

Op.: 165–167 °C

Elemanalízis:

számított: C% 53,25, H% 5,36, N% 8,28
mért: C% 52,98, H% 5,40, N% 8,11

25. példa

1-(5'-O-Pentanoil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

264 mg (kb. 1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt [J. Med. Chem. 26(5) 661–666 (1983)] feloldunk 2 ml piridinben és 0 °C hőmérsékleten vízmentes nitrogén atmoszférában hozzáadagolunk 2 ml vízmentes metilén-kloridban oldott 0,131 ml (132,6 mg, 1,1 mmól) valeril-kloridot kb. 10 perc leforgása alatt. A keveréket ezután 0 °C hőmérsékleten 1,5 órán át, majd szobahőmérsékleten ugyancsak 1,5 órán át keverjük. A piridint ezután nagyvákuumban 40 °C hőmérsékleten eltávolítjuk, a maradékból a piridinnyomokat 3x5–5 ml étterrel együtt párologtatjuk el, a visszamaradó szilárd anyagot flash-kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, 10%-os metanol/metilén-klorid), a fehér, szilárd terméket étterrel elkeverjük, szűrjük és 70 °C hőmérsékleten nagyvákuumban szárítjuk.

Kihozatal: 0,16 g (49%)

Op.: 154–156 °C

Elemanalízis:

számított: C% 55,73, H% 6,05, N% 7,65
mért: C% 55,39, H% 6,03, N% 7,55

26. példa

1-[5'-O-(4-Anizoil)-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil

264 mg (kb. 1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt [J. Med. Chem. 26(5) 661–666 (1983)] feloldunk 2 ml vízmentes piridinben, 0 °C hőmérsékleten nitrogén atmoszférában keverés közben hozzáadagolunk 20 ml vízmentes diklór-metánban oldott 200 mg (1,2 mmól) anizoil-kloridot 5 perc leforgása alatt és 0 °C hőmérsékleten 1,5 órán át, majd szobahőmérsékleten további 1,5 órán át keverjük. A piridint ezután 40 °C hőmérsékleten nagyvákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó olajos anyagból a nyomokat 3x5–5 ml etanollal együtt párologtatjuk el, a kapott fehér, szilárd anyagot metilén-kloriddal mossuk, majd nagyvákuumban 70 °C hőmérsékleten szárítjuk.

Kihozatal: 0,095 g (26%)

Op.: 220–222 °C

Elemanalízis:

számított: C% 57,69, H% 4,84, N% 6,73
mért: C% 57,44, H% 4,85, N% 6,75

27. példa

1-(2'-O-Acetil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil

0,5 g (kb. 1,9 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt [J. Med. Chem. 26(5) 661–666 (1983)] feloldunk 5 ml dimetil-formamidban, hozzáadunk 0,54 g (7,92 mmól) imidazolt és az oldatot 0 °C hőmérsékleten keverjük. Ezután keverés közben 0,62 ml (0,62 g, 1,98 mmól) diklór-tetraizopropil-disziloxánt adunk hozzá és 3 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az oldószert ezután elpárologtatjuk, a visszamaradó olajos anyagot metilén-klorid és víz között megosztjuk, a szerves fázist vízzel mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szárazra pároljuk és a kapott fehér, habszerű szilárd anyagot kromatografáljuk (szilikagél, 4%-os metanol/CH₂Cl₂). A kapott anyagot (0,53 g, 1 mmól) 5 ml vízmentes piridinben oldjuk, és hozzáadunk 0,1 ml (1,1 mmól) ecetsavanhidridet és a kapott keveréket szobahőmérsékleten 3 órán át keverjük. Az oldószert ezután nagyvákuumban eltávolítjuk, a visszamaradó anyagból a maradékot etanollal és metilén-kloriddal együtt párologtatjuk le, majd a kapott anyagot 5 ml tetrahidrofuranban feloldjuk, hozzáadunk 0,63 g (2 mmól) tetrabutil-ammónium-fluorid-trihidrátot és szobahőmérsékleten 30 percen át keverjük. Az oldószert ezután elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (8%-os metanol/metilén-klorid).

Kihozatal: 0,2 g (51%)

Op.: 172–175 °C

Elemanalízis:

számított: C% 51,85, H% 4,94, N% 8,64
mért: C% 51,89, H% 5,09, N% 8,13

28. példa

5-Prop-1-inil-1-(2',3',5'-tri-O-izobutiril-béta-D-arabino-furanozil)-uracil

0,31 g (kb. 1,1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt [J. Med. Chem. 26(5) 661–666 (1983)] feloldunk 5 ml vízmentes piridinben és hozzáadagolunk 0,6 ml (0,57 g, 3,63 mmól) izovajsavanhidridet és szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, majd 1 éjszakán át hűtőszekrényben tartjuk. A keveréket ezután szárazra pároljuk, a visszamaradó anyagból a maradék piridint etanollal elpárologtatjuk, az anyagot kromatografáljuk (szilikagél, 2,5%-os metanol/CH₂Cl₂), majd a kapott anyagot éter/hexán eleggyel elkeverjük.

Kihozatal: 0,13 g (24%)

Op.: 112–113 °C

Elemanalízis:

számított: C% 58,54, H% 6,504, N% 5,69
mért: C% 58,80, H% 6,426, N% 5,623

29. példa

5-Prop-1-inil-1-(2',3',5'-tri-O-propionil-béta-arabino-furanozil)-uracil

0,31 g (1,1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-

prop-1-inil-uracilt [J. Med. Chem. 26(5) 661-666 (1983)] feloldunk 5 ml vízmentes piridinben és hozzáadunk 0,5 ml (0,62 g, 3,96 mmól) propionsavanhidridet és szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük. Az oldószer után elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagból a maradék piridint etanollal párologtatjuk el, majd az olajos anyagot kromatografáljuk (szilikagél, 4%-os metanol/CH₂Cl₂). A kapott terméket éter/petroléter (40:60) eleggyel elkeverjük, a kapott fehér, szilárd anyagot metilén-kloridban oldjuk, az oldatot nátrium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk, szárítjuk, majd szárazra pároljuk. A maradékot éter/hexán eleggyel elkeverjük, majd szűrővel nyerjük a cím szerint terméket fehér, szilárd anyag formájában.

Kihozatal: 0,28 g (57%)

Op.: 97-100 °C

Elemanalízis:

számított: C% 56,00, H% 5,778, N% 6,222

mért: C% 56,06, H% 5,709, N% 6,094

30. példa

5-Prop-1-inil-1-(2',3',5'-tri-0-valeril-béta-D-arabino-furanozil)-uracil

0,31 g (1,1 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracilt [J. Med. Chem. 26(5) 661-666 (1983)] feloldunk 5 ml vízmentes piridinben és 0 °C hőmérsékleten keverés közben hozzáadagolunk 0,43 ml (3,63 mmól, 0,44 g) valeril-kloridot és szobahőmérsékleten 6 órán át keverjük, majd egy éjszakán át hűtőszekrényben tartjuk. A keveréket ezután jégre öntjük, a vizes oldatot 3x25-25 ml metilén-kloriddal extraháljuk, a szerves fázisokat nátrium-szulfáton szárítjuk, majd betöményítjük. A visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (3%-os metanol/CH₂Cl₂), amikor is a cím szerinti anyagot olajos anyag formájában nyerjük.

Kihozatal: 0,08 g (14%)

31. példa

5-Prop-1-inil-1-(2',3',5'-tri-0-acetil-béta-D-arabino-furanozil)-uracil

1 g (kb. 2,7 mmól) 1-(béta-D-arabino-furanozil)-5-jód-uracilt (előállítás a 272065 számú európai közzétételi irat szerint) feloldunk 10 ml vízmentes piridinben, majd hozzáadagolunk 0,84 ml (8,9 mmól) ecetsavanhidridet és szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. Ekkor további 0,2 ml ecetsavat adunk hozzá, 1 órán át keverjük, majd az oldószer után elpárologtatjuk és a maradékból a piridinnyomokat etanollal együtt párologtatjuk el. A visszamaradó anyagot etanollal elkeverjük, a keveréket szűrjük, majd szárítjuk. A kapott szuszpenziót (1,16 g, 2,3 mmól) 35 mg CuI-vel, 35 mg (Ph₃P)₂PdCl₂-vel 95 ml vízmentes trietil-aminban száraz nitrogéngáz atmoszférában 15 percen át keverjük, majd propingázt buborékolatunk rajta keresztül 15 percen át, és a keveréket 50 °C hőmérsékleten vízmentes nitrogén atmoszférában keverjük. Az oldószer után elpárologtatjuk, a maradékot 50 ml metilén-kloridban oldjuk 2%-os EDTA-oldattal (2x25 ml), majd vízzel (25 ml) mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd szárazra pároljuk. A mara-

dékot forrón 5 ml metilén-kloridban oldjuk, hozzáadunk 30 ml etanolt és a keveréket állás közben kikristályosítjuk. A kapott szilárd anyagot szűrjük, etanollal mossuk, majd etanolból kikristályosítva nyerjük az analitikailag tiszta, cím szerinti vegyületet.

Kihozatal: 0,38 g (37%)

Op.: 150-151 °C

Elemanalízis:

számított: C% 52,94, H% 4,902, N% 6,863

10 mért: C% 52,86, H% 4,827, N% 6,784

Gyógyszerkészítmények előállítása

A példa

Oftalmikus oldat

15	Hatóanyag	0,5 g
	NaCl, analitikai tisztaságú	0,9 g
	Tiomerzál	0,001 g
	Tisztított víz	100 ml-ig
	pH	7,5-ig

20

B példa

Tablettakészítmény

A következő A, B és C összetételeknek megfelelő keverékeket nedvesen granuláltuk a povidon oldattal, majd hozzáadtuk a magnézium-sztearátot és sajtoltuk.

A készítmény

	mg/tabletta	mg/tabletta
(a) Hatóanyag	250	250
(b) Laktóz	210	26
30 (c) Povidon B.P.	15	9
(d) Nátrium-keményítő-glikolát	20	12
(e) Magnézium-sztearát	5	3
	<u>500</u>	<u>300</u>

35

B készítmény

	mg/tabletta	mg/tabletta
(a) Hatóanyag	250	250
(b) Laktóz	150	-
40 (c) Avicel PH 101	60	26
(d) Povidon B.P.	15	9
(e) Nátrium-keményítő-glikolát	20	12
(f) Magnézium-sztearát	5	3
45	<u>500</u>	<u>300</u>

C készítmény

	mg/tabletta
Hatóanyag	100
Laktóz	200
50 Keményítő	50
Povidon	5
Magnézium-sztearát	4
	<u>359</u>

A következő D és E összetételeknek megfelelő anyagok elkeverés után közvetlen sajtolásra alkalmas típusú anyagok.

D készítmény

	mg/tabletta
Hatóanyag	250
60 Előgélesített keményítő	400

E készítmény

	mg/tabletta	
Hatóanyag	250	
Laktóz	150	
Avicel	100	5
	<u>500</u>	

F készítmény (Szabályozott felszabadulású készítmény)

A következőkben felsorolt összetételű anyagokat elkevertük, nedvesen granuláltuk a povidon oldattal, majd hozzáadtuk a magnézium-sztearátot és sajtoltuk.

	mg/tabletta	
(a) Hatóanyag	500	
(b) Hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel K4M Premium)	112	15
(c) Laktóz B.P.	53	
(d) Povidon B.P.C.	28	
(e) Magnézium-sztearát	7	
	<u>700</u>	

A hatóanyag felszabadulása 6–8 órán belül megy végbe, és teljesen 12 óra múlva fejeződik be.

*C példa**Kapszulakészítmények előállítása**A összetétel*

A kapszulakészítményeket az előző D összetételnek megfelelő komponensekből készítjük oly módon, hogy a keveréket kétrészes kemény zselatin kapszulába töltjük. A következőkben felsorolt B összetételt hasonlóképpen formulázuk.

B összetétel

	mg/kapszula	
(a) Hatóanyag	250	
(b) Laktóz B.P.	143	
(c) Nátrium-keményítő-glikolát	25	35
(d) Magnézium-sztearát	2	
	<u>420</u>	

C összetétel

	mg/kapszula	
(a) Hatóanyag	250	40
(b) Macrogol 4000 BP	350	
	<u>600</u>	

A fenti készítményt úgy állítjuk elő, hogy a Macrogol 4000 BP-t megolvasztjuk, az olvadékban a hatóanyagot diszpergáljuk és kétrészes kemény zselatin kapszulába töltjük.

D összetétel

	mg/kapszula	
Hatóanyag	250	50
Lecitin	100	
Arachis olaj	100	
	<u>450</u>	

A kapszulákat oly módon állítjuk elő, hogy a hatóanyagot a lecitinben és az arachis olajban diszpergáljuk, kétrészes lágy elasztikus zselatin kapszulákba töltjük.

E készítmény (Szabályozott felszabadulású kapszula)

A következő összetételnek megfelelő szabályozott felszabadulású készítményt úgy állítjuk elő, hogy az

(a), (b) és (c) összetevőket elkeverjük, majd extrudáljuk, a kapott formatesteket szárítjuk, a szárított pelletteket (d) felszabadulást szabályozó membránnal vonjuk be, majd kétszeres kemény zselatin kapszulába töltjük.

	mg/kapszula
(a) Hatóanyag	250
(b) Mikrokristályos cellulóz	125
(c) Laktóz BP	125
(d) Etil-cellulóz	<u>13</u>
	<u>513</u>

*D Példa**Injekciőkészítmények előállítása*

Hatóanyag	
Steril, nem lázkeltező foszfát-puffer (pH 7,0)	0,0200 g
	10 ml-ig
A hatóanyagot 35–40 °C hőmérsékleten a foszfát-puffer túlnyomó részében feloldjuk, majd a térfogatot kiegészítjük, steril, mikropórusú szűrőn steril 10 ml-es üvegtöltőbe töltjük (1. típusú), majd sterilen lezárjuk.	

*E példa**Intramuszkuláris injekciőkészítmény*

Hatóanyag	mg
Benzil-alkohol	0,20
Glycofurol 75	0,10
	1,45
Injekciós minőségű víz	3,00 ml-ig
A hatóanyagot a glycofurolban feloldjuk, a benzil-alkoholt ezután hozzáadjuk, elkeverjük, majd vízzel 3 ml-re kiegészítjük. A kapott keveréket ezután steril mikropórusú szűrőn szűrjük, és steril 3 ml-es üvegtöltőbe töltjük (1. típusú).	

*F példa**Szirup szuszpenziókészítmény*

Hatóanyag	mg
Szorbit-oldat	0,2400
Glicerín	1,5000
Diszpergálható cellulóz	2,0000
Nátrium-benzoát	0,0750
Ízanyag, őszibarack 17.42.3169	0,0050
Tisztított víz	0,0125 ml
	5,0000 ml-ig

A nátrium-benzoátot kis mennyiségű tisztított vízben feloldjuk, majd hozzáadjuk a szorbit-oldatot. A hatóanyagot ezután a kapott oldatban szuszpendáljuk, a glicerint a sűrítőanyagban (diszpergálható cellulóz) diszpergáljuk, majd két kapott diszperziót elkeverjük, és tisztított vízzel a kívánt térfogatra kiegészítjük.

*H példa**Kúp készítmény*

Hatóanyag	mg, kúp
Kemény víz, BP (Witepsol H15-Dynamit Nobel)	250
	1770
	<u>2020</u>

A hatóanyag szemcsemérete legalább 90%-ban 63 µm átmérőjű vagy annál kisebb.

A Witepsol H15 egyötödét gőzfűtésű edényben maximum 45 °C hőmérsékleten felolvasztjuk, a hatóanya-

got 200 mikron lyukbőségű szitán átszítva az olvadékhoz adagoljuk keverés közben, és addig keverjük, amíg egyenletes eloszlású diszperziót kapunk. A hőmérsékletet 45 °C értéken tartva a visszamaradó Witepsol H15-öt a szuszpenzióhoz adagoljuk és homogén keverékké alakítjuk. Ezután a kapott szuszpenziót 250 µm lyukbőségű rozsdamentes acélból készült szitán átengedjük állandó keverés közben, és hagyjuk 40 °C hőmérsékletre lehűlni. A 38–40 °C hőmérsékleten kapott 2,02 g mennyiségű adagokat alkalmas műanyag formákba töltjük és szobahőmérsékletre hűtjük.

H példa

Pesszáriumkészítmény

	mg/pezs- szárium
Hatóanyag 63 µm	250
Vízmentes dextróz	380
Burgonya-keményítő	363
Magnézium-sztearát	7
	1000

A fenti összetevőket elkeverjük és a kapott keverékből sajtolással alakítjuk ki a pesszáriumkészítményt.

I. példa

Krémkészítmény

	Krém
Hatóanyag	5.00 g
Glicerín	2.00 g
Cetosztearil-alkohol	6.75 g
Nátrium-lauril-szulfát	0.75 g
Fehér, lágy paraffin	12.50 g
Folyékony paraffin	5.00 g
Klór-krezol	0.10 g
Tisztított víz	100.00 g-ig

A hatóanyagot a tisztított víz és glicerín keverékében feloldjuk, felmelegítjük 70 °C hőmérsékletre, majd a fennmaradó anyagot külön 70 °C hőmérsékletre felmelegítjük, és a két részt összekeverjük és emulgeáljuk. Lehűtés után a kapott keveréket a megfelelő tubusokba töltjük.

Biológiai vizsgálatok

Vírusellenes hatás és toxicitás vizsgálata

Varicella zoster vírus (VZV) vizsgáltunk MRC5 egyrétegű sejteken (humán embrionális tüdő) többlyukú tálcákon. A vegyületek aktivitását a vérlemezkesökkentő vizsgálat alapján határoztuk meg, amely során az egyrétegű sejteket VZV-szuszenzióval fertőztük, majd különböző, de ismert koncentrációjú vizsgálandó vegyületet adagoltunk hozzájuk. A vérlemezkeszámtól minden koncentrációnál a kontrollhoz viszonyítva százaléklában határoztuk meg, és felvettük a dózis-függő görbét, amelyből az 50%-os gátlásnak megfelelő koncentrációt határoztuk meg (IC₅₀).

A humán cytomegalovírus (HCMV) elleni hatást MRC5 sejteken vagy Detroit 532 sejteken (humán fityma fibroblast) vizsgáltuk a fentiekhez hasonló módon agaróz borítóréteg felhasználásával, amelybe adagoltuk a különböző koncentrációknak megfelelő hatóanyagokat.

Vizsgálatot végeztünk továbbá oly módon is, hogy vírustermelő sejteket (P HR 1) 14 napon át hatóanyaggal kezeltünk, majd minden sejten meghatároztuk az EBV-genom másolatokat EBV-specifikus c-RNS-DNS hibridizációval. Az Epstein-Barr vírusvizsgálatát Nomiyama és Pagano módszerével végeztük [New Biology, 233, 103–104, (1971)]. Az IC₅₀-ben kifejezett eredmény azt a koncentrációt jelenti, amely sejtenként 50%-ban gátolja az EBV-genomok számát.

A toxicitás vizsgálatát a sejt növekedésgátlásával végeztük. Vero sejtek másodlagos tenyésztését 96-lyukú mikrotiter lemezekon különböző koncentrációjú hatóanyag oldattal kezeltük és a sejtek életképességét naponta vizsgáltuk replika tenyészeteken tetrazolium festék (MTT) felvétel alapján. A sejt életképességét 50%-ban gátló koncentráció értékét 96 óra után CCID₅₀-ként adjuk meg.

Eredmények: ID₅₀ (µm) CCID₅₀
VZV 1.0 500

20. példa szerinti vegyület

Biohosszúférhetőség meghatározása

Long Evans patkányoknak gyomorszondán keresztül adagoltuk a vizsgálandó vegyületeket 50 mg/kg mennyiségben, majd 24 és 48 óra elteltével összegyűjtöttük a vizeletet és abból fordított fázisú kromatográfiával határoztuk meg a jelenlévő hatóanyag mennyiségét és a dózis %-ában az anyavegyületben kifejezve adtuk meg.

Vegyület	Vizeletben kimutatható vegyület a dózis %-ban
1	40,35
12	51,18
20	35,90

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyszeriatilag elfogadható sóik előállítására – a képletben

R¹ jelentése hidroxil-, 1–6 szénatomos alkoxycsoporttal szubsztituált tritilcsoport, glicil-észter-, izoleucil-észter-, leucil-észter-, valil-észter- vagy karbonsav-észter-csoport, amely észtercsoport nem-karbonil része lehet egyenes vagy elágazó láncú, 1–6 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil-, furil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos alkoxi-alkil-, 1–6 szénatomos karboxi-alkil-, karbamoi-1–6 szénatomos alkil-, fenil-1–6 szénatomos alkil-, fenoxi-1–6 szénatomos alkil-, 6 vagy 10 szénatomos arilcsoport, amely 6 szénatomos arilcsoport adott esetben 1–6 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

R² jelentése hidroxilcsoport vagy karbonsav-észtercsoport, amely észtercsoport nem-karbonil része lehet 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos karboxi-alkil- vagy fenilcsoport, amely fenilcsoport adott esetben 1–6 szénatomos alkoxycsoporttal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

R^3 jelentése hidroxil-, 1–6 szénatomos alkanoil-oxi- vagy benzoilcsoport, amely utóbbi adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet, feltéve, hogy

1. R^1 , R^2 és R^3 közül legalább egy észtercsoportot jelent, vagy

2. R^1 , R^2 és R^3 egyidejűleg nem jelentenek acetiloxi-csoportot, vagy

3. R^1 , R^2 és R^3 egyidejűleg nem jelentenek 4-anizoil-csoportot, vagy

4. ha R^2 és R^3 jelentése hidroxilcsoport, R^1 jelentése $(CH_3)_2CO_2$ -csoporttól eltérő – azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R_a jelentése hidroxilcsoport vagy hidroxil védőcsoport – egy, az észtercsoportnak a cukorrész 2,3- és/vagy 5-helyzetbe való bevitelére alkalmas vegyülettel reagáltatjuk, vagy

b) egy (IV) általános képletű vegyületet – a képletben Z jelentése lehasadócsoporthoz és R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti – egy a megfelelő propinilcsoport bevitelére alkalmas vegyülettel reagáltatunk, majd

kívánt esetben a fentiekkel egyidőben vagy azokat követően valamely következő műveletet végezzük el tetszés szerinti sorrendben:

i) eltávolítjuk az adott esetben jelenlévő védőcsoportokat,

ii) amennyiben (I) általános képletű vegyületet nyertünk, azt gyógyászatiilag elfogadható sójává alakítjuk, vagy ha gyógyászatiilag elfogadható só nyertünk, azt valamely más sóvá, vagy (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Elsőbbsége: 1989. június 8.

2. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására – a képletben

R^1 jelentése hidroxil-, 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal szubsztituált tritilcsoport, glicil-észter-, izoleucil-észter-, leucil-észter-, valil-észter- vagy karbonsav-észter-csoport, amely észtercsoport nem-karbonil része lehet egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkil-, 3–7 szénatomos cikloalkil-, furil-, 1–6 szénatomos alkoxi-, 1–6 szénatomos karboxi-alkil-, karbamoil-1–6 szénatomos alkil-, fenil-1–6 szénatomos alkil-, fenoxi-1–6 szénatomos alkil-, 6 vagy 10 szénatomos arilcsoport, amely 6 szénatomos arilcsoport adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal, vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

R^2 jelentése hidroxilcsoport vagy karbonsav-észtercsoport, amely észtercsoport nem-karbonil része lehet 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos karboxi-alkil- vagy fenilcsoport, amely fenilcsoport adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

R^3 jelentése hidroxilcsoport,

azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R_a jelentése hidroxilcsoport vagy hidroxil védőcsoport – egy, az észtercsoportnak a cukorrész 2,3-

és/vagy 5-helyzetbe való bevitelére alkalmas vegyülettel reagáltatjuk,

majd kívánt esetben a fentiekkel egyidőben vagy azokat követően valamely következő műveletet végezzük el tetszés szerinti sorrendben:

i) eltávolítjuk az adott esetben jelen lévő védőcsoportokat,

ii) amennyiben (I) általános képletű vegyületet nyertünk, azt gyógyászatiilag elfogadható sójává alakítjuk, vagy ha gyógyászatiilag elfogadható só nyertünk, azt valamely más sóvá vagy (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Elsőbbsége: 1989. február 21.

3. Eljárás (I) általános képletű vegyületek, valamint gyógyászatiilag elfogadható sóik előállítására – a képletben

R^1 jelentése hidroxil- vagy karbonsav-észter-csoport, amely észtercsoport nem-karbonil része lehet egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos alkoxi-alkil-, 1–6 szénatomos karboxi-alkil-, fenil-1–6 szénatomos alkil-, fenoxi-1–6 szénatomos alkil-, 6 vagy 10 szénatomos arilcsoport, amely 6 szénatomos arilcsoport adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

R^2 jelentése hidroxilcsoport vagy karbonsav-észtercsoport, amely észtercsoportok nem-karbonil része lehet 1–6 szénatomos alkil-, 1–6 szénatomos karboxi-alkil- vagy fenilcsoport, amely fenilcsoport adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

R^3 jelentése 1–6 szénatomos alkanoil-oxi- vagy benzoilcsoport, amely utóbbi adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal vagy halogénatommal szubsztituálva lehet,

feltéve, hogy R^1 , R^2 és R^3 közül legalább egy észtercsoportot jelent,

azzal jellemezve, hogy

egy (II) általános képletű vegyületet – a képletben R_a jelentése hidroxilcsoport vagy hidroxil védőcsoport – egy, az észtercsoportnak a cukorrész 2,3- és/vagy 5-helyzetbe való bevitelére alkalmas vegyülettel reagáltatjuk, majd

kívánt esetben a fentiekkel egyidőben vagy azokat követően valamely következő műveletet végezzük el tetszés szerinti sorrendben:

i) eltávolítjuk az adott esetben jelenlévő védőcsoportokat,

ii) amennyiben (I) általános képletű vegyületet nyertünk, azt gyógyászatiilag elfogadható sójává alakítjuk, vagy ha gyógyászatiilag elfogadható só nyertünk, azt valamely más sóvá vagy (I) általános képletű vegyületté alakítjuk.

Elsőbbsége: 1988. június 9.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése hidroxilcsoport, azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagot alkalmazzuk.

Elsőbbsége: 1989. június 8.

5. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános

képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^2 és R^3 jelentése hidroxilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagot alkalmazzuk.

Elsőbbsége: 1988. június 9.

6. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése karbonsav-észter-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

Elsőbbsége: 1989. június 8.

7. A 3. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése karbonsav-észter-csoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

Elsőbbsége: 1988. június 9.

8. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben a karbonsav-észter-csoport nem-karbonil része egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

Elsőbbsége: 1989. június 8.

9. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyben a karbonsav-észter-csoport nem-karbonil része egyenes vagy elágazó láncú 1–6 szénatomos alkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

Elsőbbsége: 1988. június 9.

10. A 7. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében a karbonsav-észter-csoport nem-karbonil része 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

Elsőbbsége: 1989. június 8.

11. A 6. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében a karbonsav-észter-csoport nem-karbonil része 3–7 szénatomos cikloalkilcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

Elsőbbsége: 1988. június 9.

12. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése aminosavcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagot alkalmazzuk.

Elsőbbsége: 1989. június 8.

13. A 2. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R^1 jelentése aminosavcsoport, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagot alkalmazzuk.

Elsőbbsége: 1989. február 21.

14. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját – a képletben R^1 , R^2 , R^3 jelentése az 1. igénypont szerinti – gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal összekeverjük és adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

Elsőbbsége: 1989. június 8.

15. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját – a képletben R^1 , R^2 , R^3 jelentése a 2. igénypont szerinti – gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal összekeverjük és adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

Elsőbbsége: 1989. február 21.

16. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely a 3. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag elfogadható sóját – a képletben R^1 , R^2 , R^3 jelentése a 3. igénypont szerinti – gyógyszerészetiileg elfogadható hordozóanyaggal és/vagy egyéb segédanyaggal összekeverjük és adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

Elsőbbsége: 1988. június 9.

17. Az 1. igénypont szerinti eljárás valamely következő vegyület előállítására:

- 30 1. 1-(5-0-izobutiril-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil;
2. 1-(5-0-ciklohexil-karbonil-béta-D-arabino-furanozil)-prop-1-inil-uracil;
3. 1-(5-0-(3-metil-butiril)-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil;
- 35 4. 1-(5-0-etoxi-karbonil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil;
5. 1-(3-0-trimetil-acetil-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil;
- 40 6. 1-(5-0-butiril-béta-D-arabino-furanozil)-5-prop-1-inil-uracil;
7. 1-[5-0-(2-etil-butiril)-béta-D-arabino-furanozil]-5-prop-1-inil-uracil;
8. 5-prop-1-inil-(5-0-L-valil-béta-D-arabino-furanozil)-uracil;
- 45

azzal jellemezve, hogy a megfelelő kiindulási anyagot alkalmazzuk.

Elsőbbsége: 1989. június 8.

