



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244679

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 13 10 83
(21) PV 7530-83
(32) (31) (33) Právo přednosti od 14 10 82
(434393, 434384, 434394, 434395)
Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 04 88

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 473/32//
A 61 K 31/52

(72) Autor vynálezu

SCHAEFFER HOWARD JOHN, RALEIGH; KRENITSKY THOMAS ANTHONY,
CHAPEL HILL; BEAUCHAMP LILIA MARIE, RALEIGH, NORTH KAROLINA,
(Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu

THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, LONDÝN (Velká Británie)

(54) Způsob výroby protivirové účinné sloučeniny

1

Tento vynález se týká protivirové účinných derivátů purinu obsahujících acyklický řetězec v poloze 9.

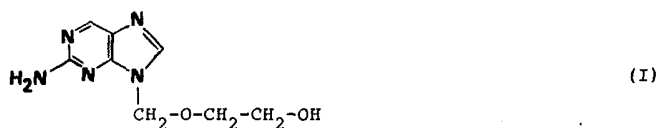
Britský patent č. 1 523 865 popisuje řadu derivátů purinu obsahujících v poloze 9 acyklický postranní řetězec. Bylo zjištěno, že tyto deriváty purinu mají protivirovou účinnost proti různým třídám DNK virů, zvláště proti herpes virům, jako je herpes simplex.

Mezi těmito deriváty byl zjištěn zvláště dobrý účinek proti herpes virům, jako je herpes simplex, u 9-(2-hydroxyetoxymetyl)guaninu (obecně označováno jako acyklovir). Avšak zatímco acyklovir byl shledán jako zvláště účinný proti virům při lokálním nebo parenterálním podávání, je pouze prostředně absorbován při orálním podávání při odpovídacích hladinách léku v plasmě. Je jasné, že při léčení vnitřních poruch orálním podáváním léku, je žádoucí, aby lék dobře absorbován z gastrointestinálního traktu a dosahoval vysokých hodnot obsahu v plasmě.

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že derivát purinu, charakterizovaný přítomností atomu vodíku v poloze 6 purinového jádra, tedy především 6-deoxyacyklovir, tj. 2-amino-9-(2-hydroxyetoxymetyl)purin, tedy 6-hydrogenovaný analog acykloviru, může být snadno převeden in vivo účinkem enzymů molybdo-flavo-proteinového typu (zvláště xanthinoxidázou/dehydrogenázou nebo aldehydoxidázou) na odpovídající deriváty 6-hydroxypurinu s protivirovým účinkem. Kromě toho pokusy na kryších ukázaly, že orální podávání takového 6-hydrogenovaného derivátu má za následek účinnou absorpci a gastrointestinálního traktu a vysoké hladiny odpovídající 6-hydroxysloučeniny v plasmě, přičemž je tato sloučenina vytvářena enzymatickou přeměnou 6-hydrogenové sloučeniny.

Rovněž například 6-deoxyacyklovir je mnohem více rozpustný ve vodě než acyklovir, přičemž 6-deoxyacyklovir vykazuje rozpustnost 50 mg/ml, zatímco acyklovir 1,23 mg/ml při 25 °C. Tato zlepšená rozpustnost ve vodě umožňuje použití 6-deoxyacykloviru ve větším počtu vodných farmaceutických prostředků, které vyžadují určitou rozpustnost účinné látky.

Výše uvedený derivát 6-hydrogenpurinu vyjadřuje vzorec I



a jeho fyziologicky snášenlivé soli.

Soli sloučeniny vzorce I, které se obvykle mohou používat k terapeutickým účelům, zahrnují fyziologicky snášenlivé soli organických kyselin, jako je kyselina mléčná, kyselina octová, kyselina jablečná nebo kyselina p-toluensulfonová a fyziologicky snášenlivé soli minerálních kyselin, jako je kyselina chlorovodíková nebo kyselina sírová.

Zjištění, že 6-hydrogenpurin se může snadno převést na svůj odpovídající 6-hydroxy-analog je překvapivé, neboť v předchozích studiích s xanthinoxidázou z kravského mléka /Hilette a kol, Biochem. Pharmacol., 16, 1 747 až 1 755 (1967); T. A. Krenitsky a kol., Arch. Biophys., 150, 585 až 599 (1972)/, bylo doloženo, že 9-substituce zeslabuje nebo značně zmenšuje rychlost, kterou se oxidují různé puriny. Z hlediska těchto pozorování bylo překvapivé zjištění, že tento enzym rychleji oxidoval například 6-deoxyacyklovir, 9-substituovaný derivát 2-aminopurinu, než 9-nesubstituovaný purin, jak bylo shledáno při enzymatických studiích.

Vysoká hodnota absorpce sloučeniny vzorce I z gastrointestinálního traktu je zvláště výhodná při orální aplikaci této sloučeniny, například při léčení chorob způsobených různými DNK viry, jako jsou infekce herpesu, například herpes simplex, varicella nebo zoster, cytomegalovirus, stejně jako chorob způsobené hepatidou B, nebo Epstein-Barrovým virem. Sloučenina vzorce I se může také použít pro léčení nebo profylaxi papilloma nebo infekcí viru bradavic. Kromě jejího použití v humánní medicíně může být sloučenina vzorce I podávána zvířatům, například savcům, při léčení nebo profylaxi virových chorob.

Vynález se dále týká sloučeniny vzorce I a jejích fyziologicky snášenlivých solí pro použití při léčení nebo profylaxi virových onemocnění u živočichů, například savců, jako je člověk.

Vynález se rovněž týká způsobu léčení nebo profylaxe virových chorob u živočichů, například savců, jako člověka, který spočívá v podávání protivirové účinného množství sloučeniny vzorce I nebo její fyziologicky snášenlivé soli.

Sloučeniny vzorce I a její fyziologicky snášenlivé soli (dále budou sloučeniny této skupiny označovány jako účinné látky) mohou být podávány jakýmkoli způsobem, vhodným pro daný způsob léčení, mezi které se zahrnuje orální, rektální, nasální, lokální (včetně bukalního a sublinguálního), vaginálního a parenterálního (včetně subkutánního, intramuskulárního, intravenózního, intradermálního, intratekálního a epidurálního) způsobu. Je zřejmé, že vhodný způsob se bude řídit například stavem příjemce.

Množství požadované účinné látky závisí u každého ze shora uvedených způsobů použití a indikací na mnoha faktorech, včetně bolestivosti ošetřovaného stavu a jednotlivém příjemci a nakonec závisí zcela na rozhodnutí ošetřujícího lékaře nebo veterináře. Obecně však pro každé z těchto použití a indikací je účinná dávka v rozmezí od 0,1 do 250 mg na kilogram tělesné hmotnosti příjemce za den, výhodně v rozmezí od 1 do 100 mg na kilogram tělesné hmotnosti za den a zvláště v rozmezí od 5 do 20 mg na kilogram tělesné hmotnosti za den.

Optimální dávka je asi 10 mg na kilogram tělesné hmotnosti za den. (Pokud nebude uvedeno jinak, jsou všechny hmotnosti účinné látky přepočteny na sloučeninu vzorce I jako takovou: pro soli této sloučeniny se hodnoty proporcionálně zvětší). Požadovaná dávka se výhodně podá ve dvou, třech, čtyřech nebo více dílčích dávkách, podávaných ve vhodných intervalech během dne. Tyto dílčí dávky mohou být podávány v podobě dávkových jednotek, například obsahujících 10 až 1 000 mg, výhodně 20 až 500 mg a nejlépe 100 až 400 mg účinné látky v jedné dávkovací jednotce.

I když je možno podávat účinnou látku samotnou, je lepší jí podávat ve formě farmaceutických prostředků. Prostředky jak pro veterinární, tak humánní použití podle vynálezu obsahují alespoň jednu účinnou složku, společně s jedním nebo více vhodnými nosiči účinné složky a podle potřeb dalšími terapeutickými přísadami. Nosič nebo nosiče musí být "snášitelné" ve smyslu snášlivosti s ostatními přísadami prostředku a nesmí být škodlivé pro příjemce.

Prostředky zahrnují formy vhodné pro orální, rektální, nasální, lokální (včetně subkutánního, intramuskulárního a intravenózního, intradermálního, intratekálního a epidurálního) podání. Prostředky mohou být výhodně přítomny v jednotkových dávkách a mohou se připravovat metodami dobře známými v oboru farmacie. Takové metody zahrnují stupeň míšení účinné látky s nosičem, který obsahuje jednu nebo více doplňkových přísad. Obecně se prostředky vyrábějí homogenním dokonalým smísením účinné látky s kapalnými nosiči nebo jemně rozmělněnými pevnými nosiči a případným vytvarováním produktu.

Prostředky podle vynálezu, vhodné pro orální podávání, mohou být ve formě dávkových jednotek, například kapslí, oplatek se speciálním uzávěrem nebo tablet, z nichž každé obsahuje stanovené množství účinné látky, jako prášek nebo granule, jako roztok nebo suspenze ve vodné nebo nevodné kapalině, nebo jako emulze oleje ve vodě nebo vody v oleji. Účinná složka může být rovněž přítomna ve formě velké měkké pilulky, lektvaru nebo pasty.

Tablety se mohou připravovat lisováním nebo odléváním, podle potřeby společně s jedním nebo více doplňkovými přísadami. Lisované tablety se mohou ve vhodném zařízení stlačovat z účinné látky ve volně tekoucí formě, jako z prášku nebo granulí, popřípadě smíšené s pojivem, mazadlem, inertním ředidlem, ochranným prostředkem a povrchově aktivním nebo dispergační látkou. Odlévané tablety mohou být připraveny ve vhodném zařízení odléváním směsi práškové sloučeniny zvlhčené inertním kapalným ředidlem. Tablety mohou být výhodně opatřeny povlakem nebo rýhou a sestaveny tak, aby bylo zajištěno pomalé nebo regulované uvolňování účinné látky.

Při infekci očí nebo jiných vnějších tkání, například úst nebo kůže, se prostředky aplikují výhodně jako lokální masti nebo krémy, které obsahují účinnou přísadu v množství například 0,075 až 20 % hmotnostních, výhodně 0,2 až 15 % hmotnostních a nejlépe 0,5 až 10 % hmotnostních. Při použití masti se účinné látky mohou použít buď s parafinovým základem, nebo s vodou mísitelným masťovým základem. Alternativně se mohou účinné látky formulovat do krému s krémovým základem na bázi oleje ve vodě.

V případě potřeby může vodná fáze krémového základu obsahovat například 30 % hmotnostních vícemocného alkoholu, to znamená alkoholu se dvěma nebo více hydroxyskupinami, jako je propylenglykol, 1,3-butadiol, mannitol, sorbitol, glycerol a polyetylglykol a jejich směsi. Lokální prostředky mohou v případě potřeby obsahovat sloučeninu, která usnadňuje absorpci nebo pronikání účinné látky do kůže nebo jiné zasažené oblasti. Příkladem takových kožních penetračních prostředků je dimetylsulfoxid a jeho analogy.

Olejová fáze emulzí podle vynálezu může být tvořena známými přísadami a může se vyrábět známým způsobem. I když může tato fáze obsahovat pouhý emulgátor (jinak označovaný jako emulgent), je výhodné, aby obsahovala směs alespoň jednoho emulgátoru s tukem nebo olejem nebo jak tukem, tak olejem. Výhodně se použije hydrofilního emulgátoru společně s lipofilním emulgátorem, který působí jako stabilizátor.

Je také výhodné, aby tato fáze obsahovala jak olej, tak tuk. Emulgátor nebo emulgátory se stabilizátorem nebo stabilizátory nebo bez stabilizátorů vytvářejí takzvaný emulgační vosk. Tento vosk vytváří společně s olejem a/nebo tukem takzvaný emulgační masťový základ, který tvoří olejovou disperzní fázi krémových prostředků.

Emulgátory a emulzní stabilizátory, vhodné pro použití ve směsích podle vynálezu, zahrnují Tween 60, Span 80, cetostearylalkohol, myristylalkohol, glycerylmonostearát a laurylsíran sodný.

Volba vhodných olejů nebo tuků pro prostředky se řídí požadovanými kosmetickými vlastnostmi, neboť rozpustnost účinné sloučeniny ve většině olejů, připadajících v úvahu pro použití ve farmaceutických prostředcích, je velmi nízká. Krém by měl být výhodně nemastný a bez skvrn a měl by být omyvatelný, s vhodnou konzistencí bránící unikání z tub nebo jiných obalů. Je možno použít přímé nebo rozvětvené mono- nebo dialkylestery, jako je diisoadipát, isocetylsteárat, propylenglykoldiester kokosové mastné kyseliny, isopropylmyristát, decyloleát, isopropylpalmitát, butylsteárat, 2-etylhexylpalmitát nebo směs rozvětvených esterů, které je známá jako Crodamol CAP. Výhodné jsou tři posledně uvedené estery. Tyto látky mohou být použity samotné nebo ve směsi v závislosti na požadovaných vlastnostech produktu. Alternativně mohou být použity lipidy o vysoké teplotě tání, jakož i bílý měkký parafin a/nebo kapalný parafin nebo jiné minerální oleje.

Prostředky vhodné pro lokální podávání do oka zahrnují rovněž oční kapky, ve kterých je účinná látka rozpuštěna nebo suspendována ve vhodném nosiči, zvláště ve vodném rozpouštědle pro účinnou látku. Takové prostředky obsahují výhodně účinnou látku v koncentraci 0,5 až 20 % hmotnostních, výhodně 0,5 až 10 % hmotnostních a zvláště asi 1,5 % hmotnostních.

Prostředky vhodné pro lokální podávání do úst zahrnují pokroutky s obsahem účinné látky v chuťové bázi, obvykle sacharózu a akácií nebo tragan. Pastilky obsahují účinnou látku v inertním základě, jako je želatina nebo glycerin nebo sacharóza a akácie. Ústní vody obsahují účinnou látku ve vhodném kapalném nosiči.

Prostředky k rentálnímu podávání mohou být ve formě čípků s vhodným základem, obsahujícím například kokosové máslo nebo salicylát.

Prostředky vhodné pro nasální podávání, ve kterých je nosič ve formě pevné látky, zahrnují hrubé prášky s velikostí částic například v rozmezí 20 až 500 mikrometrů, které se aplikují šňupáním, to znamená rychlou inhalací nosním kanálem ze zásobníku prášku, přidržovaného v blízkosti nosu. Vhodné prostředky, ve kterých je nosičem kapalina, pro podávání například v podobě nosního spreje nebo nosních kapek zahrnují vodné nebo olejové roztoky účinné látky.

Prostředky vhodné pro vaginální podávání mohou být ve formě pesarů, tamponů, krémů, želé, past, pěn nebo sprejů, obsahujících kromě účinné látky nosiče, které jsou v oboru známé jako vhodné.

Prostředky účelné pro parenterální podávání zahrnují vodné a nevodné sterilní injekční roztoky, které mohou obsahovat antioxidační činidla, pufrý, bakteriostatika a solutanty, zlepšující isotonickou příbuznost prostředku s krví příjemce, a vodné a nevodné sterilní suspenze, které mohou obsahovat suspenzační prostředky a zahušťovadla.

Prostředky mohou být uchovány v jednorázových nebo více dávkových zásobnících, např. zatavených ampulích a fiolách, přičemž se mohou skladovat v lyofilizovaném stavu, a bezprostředně před použitím se připraví pouhým přidáním sterilního kapalného nosiče, např. vody pro injekce. Extemporánní injekční roztoky a suspenze se mohou připravovat za sterilních prášků, granulí a tablet výše popsaného druhu. Vhodné prostředky ve formě jednotkové dávky obsahují denní dávku účinné látky nebo jednotkovou denní dílčí dávku účinné látky, jak bylo uvedeno výše, nebo vhodný jejich podíl.

Je třeba rozumět, že kromě složek jednotlivě uvedených výše, prostředky podle vynálezu mohou obsahovat jiné přísady běžné v oboru s ohledem na typ příslušného prostředku. Například prostředek vhodný pro orální podání může obsahovat ochucovadla.

Vynález se dále týká veterinárních prostředků, které obsahují alespoň jednu účinnou látku, uvedenou v předchozím popisu, společně s vhodným veterinárním nosičem.

Veterinární nosiče jsou látky vhodné pro účely podávání prostředků a mohou být ve formě pevných, kapalných nebo plyných materiálů, které jsou jinak inertní nebo snášlivé z veterinárního hlediska a mísitelné s účinnou látkou. Veterinární prostředky mohou být podávány orálně, parenterálně nebo jiným vhodným způsobem.

Pro orální podávání mohou být prostředky v podobě tablet, granulí, smáčecího roztoku, oplatky se speciálním uzávěrem, kapsle nebo krmného doplňku. Granule se mohou připravovat známými postupy granulací za mokra, přelísáváním nebo sekáním. Zvířatům mohou být podávány v inertním kapalném vehikulu ve formě smáčecího roztoku nebo suspenze s vodným nebo olejovým základem. Výhodně se použijí doplňkové složky, jako je dispergační látka. Takové prostředky obsahují výhodně 15 až 85 % hmotnostních účinné látky.

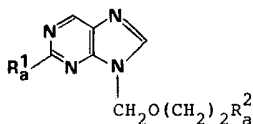
Pasta může být připravena suspendováním účinné látky v kapalném ředidle. Zhutňovací nebo zahušťovací prostředek se může použít společně se zvlhčovacím prostředkem nebo smáčedlem, pokud je kapalným ředidlem voda. Při přípravě emulzní pasty je vhodné použít jednoho nebo více povrchově aktivních prostředků. Účinná látka v těchto pastových prostředcích může tvořit 25 až 80 % hmotnostních.

V krmných doplňcích je účinná látka přítomna obecně ve větších množstvích vzhledem k vedlejším složkám a tyto krmné doplňky se mohou podávat přímo nebo po smíchání nebo zředění. Příklady doplňkových složek pro takové prostředky jsou například pevné, orálně aplikovatelné nosiče, jako je kukuřičná mouka, sojová mouka, pšeničná krmná mouka, sojová drť, jedlé zeleninové materiály a fermentační zbytky. Účinná látka je obvykle obsažena v jedné nebo více doplňkových složkách a důkladně a rovnoměrně dispergována drcením, bubnovým mísením nebo promísením v běžném zařízení. Pro přidávání do krmiv jsou vhodné prostředky, které obsahují 1 až 90 % hmotnostních účinné látky.

Pro léčení infekcí herpes viru u koní může být vhodná orální nebo parenterální dávka 0,1 až 250 mg na kilogram tělesné hmotnosti za den, výhodně od 2 do 100 mg na kilogram a den. Tato dávka může být rozdělena do dílčích dávek podávaných v pravidelných intervalech během dne a opakovaná po dobu 14 dnů nebo do odeznění infekce. U virových infekcí jiných zvířat závisí dávka na velikosti zvířete a jeho metabolismu. Prostředky mohou být podávány ve formě dávkových jednotek, jako jsou tablety, několikrát denně, přičemž je obsah účinné přísady 10 až 1 000 mg na dávkovou jednotku.

Sloučeniny vzorce I a jejich fyziologicky snášlivé soli mohou být připraveny postupy pospanými pro výrobu sloučenin obdobné struktury, např. způsobem popsáním v britském patentu č. 1 523 865.

Předmětem vynálezu je způsob výroby sloučenin vzorce I a jejich fyziologicky snášlivých solí, který spočívá v tom, že se odstraní chránicí skupiny ze sloučeniny obecného vzorce II



(II),

kde

R_a^1 značí aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu a
 R_a^2 značí hydroxyskupinu nebo chráněnou hydroxyskupinu,

s podmínkou, že alespoň jedna ze substituentů R_a^1 a R_a^2 značí chráněnou skupinu,

za vzniku sloučeniny vzorce I nebo její fyziologicky snášitelné soli nebo esteru, a podle potřeby se provede jedna nebo několik následujících přeměn v libovolném pořadí:

I) pokud je výsledným produktem báze, převede se tato báze na fyziologicky snášitelnou adiční sůl s kyselinou,

II) pokud je výsledným produktem adiční sůl s kyselinou, převede se tato sůl na základní bázi,

III) když je výsledným produktem ester sloučeniny vzorce I, převede se uvedený ester na základní sloučeninu vzorce I nebo její fyziologicky snášitelnou sůl.

U výše uvedeného postupu se mohou chránicí skupiny zvolit podle potřeby například ze souboru zahrnujícího acylové skupiny, jako jsou alkanoylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například acetyl nebo pivaloyl, nebo aroylové skupiny, například benzoyl, aryl-metylové skupiny, například benzyl, nebo trialkylsilylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v každém alkylu, například triemtylsilyl.

Arylmetylové chránicí skupiny se mohou odstranit například hydrogenolýzou, například hydrogenací v přítomnosti Raneyova niklu nebo paladiového katalyzátoru nebo pomocí sodíku v kapalném amoniaku. Acylové chránicí skupiny se mohou odstranit například hydrolýzou za použití například aminu, jako je metylamin nebo triethylamin, výhodně ve vodném prostředí. Trialkylsilylové chránicí skupiny se mohou odstranit například solvolýzou, například alkoholickým nebo vodným amoniakem, nebo alkoholýzou.

Výchozí sloučeniny, použité při výše uvedeném postupu se mohou připravovat běžným postupem, například podle způsobu popsaného ve výše zmíněném britském patentu č. 1 523 865.

Následující příklady slouží k ilustraci tohoto vynálezu.

P ř í k l a d 1

Způsob výroby 2-amino-9-(2-hydroxyetoxymetyl)-9H-purinu

Směs 2,48 g (7,13 mol) 2-amino-6-chlor-9-(2-benzoyloxyetoxymetyl)purinu, 250 ml absolutního etanolu, 1,9 ml triethylaminu a 0,6 g 5 % palladia na aktivním uhlí se třepe v atmosféře vodíku při počátečním tlaku 34 kPa při teplotě místnosti po dobu 20 hodin. Směs se přefiltruje, přidá se 0,265 g čerstvého palladiového katalyzátoru a 1,9 ml triethylaminu a směs se třepe v atmosféře vodíku dalších 16 hodin. Etanolvý roztok, po filtraci přes vrstvu Celitu se odpaří ve vakuu a výsledná bílá pevná látka se extrahuje několikrát vroucím benzenem.

Benzenové extrakty se odpaří, smíchají s 20 ml 40% vodného metylaminu a 20 ml metanolu a ponechají odpařit v otevřené baňce na parní lázni do sucha. Výsledná směs se rozetře s éterem k odstranění N-methylbenzamidu a potom rekrystaluje ze 100% etanolu, aby se získal 2-amino-9-(2-hydroxyetoxymetyl)-9H-purin, jako analyticky čisté bílé granule o teplotě tání 186 až 187,5 °C.

P ř í k l a d 2

a) Způsob výroby 2-acetamido-9-acetyl-6-merkapt-9H-purinu

Směs 54,0 g thioguaninu, 250 ml anhydridu kyseliny octové a 2,0 g kyseliny p-toluen-sulfonové se zahřívá pod zpětným chladičem přes noc. Reakční směs se ochladí a získaný pevný podíl odfiltruje a důkladně promyje acetonem. Získá se 62,3 g 2-acetamido-9-acetyl-6-merkapt-9H-purinu ve formě hnědé pevné látky. NMR spektrum souhlasí s předpokládanou strukturou.

b) Způsob výroby 2-acetamido-9-(2-acetoxyetoxymetyl)-6-merkapt-9H-purinu

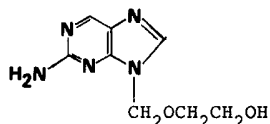
Ke směsi 30,0 g 2-acetamido-9-acetyl-6-merkapt-9H-purinu a 2,0 g kyseliny p-toluen-sulfonové ve 150 ml toluenu se po kapkách přidává po dobu 4 hodin za teploty 90 až 95 °C 40,0 g 2-oxa-1,4-butandiol-diacetátu. Po 10 hodinách se reakční směs ochladí a výsledný pevný podíl odstraní filtrací a promyje acetonem. Potom se provede rekrystalizace ze směsi diethylformamidu a acetonitrilu v poměru 1:1 a odbarvení pomocí aktivního uhlí, čímž se získá 25,6 g 2-acetamido-9-(2-acetoxyetoxymetyl)-6-merkapt-9H-purinu, jako žlutý pevný produkt o teplotě tání 205 až 206 °C.

c) Způsob výroby 2-amino-9-(2-hydroxyetoxymetyl)-9H-purinu

0,50 g (1,53 mmol) 2-acetamido-9-(2-acetoxyetoxymetyl)-6-merkapt-9H-purinu, 2 g čerstvě připraveného W-2 Raneyova niklu a 25 ml 58% hydroxidu amonného se zahřívá pod zpětným chladičem 2 hodiny. Katalyzátor se odfiltruje a filtrát odpaří na 5 ml. Poté se přidá 20 ml acetonu a výsledná sraženina se filtruje a vysuší za vzniku 0,21 g (65 %) bílé pevné látky o teplotě tání 188 až 189 °C. Produkt je totožný s autentickým vzorkem podle chromatografie na tenké vrstvě a NMR analýzy.

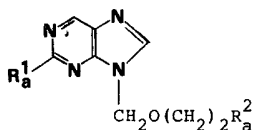
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby protivirové účinné sloučeniny vzorce I



(I),

a jeho fyziologicky snášenlivých solí, vyznačující se tím, že se odstraní chránicí skupina ze sloučeniny obecného vzorce II



(II),

kde

R_a^1 značí aminoskupinu nebo chráněnou aminoskupinu a

R_a^2 značí hydroxyskupinu nebo chráněnou hydroxyskupinu,

s podmínkou, že alespoň jeden ze substituentů R_a^1 a R_a^2 značí chráněnou skupinu,

za vzniku sloučeniny vzorce I nebo její fyziologicky snášenlivé soli nebo estery, a podle potřeby se provede jedna nebo několik následujících přeměn v libovolném pořadí:

I) pokud je výsledným produktem báze, převede se tato báze na fyziologicky snášenlivou adiční sůl s kyselinou,

II) pokud je výsledným produktem adiční sůl s kyselinou, převede se tato sůl na základní bázi,

III) když je výsledným produktem ester sloučeniny vzorce I, převede se uvedený ester na základní sloučeninu vzorce I nebo její fyziologicky snášenlivou sůl.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se odstranění acylové chránicí skupiny provede hydrolýzou.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se odstranění arylmetylové chránicí skupiny provede hydrogenolýzou.

4. Způsob podle bodu 1 vyznačený tím, že se odstranění trialkylsilylové chránicí skupiny provede solvolýzou nebo alkoholýzou.