

(19) Országkód:

HU



MAGYAR  
KÖZTÁRSASÁG  
ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

201090 B

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

C 07 H 19/06  
A 61 K 31/70

(22) Bejelentés napja: 1988.10.07. (21) 5191/88

(30) Bejelentés elsőbbsége:  
(107.221) 1987.10.09. US

(40) Közzététel napja: 1989.03.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma  
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.09.28.

(72) Feltalálók:

PARTRIDGE John Joseph,  
Chapel Hill, Észak Carolina,  
TAM Steve, West Caldwell, N.J., (US)

(73) Szabadalmas:

F. Hoffmann-La Roche et CO.  
Aktiengesellschaft,  
Bázel, (CH)

## (54) ELJÁRÁS DIDEOXICITIDIN-SZÁRMAZÉKOK ÉS AZOKAT HATÓANYAGKÉNT TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű vegyületek (mely képletben a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kötést jelent,

B jelentése OH vagy OC/O/R,  
C jelentése NHC/O/R<sup>1</sup> vagy N=CH-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,

R és R<sup>1</sup> jelentése egymástól függetlenül 1-6 vagy 14-18 szénatomos alkil- vagy fenilcsoport,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

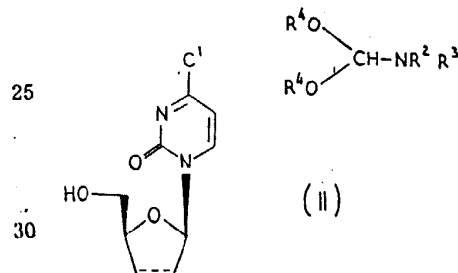
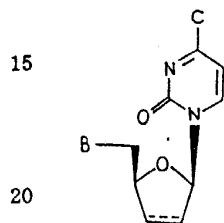
kivéve az N-propanoil-2',3'-dideoxi-citidin, N-pivaloil-2',3'-dideoxi-citidin, N-propanoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-propionát és N-pivaloil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-pivalát) előállítására, oly módon, hogy

a) (II) általános képletű vegyületet (ahol C' jelentése NH<sub>2</sub> vagy N=CH-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>) egy (R<sup>4</sup>CO)<sub>2</sub>O általános képletű savanhidriddel vagy R<sup>4</sup>COX általános képletű savhalogéniddel (ahol X halogénatom) reagáltatunk, vagy

b) C' helyén NH<sub>2</sub> csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (ahol R<sup>4</sup> jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport)

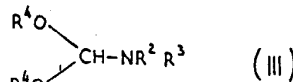
és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületben a szaggatott vonal helyén levő kötést hidrogénezük és/vagy B helyén levő észtercsoportot vagy C helyén levő acilamido- vagy Schiff-bázis-csoportot szelektíven hidrolizálunk.

Az (I) általános képletű új vegyületek retrovirus - különösen HIV - ellen hatásosak.



25

30



A leírás terjedelme: 12 oldal, 1 rajz, 8 ábra

HU 201090 B

Találmányunk új dideoxicitidin-származékok és azokat tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására vonatkozik.

Ezek a vegyületek az ismert nukleozid származékoknál nagyobb stabilitást és lipofilitást mutatnak és a vér-agy gátba hatékonyabban hatolnak be.

A találmányunk szerinti eljárással előállítható új vegyületeket retrovirus fertőzések - különösen AIDS (HIV) - megelőzésére vagy kezelésére alkalmazhatjuk oly módon, hogy a betegnek a vírust inaktiváló mennyiségben valamely találmányunk szerint előállított vegyületet adunk be.

Találmányunk tárgya közelebbről eljárás az (I) általános képletű új vegyületek (mely képletben

a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kötést jelent,

B jelentése OH vagy OC/O/R,  
C jelentése NHC/O/R<sup>1</sup> vagy N=CH-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,

R és R<sup>1</sup> jelentése egymástól függetlenül 1-6 vagy 14-18 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport,

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport,

kivéve az N-propanoil-2',3'-dideoxi-citidin, N-pivaloil-2',3'-dideoxi-citidin, N-propanoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-propionát és N-pivaloil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-pivalát) előállítására.

Előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben a szaggatott vonallal jelölt kötés nincs jelen. Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben B jelentése OC/O/R csoport és R metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-pentadecil- vagy n-heptadecil-csoportot képvisel.

Előnyösek továbbá azok az (I) általános képletű vegyületek, amelyekben C jelentése NHC/O/R<sup>1</sup> és R<sup>1</sup> metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-pentadecil-, n-heptadecil- vagy fenil-csoportot képvisel.

Különösen előnyös tulajdonságokkal rendelkeznek a B helyén OH csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek pl. az N-butanoil-2',3'-dideoxi-citidin.

A találmányunk tárgyát képező eljárás szerint az (I) általános képletű dideoxi-citidin-analógokat (mely képletben a szubsztituensek jelentése a fent megadott) oly módon állíthatjuk elő, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kötést jelent és C' jelentése NH<sub>2</sub> vagy N=CH-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>) valamely (R'CO)<sub>2</sub>O általános képletű savanhidriddel vagy R'COX általános képletű savhalogéniddel (mely képletben R' jelentése a fent megadott és X halogénatomot képvisel) reagáltatunk, vagy

b) valamely, C' helyén NH<sub>2</sub> csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet

valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben R<sup>4</sup> jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport és R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése a fent megadott) és kivánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületben a szaggatott vonal helyén levő kötést hidrogénezük és/vagy egy kapott (I) általános képletű vegyületben B helyén levő észtercsoportot vagy C helyén levő acilamido- vagy Schiff-bázis-csoportot szelektíven hidrolizálunk.

Az a) eljárásnál (R'CO)<sub>2</sub>O általános képletű anhidridként pl. benzoesavanhidridet; és alkánkarbonsavanhidrideket pl. ecetsavanhidridet, propionsavanhidridet, 2-metil-propionsavanhidridet, palmitinsavanhidridet és sztearinsavanhidridet alkalmazhatunk. Az R'COX általános képletű savhalogénidek közül pl. az alábbiakat említjük meg: aromás savhalogénidek (pl. benzoil-klorid); és az alkanoil-halogénidek (pl. acetyl-klorid). A (II) általános képletű vegyületet előnyösen valamely (R'CO)<sub>2</sub>O általános képletű anhidriddel hozzuk reakcióba. A (II) általános képletű vegyület és (R'CO)<sub>2</sub>O általános képletű anhidrid vagy R'COX általános képletű savhalogénid reakcióját a kivánt esetben kondenzálószer (pl. szerves bázisok, mint pl. piridin, dimetil-amino-piridin vagy trimetil-amin) jelenlétében végezhetjük el. A reakciót kivánt esetben szerves oldószer (pl. dimetil-formamid) jelenlétében hajthatjuk végre vagy a bázis (pl. piridin) töltheti be az oldószer szerepét.

C' helyén NH<sub>2</sub> csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületek felhasználása esetén B helyén -OC(O)R<sup>1</sup> csoportot és C helyén -NH(CO)R<sup>1</sup> csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk, azaz az acilezés az 5'-hidroxil-csoporton és az aminocsoporton egyaránt lejátszódik. Amennyiben az acilezést alkoholos oldószerben (pl. etanolban) végezzük el, csak az aminocsoport acileződik és B helyén hidroxilcsoportot és C helyén -NH(CO)R<sup>1</sup> csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet kapunk.

B helyén -O(CO)R<sup>1</sup> csoportot és C helyén aminocsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket a B helyén -O(CO)R csoportot és C helyén -N=CH-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek hidrolízisével állíthatunk elő. Utóbbi vegyületek előállítása oly módon történhet, hogy 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint vagy 2',3'-dideoxi-citidint [azaz C' helyén aminocsoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet] valamely (III) általános képletű vegyülettel (pl. N,N-dimetil-formamid-dimetil-acetállal) reagáltatunk, majd az OH csoportot acilezzük.

A szaggatott vonal helyén további kötést tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket önmagukban ismert módszerekkel - pl. nemesfém-katalizátor jelenlétében végzett katalitikus hidrogénezéssel - a megfelelő, a

szagatott vonal helyén további kötést nem tartalmazó (I) általános képletű vegyületté alakíthatjuk.

Egy 5'-hidroxizsztat, N-amid-vegyületet ammóniás-vizes-metanollal vagy metanolos-vizes-trietilamminnal kezelve az 5'-hidroxizsztat-származék és az N-amid-származék hozzávetőlegesen ekvivalens mennyiségét nyerjük.

5

Az (I) általános képletű vegyületek - mint már említettük - az ismert nukleotid származékoknál nagyobb stabilitást és lipofilicitást mutatnak. Az I. táblázatban az (I) általános képletű vegyületek néhány képviselőjének mért megoszlási hányadosát közöljük; az eredmények a vegyületek lipofilicitását igazolják.

### I. táblázat

n-oktanol és foszfát puffer (pH 7,4)\* közötti látszólagos megoszlási hányados

Tesztvegyület	Megoszlási hányados
N-acetil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetát	0,39
N-acetil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetát	0,62
N-acetil-2',3'-dideoxi-citidin	0,22
2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetát	0,14
N-propanoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-propanoát	6,8
N-propanoil-2',3'-dideoxi-citidin	0,83
N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidin-5'-(2-metil-propanoát)	58,0
N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidin	2,38
N-butanoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-butanoát	70,0
N-butanoil-2',3'-dideoxi-citidin	2,67
N-palmitoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-palmitoát	>1000
N-benzoil-2',3'-dideoxi-citidin	15,0
2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin	0,03
2',3'-dideoxi-citidin	0,05

\* A n-oktanol és pH 7,4 értékű vizes foszfát puffer (emberi vér pH-ja) közötti látszólagos megoszlási hányadost Hansch és tsai klasszikus módszere szerint [Chem. Rev. 71, 525 (1971)] határozzuk meg.

Az (I) általános képletű vegyületek metanol/víz elegyben vagy emberi vér plazmában mutatott stabilitását az alábbiak szerint határozzuk meg:

Az alábbi vegyületek humán plazmában mutatott stabilitását mérjük:

Tesztvegyület	Sorszám
N-propanoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-propanoát	1a
N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidin-5'-(2-metil-propanoát)	1b
N-butanoil-2',3'-dideoxi-5'-butanoát	1c
N-propanoil-2',3'-dideoxi-citidin	2a
N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidin	2b
N-butanoil-2',3'-dideoxi-citidin	2c
2',3'-dideoxi-citidin	4

Először a minták vizsgálatához szükséges HPLC körülményeket (fordított fázisú C-18 oszlopon; metanol és pH 6,8-ra beállított

0,0001 mólos nátrium-foszfát változó arányú oldószerkeletét) határozzuk meg.

Minden mintára meghatározzuk az UV max értéket valamint a csúcs-stabilitást metanol:víz elegyben. Ezután a humán plazmában mért stabilitást határozzuk meg.

A kísérletben humán plazmát alkalmazunk; a betegtől levett plazmát felhasználásig fagyaszttva tároljuk.

A kísérlet során alkalmazott HPLC-be rendezés gradiens rendszer, amely Gradient Master 1601 modellből, Constametric I szivattyúból és Constametric III szivattyúból áll. Egy LDC spektrométer III detektort és Waters Wisp autoinjektort alkalmazunk. A kezdeti kísérleti vizsgálatokat Hewlett-Packard 1040A Diode-Array detektor segítségével végezzük el. Az összes minta vizsgálatához ODS-3 RAC II, 5 $\mu$ , 15 cm, 4,00 mm ID (WHATMANN, Clifton, N.J.) oszlopot alkalmazunk. Az oldószer-rendszer metanol és 0,001 mólos nátrium-dihidrogén-foszfát (pH 6,8) alábbi arányú elegyeiből áll:

1b, 2b - 50:50;  
1a, 2a - 43:57;  
1c, 2c - 50:50.

Minden tesztvegyületet 15 ml-es kónikus kémcsőbe mérünk be és dimetil-szulfoxidban oldva 10 mg/ml töménységű törzsoldatot készítünk. A standard görbe elkészítéséhez a

mintákat oly módon készítjük el, hogy a dimetil-szulfoxidos törzsoldatot az alábbi mozgófázissal hígítjuk:

100 µg/ml koncentrációhoz: 0,04 ml törzsoldatot 4 ml-re hígítunk ( 1 oldat);

50 µg/ml koncentrációhoz: 2 ml 1. oldatot 4 ml-re hígítunk ( 2 oldat);

10 µg/ml koncentrációhoz: 0,8 ml 2 oldatot 4 ml-re hígítunk ( 3 oldat)

A kísérleti mintákat plazmával hígítjuk (0,07 ml - 7 ml), majd 0,4 ml-es részleteket visszatartunk és szűrünk (0,22 µ, Gelman), a megadott időpontokban 0, 0,5 1, 2, 4 és 24 óra).

A kromatogrammból az adatokat Nelson 3000 Data System felhasználásával gyűjtjük össze. Minden tesztvegyület kalibrációs standardjából a csúcs-magasságokat lemérjük és az ismert koncentrációk függvényében ábrázoljuk. A lineáris legkisebb négyzetek (kiegyensúlyozatlan) görbéjét kiszámítjuk és az összes minta koncentrációt ebből a görbéből visszaszámítjuk. A kapott eredményeket a II-10 -VIII. táblázatban foglaljuk össze.

15

## II. táblázat

### Stabilitás metanol/viz elegyben

Teszt- vegyület (59. példa)	Idő (nap)	% N, O-diacil (1a, 1b, 1c)	% N-acil (2a, 2b, 2c)	% O-acil (3a, 3b, 3c)	% ddc 4
1a	0	100	-	-	-
	14	43	18	27	-
2a	0	-	100	-	-
	14	-	56	-	28
1b	0	100	-	-	-
	14	73	8	17	2
2b	0	-	100	-	-
	14	-	83	17	2
1c	0	100	-	-	-
	14	43	20	32	25
2c	0	-	100	-	-
	14	-	76	-	20

## III. táblázat

### Stabilitás humán plazmában 37 °C-on (µg/ml)

Teszt- vegyület 59. példa	Idő (nap)	% N, O-diacil (1a)	% N-acil (2)	% O-acil	% ddc (4)
1a	0	86	6	-	1
	0,5	70	22	-	2
	1	40	42	-	1
	2	17	79	-	1
	4	10	91	-	1
	24	1	81	-	3

## IV. táblázat

Stabilitás humán plazmában 37 °C-on (µg/ml)

Teszt- vegyület (59. példa)	Idő (nap)	% N-acil (2a)	% ddc (4)
2a	0	97	1
	0,5	87	1
	1	85	2
	2	96	-
	4	99	-
	24	80	3

## V. táblázat

Stabilitás humán plazmában 37 °C-on (µg/ml)

Teszt- vegyület (59. példa)	Idő (nap)	% N, O-diacil (1b)	% N-acil (2b)	% O-acil (3b)	% ddc (4)
1b	0	95	3	-	-
	0,5	83	8	-	-
	1	38	49	-	-
	2	9	60	-	-
	4	4	72	-	-
	24	3	88	-	5

## VI. táblázat

Stabilitás humán plazmában 37 °C-on (µg/ml)

Teszt- vegyület (59. példa)	Idő (nap)	% N-acil (2b)	% ddc (4)
2b	0	83	-
	0,5	88	-
	1	61	-
	2	78	-
	4	89	-
	24	92	-

## VII. táblázat

Stabilitás humán plazmában 37 °C-on (µg/ml)

Teszt- vegyület (59. példa)	Idő (nap)	% N, O-diacil (1c)	% N-acil (2c)	% O-acil (3c)	% ddc (4)
1c	0	64	4	-	-
	0,5	23	7	-	-
	1	10	71	-	-
	2	7	74	-	-
	4	6	72	-	-
	24	6	68	-	-

## VIII. táblázat

Stabilitás humán plazmában 37 °C-on (µg/ml)

Teszt- vegyület (59. példa)	Idő (nap)	% N-acil (2c)	% ddc (4)
2c	0	101	-
	0,5	95	-
	1	92	-
	2	90	-
	4	85	-
	24	77	-

Az (1) általános képletű vegyületek egyes képviselőinek hatását a HIV-citopati-  
kusz hatásgátlási vizsgálattal Mitsuya és tsai  
közleményében [Science 226, 172-174 (1984)]  
leirt módon határozzuk meg.

Tesztvegyület koncentrációja	0,1, 1, 10, 20, 100 µmol
Felhasznált hígítószer	foszfáttal pufferolt nátrium-klo- rid-oldat
Felhasznált célpontsejtek	ATH8 sejtek [2.10 <sup>5</sup> /megha- tározás]
Felhasznált víruskészítmény	HDTV-III <sub>B</sub> [2000 vírus- részecke/- sejt]

Az eredményeket az 1-5. ábrán tüntet-  
jük fel. A fekete oszlopok a tesztvegyülettel  
kezelt célpontsejtek túlélését mutatják,  
HTLV-III hozzáadás esetén. A világosabbra  
színezett oszlopok a célpontsejtek túlélését  
jelölik, vírus távollétében.

Az (I) általános képletű vegyületeket a  
gyógyászatban a hatóanyagot és megfelelő  
hordozóanyagot tartalmazó készítmények  
alakjában alkalmazhatjuk. A készítmények  
bármely megfelelő úton adagolhatók, beleért-  
ve az orális és intravénás adagolást. Az ada-  
golás váltakozó napokon is történhet. Az ada-  
golás más vírusellenes szerekekkel [beleért-  
ve a 3'-azido-3'-deoxi-timidint (AZT), azonban  
nem korlátozva erre a szerre] váltakozva  
vagy azokkal kombinálva is történhet.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás  
gyógyászati készítmények előállítására oly  
módon, hogy valamely (I) általános képletű  
vegyületet inert megfelelő gyógyászati hor-  
dozóanyagokkal összekeverünk. Az (I) általá-  
nos képletű hatóanyag önmagában is beadha-  
tó a betegnek, azonban előnyösen gyógyá-  
szati készítmény alakjában alkalmazhatjuk.

Az orális adagolásra alkalmas készítmé-  
nyek előre meghatározott mennyiségű ható-  
anyagot tartalmazó különálló egységek (pl.  
kapszulák, drassék, tabletták stb.) továbbá

porok vagy szemcsék, valamint vizes vagy  
nem-vizes folyadékokkal képezett oldatok  
vagy szuszpenziók, ezenkívül olaj-a-vízben  
folyékony emulziók vagy víz-az-olajban  
folyékony emulziók lehetnek. Az (I) általános  
képletű hatóanyag továbbá bolus, szirup  
vagy paszta alakjában is kikészíthető.

Az intravénás adagolásra kerülő készit-  
mények vizes vagy nem-vizes izotóniás steril  
injekciós oldatok lehetnek, amelyek antioxi-  
dánsokat, puffereket, bakteriosztatikus anya-  
gokat és a készítmény vérre mutatott izotó-  
niás jellegét biztosító adalékokat tartalma-  
znak. E célra továbbá adott esetben szusz-  
pendálószerkeket és sűrítőanyagokat tartalma-  
zó vizes vagy nem-vizes steril szuszpenzió-  
kat állíthatunk elő.

Eljárásunk további részleteit az alábbi  
példákban ismertetjük anélkül, hogy találmá-  
nyunkat a példákra korlátoznánk.

## 1. példa

0,021 g (0,00010 mól) 2',3'-didehidro-  
-2',3'-dideoxi-citidin, 0,25 ml ecetsavanhid-  
rid és 1,0 ml piridin elegyét szobahőmérsék-  
leten egy éjjelen át keverjük. A reakcióele-  
gyet vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd  
maradékot 1 ml tetrahidrofuránnal 0 °C-on  
eldörzsöljük, majd 20 ml forró tetrahidrofu-  
ránból átkristályosítjuk. A kapott N-acetil-  
-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-  
-acetát 350 °C felett olvad;  $[\alpha]_D^{25} = +15,8^\circ$   
(c=0,33 dimetil-szulfoxid).

## 2. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással  
analóg módon 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-  
-citidint propionsavanhidriddel piridinben  
kezelünk. Ily módon N-propanoil-2',3'-dide-  
hidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-propanoátot  
kapunk.

## 3. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással  
analóg módon 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-  
-citidint 2-metil-propionsavanhidriddel piri-  
dinben kezelünk. Ily módon N-(2-metil-pro-  
panoil)-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-  
-5'-(2-metil-propanoát)-ot kapunk.

## 4. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással  
analóg módon 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-  
-citidint butánsavanhidriddel piridinben ke-  
zelünk. Ily módon N-butanoil-2',3'-didehid-  
ro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-butanoátot ka-  
punk.

## 5. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint palmitinsavanhidriddel kezelünk. Ily módon N-palmitoil-2',3'-dideoxi-2',3'-didehidro-citidin-5'-palmitoátot kapunk.

## 6. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint sztearinsavanhidriddel piridinben kezelünk. Ily módon N-sztearoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint-5'-sztearátot kapunk.

## 7. példa

Az 1. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint benzoosavanhidriddel piridinben kezelünk. Ily módon N-benzoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-benzoátot kapunk.

## 8. példa

8,00 g N-acetil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetátot 500 ml 1:1 arányú metanol-tetrahidrofurán elegyben, 0,10 g 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében, 1 atm nyomáson hidrogénezünk. Az oldatot kb 6 mm-es diatomaföld-ágyon átszűrjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 600 ml forró acetonitrilben oldjuk, szűrjük és vákuumban 200 ml-re bepároljuk. Kristályosodás indul meg. Az elegyet egy órán át 0 °C-on hűtjük, majd szűrjük. Két generációban összesen 6,50 g N-acetil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetátot kapunk. op.: 210-211 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +92^\circ$  (c=0,49, metanol).

## 9. példa

A 8. példában ismertetett eljárással analóg módon N-(metil-propanoil)-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-(2-metil-propanoát)-ot 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 1:1 arányú metanol-tetrahidrofurán elegyben hidrogénezünk. Ily módon N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidin-5'-(2-metil-propanoát)-ot kapunk.

## 10. példa

A 8. példában ismertetett eljárással analóg módon N-butanoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-butanoátot 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 1:1 arányú metanol-tetrahidrofurán elegyben hidrogénezünk. Ily módon N-butanoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-butanoátot kapunk.

zünk. Ily módon N-butanoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-butanoátot kapunk.

## 11. példa

A 8. példában ismertetett eljárással analóg módon N-palmitoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-palmitoátot 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 1:1 arányú metanol-tetrahidrofurán elegyben hidrogénezünk. Ily módon N-palmitoil-2',3'-dideoxi-5'-palmitoátot kapunk.

## 12. példa

A 8. példában ismertetett eljárással analóg módon N-sztearoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-sztearátot 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 1:1 arányú metanol-tetrahidrofurán elegyben hidrogénezünk. Ily módon N-sztearoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-sztearóátot kapunk.

## 13. példa

A 8. példában ismertetett eljárással analóg módon N-benzoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-benzoátot 10%-os palládium-szén katalizátor jelenlétében 1:1 arányú metanol-tetrahidrofurán elegyben hidrogénezünk. Ily módon N-benzoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-benzoátot kapunk.

## 14. példa

0,021 g (0,00010 mól) 2',3'-dideoxi-citidin, 0,25 ml ecetsavanhidrid és 1,0 ml vízmentes piridin elegyét 25 °C-on 3 órán át keverjük. A homogén reakcióelegyet 5 ml metanollal hígítjuk és 25 °C-on fél órán át keverjük. Az elegyet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 1,0 ml acetonitrilből átkristályosítjuk. 0,024 g N-acetil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetátot kapunk, op.: 210-211 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +91$  (c=0,50, metanol).

## 15. példa

9,50 g (0,045 mól) 2',3'-dideoxi-citidin, 30,0 g (0,190 mól) 2-metil-propionsavanhidrid és 60 ml vízmentes piridin elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A homogén oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 300 ml forró éterben oldjuk, szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd anyagot 150 ml forró éterben oldjuk és 150 ml hexánt adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékletre hűtve sűrű gél képződik. A gél szűrjük és vákuumban szárítjuk. 6,60 g N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidin-5'-(2-metil-propanoát)-ot kapunk, op.: 120-122 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +86^\circ$  (c=0,60, metanol).

## 16. példa

10,5 g (0,50 mól) 2',3'-dideoxi-citidin, 35,0 g (0,221 mól) butánsavanhidrid és 70 ml vízmentes piridin elegyét szobahőmérsékleten 18 órán át keverjük. A homogén oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 350 ml forró etil-acetátban oldjuk, szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 200 ml forró éterrel eldörzsöljük, majd 200 ml forró hexánnal kezeljük és szárítjuk. 8,55 g N-butanoil-2',3'-dideoxi-5'-butanoátot kapunk, op.: 98-99 °C  $[\alpha]_D^{25} = +82^\circ$  (c=0,53; metanol).

## 17. példa

0,021 g (0,00010 mól) 2',3'-dideoxi-citidin, 0,25 ml palmitoil-klorid és 51 ml piridin elegyét 0 °C-on 2 órán át keverjük. A reakciót néhány jégdarabka hozzáadásával leállítjuk és a keverést 10 percen át folytatjuk. A reakcióelegyet 75 ml metilén-kloriddal hígítjuk. Az oldatot 2x25 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A vizes réteget 25 ml metilén-kloriddal visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot minimális mennyiségű forró metanolból átkristályosítjuk. 0,58 g N-palmitoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-palmitátot kapunk, op.: 86-89 °C;  $[\alpha]_D^{20} = +44$  (c=0,48, metanol).

## 18. példa

A 16. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-dideoxi-citidint piridinben sztearoil-kloriddal reagáltatunk. Ily módon N-sztearoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-sztearátot kapunk.

## 19. példa

A 17. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-dideoxi-citidint piridinben benzoosavanhidriddel reagáltatunk. Ily módon N-benzoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-benzoátot kapunk.

## 20. példa

21,1 g (0,100 mól) 2',3'-dideoxi-citidin, 30,0 g (0,29 mól) ecetsavanhidrid és 1,0 liter vízmentes etanol elegyét 70-75 °C-on egy órán át keverjük. A homogén oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd maradékot 100 ml toluóllal hígítjuk, majd vákuumban szárazra pároljuk. 25,3 g szilárd N-acetil-2',3'-dideoxi-citidint kapunk, op.: 140 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +103^\circ$  (c=0,56, metanol).

## 21. példa

9,50 g (0,045 mól) 2',3'-dideoxi-citidin, 15,8 g (0,100 mól) 2-metil-propionsavanhidrid és 500 ml vízmentes etanol elegyét 65-70 °C-on egy órán át keverjük. A homogén oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd maradékot 200 ml etanolban oldjuk, szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd maradékot 100 ml vízmentes forró etanolból átkristályosítjuk. Két generációban összesen 8,50 g terméket kapunk, amely az N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidin és 2-metil-propionsav 1:1 arányú keverékéből áll, op.: 112-113 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +69^\circ$  (c=0,50, metanol).

3,0 g fenti mintát 500 ml forró etil-acetátban oldunk és az oldatot 200 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A vizes réteget 200 ml etil-acetáttal visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. 1,50 g N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidint kapunk, op.: 58-62 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +84^\circ$  (c=0,48, metanol). A szilárd termék számos oldószerrel gélt képez.

## 22. példa

9,50 g (0,045 mól) 2',3'-dideoxi-citidin, 15,8 g (0,100 mól) butánsavanhidrid és 500 ml vízmentes etanol elegyét egy órán át 65-70 °C-on keverjük. A homogén oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd maradékot 200 ml vízmentes etanolban oldjuk, szűrjük és 100 ml-re bepárolva megindítjuk a kristályosodást. Első generációként 6,80 g terméket kapunk, amely az N-butanoil-2',3'-dideoxi-citidin és butánsav 2:1 arányú keverékéből áll, op.: 146-147 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ$  (c=0,53, metanol).

A fenti termék 6,60 g-os mintáját 500 ml forró etil-acetátban oldjuk és az oldatot 100 ml telített vizes nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal mossuk. A vizes réteget 100 ml etil-acetáttal visszaextraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, szűrjük és vákuumban szárazra pároljuk. 4,50 g N-butanoil-2',3'-dideoxi-citidint kapunk, op.: 154-156 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +88^\circ$  (c=0,56, metanol). A szilárd anyag számos oldószerrel gélt képez.

## 23. példa

A 22. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-dideoxi-citidint vízmentes etanolban palmitinsavanhidriddel reagáltatunk. Ily módon N-palmitoil-2',3'-dideoxi-citidint kapunk.

## 24. példa

A 22. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-dideoxi-citidint vízmentes etanolban sztearinsavanhidriddel reagáltatunk. Ily módon N-sztearoil-2',3'-dideoxi-citidint kapunk.

## 25. példa

1,0 g (0,0047 mól) 2',3'-dideoxi-citidin, 2,30 g (0,010 mól) benzoosavanhidrid és 100 ml vízmentes etanol elegyét visszafolyató hűtő alkalmazása mellett 18 órán át forraljuk. A reakcióelegyet lehűtjük, majd vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 100 ml éterrel kezeljük a benzoosavas-etil-észter melléktermék eltávolítása céljából. A maradékot 140 ml etil-acetátból átkristályosítjuk. A kapott N-benzoil-2',3'-dideoxi-citidin 174-175 °C-on olvad,  $[\alpha]_D^{25} = +90^\circ$  (c=0,5, metanol).

## 26. példa

0,50 g (0,0017 mól) N-acetil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetát 100 ml 16%-os metanolos ammóniával képezett elegyét egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet szárazra pároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással tisztítjuk. Az eluálást 10:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel végezzük el. A korai frakciókból 0,060 g N-acetil-2',3'-dideoxi-citidint kapunk, op.: 140 °C;  $[\alpha]_D^{25} = +103^\circ$  (c=0,56, metanol). A későbbi frakciókból 0,100 g 2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetátot nyerünk, op.: 154-156 °C  $[\alpha]_D^{25} = +91^\circ$  (c=0,45, metanol).

Hasonló eredményeket kapunk abban az esetben, ha N-acetil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetátot szobahőmérsékleten metanol, víz és trietil-amin 7:2:1 arányú elegyével egy órán át kezelünk.

## 27. példa

3,40 g (0,0097 mól) N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidin-5'-(2-metil-propanoát) és 150 ml 15%-os metanolos ammónia elegyét egy órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd a reakcióelegyet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással tisztítjuk, majd 25:1 arányú metilén-klorid/metanol-eleggyel N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidint  $[\alpha]_D^{25} = +79^\circ$  (c=0,50, metanol), majd 15:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel 2',3'-dideoxi-citidin-5'-(2-metil-propanoát)-ot  $[\alpha]_D^{25} = +67^\circ$  (c=0,54, metanol) eluálunk.

## 28. példa

3,40 g (0,0097 mól) N-butanoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-butanoát és 150 ml 15%-os metanolos ammónia elegyét szobahőmérsékleten egy órán át keverjük. A reakcióelegyet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással tisztítjuk; 25:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel végzett eluálás után N-butanoil-2',3'-dideoxi-citidint, majd 15:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel történő eluálás után 2',3'-dideoxi-citidin-5'-butanoátot kapunk, op.: 99-103 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +76^\circ$  (c=0,54, metanol).

## 29. példa

A 28. példában ismertetett eljárással analóg módon N-palmitoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-palmitoátot metanolos ammóniával reagáltatunk. Ily módon N-palmitoil-2',3'-dideoxi-citidint és 2',3'-dideoxi-citidin-5'-palmitátot kapunk.

## 30. példa

A 28. példában ismertetett eljárással analóg módon N-sztearoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-sztearátot metanolos ammóniával reagáltatunk. Ily módon N-sztearoil-2',3'-dideoxi-citidint és 2',3'-dideoxi-citidin-5'-sztearátot kapunk.

## 31. példa

1,05 g (0,005 mól) 2',3'-dideoxi-citidin és 5 ml dimetil-formamid oldatához 2 ml (0,015 mól) N,N-dimetil-formamid-dimetilacetált adunk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük, majd vákuumban bepároljuk. Halványsárga szilárd anyag alakjában 1,2 g 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidint kapunk, kitermelés 93%.

## 32. példa

0,532 g (0,002 mól) 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin, 3,0 ml ecetsavanhidrid és 4,0 ml piridin elegyét egy órán át szobahőmérsékleten keverjük. A képződő 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-acetátot tartalmazó oldathoz 5,0 ml metanolt adunk és az elegyet vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot 5,0 ml toluollal hígítjuk és vákuumban szárazra pároljuk. A maradékot hidrolizáljuk és szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással tisztítjuk. Ezután 10:1 arányú metilén-klorid/metanol eleggyel végzett eluálással 1,05 g 2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetátot kapunk, op.: 154-156 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +91^\circ$  (c=0,45, metanol).

## 33. példa

A 32. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidint propánsavanhidriddel és piridinnel reagáltatunk. A kapott 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-propionát piridines oldatához metanolt adunk és szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Ily módon 2',3'-dideoxi-citidin-5'-propionátot kapunk.

## 34. példa

A 32. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidint 2-metil-propionsavanhidriddel és piridinnel reagáltatunk. A kapott 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-(2-metil-propionát) piridines oldatához metanolt adunk és szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Ily módon 2',3'-dideoxi-citidin-5'-(2-metil-propionát)-ot kapunk.

## 35. példa

A 32. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidint butánsavanhidriddel és piridinnel reagáltatunk. A kapott 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-butanoát piridines oldatához metanolt adunk és szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Ily módon 2',3'-dideoxi-citidin-5'-butanoátot kapunk.

## 36. példa

A 32. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidint palmitoil-anhidriddel és piridinnel reagáltatunk. A kapott 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-palmitát piridines oldatához metanolt adunk és szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Ily módon 2',3'-dideoxi-citidin-5'-palmitátot kapunk.

## 37. példa

A 32. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidint sztearoil-anhidriddel és piridinnel reagáltatunk. A kapott 2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-sztearát piridines oldatához metanolt adunk és szilikagél-oszlopon kromatografáljuk. Ily módon 2',3'-dideoxi-citidin-5'-sztearátot kapunk.

## 38. példa

2,09 g 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin, 2,38 g N,N-dimetil-formamid-dimetilacetát és 4 ml N,N-dimetil-formamid elegyét 18 órán át szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet 40-45 °C-on/0,5 Hgmm szárazra pároljuk. A maradék álláskor kristályosodik. Metilén-klorid és hexán elegyből végzett átkristályosítás után 150-151 °C-on olvadó 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidint kapunk,  $[\alpha]_D^{25} = +50,8^\circ$  (c=0,534, metanol).

Az ily módon kapott vegyületet piridinben a 36. példában leírt módon a megfelelő anhidriddel reagáltatva az alábbi vegyületekhez jutunk:

ecetsavanhidrid alkalmazása esetén 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-acetátot;

propionsavanhidrid alkalmazása esetén 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-propanoátot;

2-metil-propionsavanhidrid alkalmazása esetén 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-2-metil-propionát)-ot;

butánsavanhidrid alkalmazása esetén 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-butanoátot;

palmitinsavanhidrid alkalmazása esetén 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-palmitátot;

sztearinsavanhidrid alkalmazása esetén 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin-5'-sztearátot;

A fenti vegyületeket szilikagélen kezelve a megfelelő 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-észtert kapjuk.

## 39. példa

2,09 g (0,010 mól) 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin, 5,10 g (0,050 mól) ecetsavanhidrid és 50 ml vízmentes etanol elegyét szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A homogén oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd maradékot éterrel eldörzsöljük. 2,2 g szilárd N-acetil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint kapunk, op.: 350 °C felett.

## 40. példa

2,09 g (0,010 mól) 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin, 6,50 g (0,050 mól) propionsavanhidrid és 50 ml vízmentes etanol elegyét szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A homogén oldatot vákuumban szárazra pároljuk. A szilárd maradékot éterhexán eleggyel eldörzsöljük. 2,2 g szilárd N-propanoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citi-

65

dint kapunk, op.: 168-170 °C (lágyl); 300° (bomlik);  $[\alpha]_D^{25} = +101^\circ$  (c=0,59, metanol).

## 41. példa

2,09 g (0,010 mól) 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin, 7,91 g (0,051 mól) 2-metil-propionsavanhidrid és 50 ml vízmentes etanol elegyét szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A homogén oldatot szárazra pároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük. Fehér szilárd anyag alakjában 2,1 g N-(2-metil-propanoil)-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint kapunk, op.: 68-70 °C (lágyl), 285 °C (bomlik);  $[\alpha]_D^{25} = +78^\circ$  (c=0,57, metanol).

## 42. példa

2,09 g (0,010 mól) 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin, 7,91 g (0,050 mól) butánsavanhidrid és 50 ml vízmentes etanol elegyét szobahőmérsékleten egy éjjelen át keverjük. A homogén oldatot szárazra pároljuk. A maradékot éterrel eldörzsöljük. Fehér szilárd anyag alakjában 2,4 g N-butanoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint kapunk, op.: 112-115 °C (lágyl), 320 °C (bomlik);  $[\alpha]_D^{25} = +82^\circ$  (c=0,47, metanol).

## 43. példa

A 42. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint vízmentes etanolos oldatban palmitinsavanhidriddel reagáltatunk. Ily módon N-palmitoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint kapunk.

## 44. példa

A 42. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint vízmentes etanolos oldatban sztearinsavanhidriddel reagáltatunk. Ily módon N-sztearoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint kapunk.

## 45. példa

A 42. példában ismertetett eljárással analóg módon 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint vízmentes etanolos oldatban benzoészavanhidriddel reagáltatunk. Ily módon N-benzoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint kapunk.

## 46. példa

A gyógyszergyártás önmagukban ismert módszereivel alábbi összetételű tablettákat készitünk:

A) Komponens		Mennyiség, mg/tabletta
10	1. (I) általános képletű hatóanyag	0,10
	2. Laktóz, vízmentes	149,25
	3. Vörös vas-oxid, # 7067.	0,15
	4. Mikrokrisztályos cellulóz (Avicel PH-102)	40,0
15	5. Kroszkármellóz-nátrium, A-típus	8,40
	6. Magnézium-sztearát	2,10
	<b>Össztömeg</b>	<b>200,00 mg</b>

20

B) Komponens		Mennyiség, mg/tabletta
25	1. (I) általános képletű hatóanyag	5,00
	2. Laktóz, vízmentes	144,20
	3. FD - C kék	0,10
	4. Mikrokrisztályos cellulóz (Avicel PH-102)	40,0
30	5. Kroszkármellóz-nátrium, A-típus	8,40
	6. Magnézium-sztearát	2,30
	<b>Össztömeg</b>	<b>200,00 mg</b>

35

## 47. példa

Szokásos liofilizési módszerekkel az alábbi komponensek felhasználásával injekciós célokra alkalmas steril port készitünk:

Komponens		Mennyiség, mg/ampulla
45	1. (I) általános képletű hatóanyag	10,00
	2. Mannit	50,00
	3. Sósav (1 térfogat/-térfogat%-os)	
50	4. Injekciós célokra alkalmas víz	

## Megjegyzések:

1. A sósavas oldattal a törzsoldatot liofilizálás előtt a megfelelő pH-értékre állitjuk be.
2. Az injekciós célokra alkalmas víz a liofilizálás alatt gyakorlatilag teljesen elpárolog.

60

## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű vegyületek

(mely képletben

a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kötést jelent;

B jelentése OH vagy OC/O/R;

C jelentése NHC/O/R<sup>1</sup> vagy N=CH-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>;

R és R<sup>1</sup> jelentése egymástól függetlenül 1-6 vagy 14-18 szénatomos alkilcsoport vagy fenilcsoport;

R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése 1-4 szénatomos alkilcsoport;

kivéve az N-propanoil-2',3'-dideoxi-citidin, N-pivaloil-2',3'-dideoxi-citidin, N-propanoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-propionát és N-pivaloil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-pivalát) előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) valamely (II) általános képletű vegyületet (mely képletben a szaggatott vonal adott esetben jelenlevő kötést jelent és C' jelentése NH<sub>2</sub> vagy N=CH-NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>) valamely (RCO)<sub>2</sub>O általános képletű savanhidriddel vagy RCOX általános képletű savhalogeniddel (mely képletekben R jelentése a fent megadott és X halogénatomot képvisel) reagáltatunk; vagy

b) valamely, C' helyén NH<sub>2</sub> csoportot tartalmazó (II) általános képletű vegyületet valamely (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk (mely képletben R<sup>4</sup> jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport és R<sup>2</sup> és R<sup>3</sup> jelentése a fent megadott) és kívánt esetben egy kapott (I) általános képletű vegyületben a szaggatott vonal helyén levő kötést hidrogénezzük és/vagy egy kapott (I) általános képletű vegyületben B helyén levő észtercsoportot vagy C helyén levő acilamido- vagy Schiff-bázis-csoportot szelektíven hidrolizálunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás B helyén OH csoportot és C helyén NHC/O/R<sup>1</sup> csoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületek előállítására, *azzal jellemezve*, hogy 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidint vagy 2',3'-dideoxi-citidint valamely (R<sup>1</sup>CO)<sub>2</sub>O általános képletű anhidriddel alkoholos oldószerben reagáltatunk.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy kiindulási anyagként a szaggatott vonal helyén további kö-

tést nem tartalmazó (II) általános képletű vegyületet alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a (II) általános képletű vegyületet R helyén metil-, etil-, propil-, izopropil-, n-pentadecil-, n-heptadecil-csoportot tartalmazó (R<sup>1</sup>CO)<sub>2</sub>O vagy RCOX általános képletű vegyülettel reagáltatjuk.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás N-butanoil-2',3'-dideoxi-citidin előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

6. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás

15 N-acetil-2',3'-dideoxi-citidin, N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidin, N-benzil-2',3'-dideoxi-citidin, N-acetil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetát,

20 N-(2-metil-propanoil)-2',3'-dideoxi-citidin-5'-(2-metil-propanoát),

N-butanoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-butanoát, N-palmitoil-2',3'-dideoxi-citidin-5'-palmitát előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

7. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti eljárás

30 N-acetil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin, N-(2-metil-propanoil)-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin,

35 N-propanoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin,

40 N-butanoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin,

45 N-acetil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-acetát,

N-(2-metil-propanoil)-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-(2-metil-propanoát),

40 N-butanoil-2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-citidin-5'-butanoát, 2',3'-didehidro-2',3'-dideoxi-N-[(dimetil-amino)-metilén]-citidin

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazzuk.

8. Eljárás gyógyászati készítmények - különösen retrovírusos fertőzések kezelésére

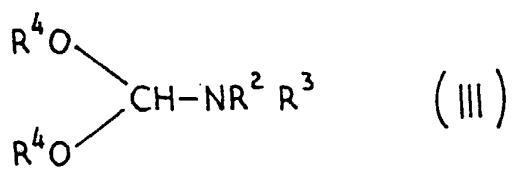
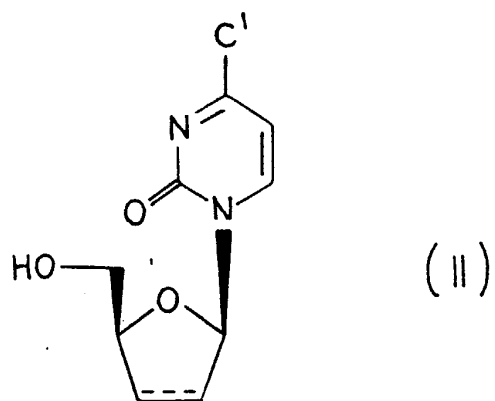
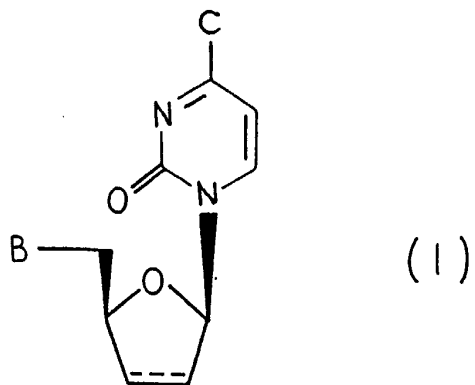
15 vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények - előállítására, *azzal jellemezve*,

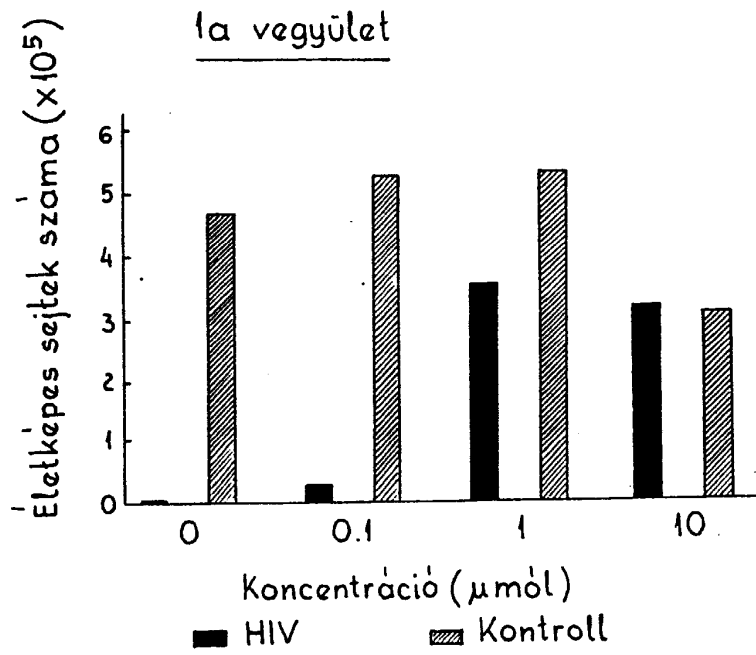
hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatiilag alkalmas savaddi-

40 ós sóját megfelelő inert gyógyászati hordozóanyagokkal összekeverünk.

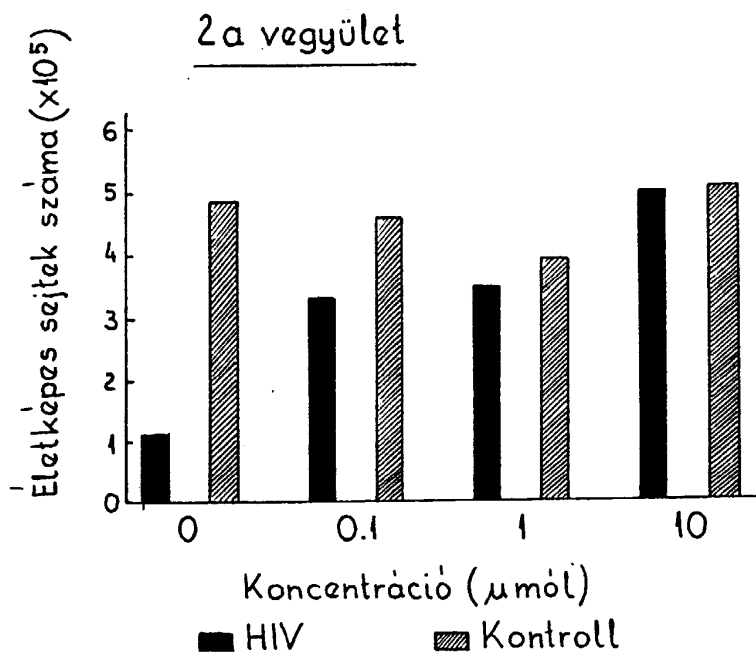
Kiadja az Országos Találmányi Hivatal, Budapest  
A kiadásért felel: dr. Szvoboda Gabriella osztályvezető  
R 4959 - KJK

90.3345.66-13-2 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Szabó Viktor vezérigazgató

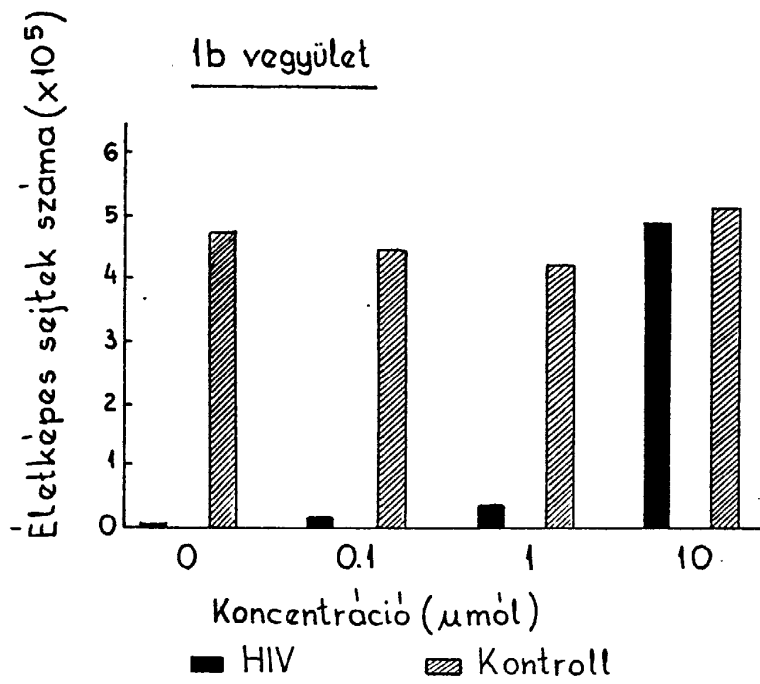




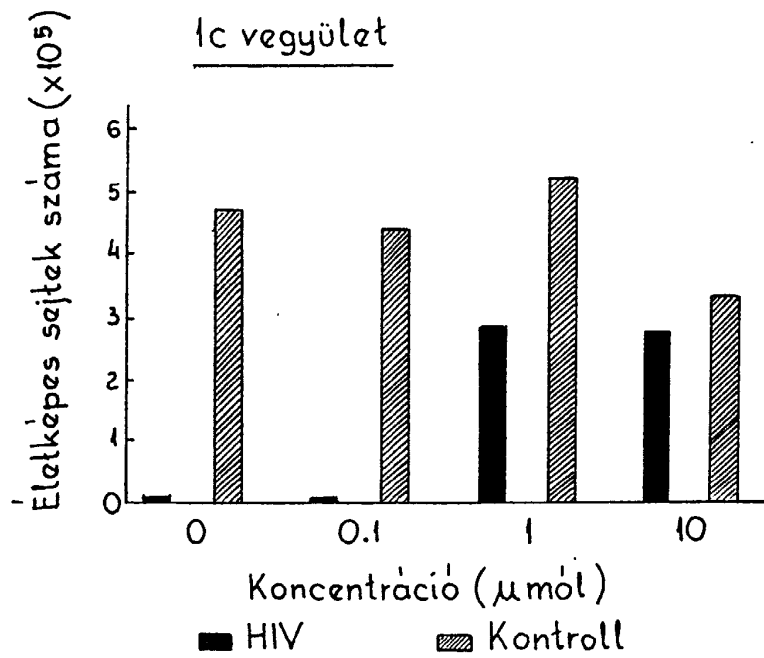
1. ábra



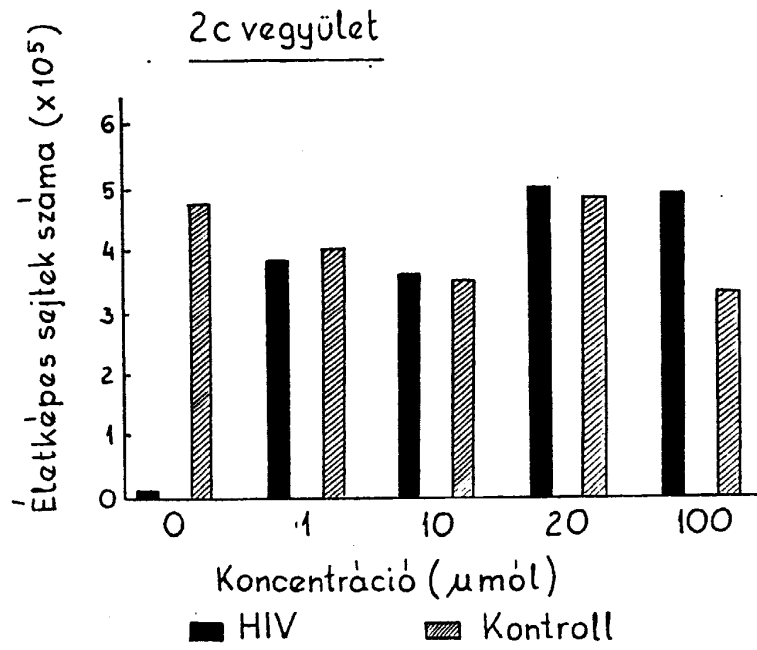
2. ábra



3. ábra



4. ábra



5. ábra