

2896/95



KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

szubsztituált heterociklusos gyűrűrendszerek

Új vírusellenes vegyületek

Kivonat

73 659

A találmány tárgya új (I) általános képletű vegyületek csoportja:



ahol B-S jelentése nukleozid analóg, melyben B jelentése adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűrendszer, S jelentése monoszaccharid származék, O jelentése oxigénatom és Fa jelentése egyetlen telítetlen kötést tartalmazó 18 vagy 20 szénatomos zsírsav acilcsoportja. A találmány tárgya továbbá az (I) képletű vegyületet egyedül vagy gyógyászati célra alkalmas vivőanyaggal kombináltan tartalmazó vírusellenes humán vagy állatgyógyászati készítmény.

Hasonló módon az (I) képletű vegyületek egyes tagjai használhatók antibiotikumként vagy rákos betegségek kezelésére.

pill. sz. (I)

952

ÚJ VIRUSELLENES VEGYÜLETEK

B-S-O-Fa

A találmány tárgya új (I) általános képletű vegyületek csoportja:

B-S-O-Fa

(I)

ahol B-S jelentése nukleozid analóg, melyben B jelentése adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűrendszer, S jelentése monoszacharid származék, O jelentése oxigénatom és Fa jelentése egyetlen telítetlen kötést tartalmazó 18 vagy 20 szénatomos zsírsav acilcsoportja. A találmány tárgya továbbá az (I) képletű vegyületet egyedül vagy gyógyászati célra alkalmas vivőanyaggal kombináltan tartalmazó vírusellenes humán vagy állatgyógyászati készítmény. A találmány tárgya ezenkívül módszer vírusfertőzésben szenvedő betegek vagy állatok kezelésére és a fertőzési terhelés csökkentésére az (I) képletű vegyületek adagolásával.

Hasonló módon az (I) képletű vegyületek egyes tagjai használhatók antibiotikumként vagy rákos betegségek kezelésére.

Számos súlyos megbetegedés, így az AIDS, hepatitis B, herpes és papilloma szemölcs eredetű későbbi nőgyógyászati rák oka vírusfertőzés

A vírusok kisméretű fertőző anyagok, melyek önállóan nem képesek replikálódni, a replikációhoz gazdasejtre van szükségük. A vírus genetikus anyaga az RNS vagy DNS.

Fertőzéskor a vírus hozzátapad a szervezet egy specifikus gazdasejtjéhez. Hozzátapadás után a vírus áthatol a citoplazma membránra és a vírus darabkáiból felszabadul a vírus genom. A

vírus genom rendszerint továbbhalad a sejtmagba, ahol új vírus genomok replikálódnak. A citoplazmában új vírusfehérje szintetizálódik és a citoplazma vagy nukleáris membrán közelében új részecskék képződnek.

Egyes vírusok genom anyaga olyan, hogy közvetlenül (DNS vírus) vagy közvetetten (RNS reverz transzkripciója, retrovírus) épül be a gazdasejt genomba.

Az extracelluláris vírusokat a keringő antitestek semlegesítik, míg a sejt immunrendszere támadja meg és távolítja el a fertőzött sejteket. A fertőzött sejten belül levő vírusok kicsúszhatnak az immunfelügyelet alól, ha nincsenek vírus-antitestek a sejtfelületen.

Az immuntámadás a fertőzött szervekre olyan mechanizmus szerint járul hozzá a megbetegedéshez, amit általában vírussal indukált immunpatológiának nevezünk.

A fontosabb vírusos megbetegedések hátterét képező mechanizmusok különbözőek.

HIV fertőzésben a vírus elárasztja és elpusztítja a beteg T helper sejteit. Ez olyan fokú immunhiányhoz vezet, hogy a beteg még azzal a fertőzéssel szemben is érzékennyé válik, amit normál körülmények között immunrendszere le tudna küzdeni anélkül, hogy szervezete károsodna.

A hepatitis B vírus elárasztja a máj sejteket és a beteg igen rosszul lesz, mikor immunrendszere közbelép, hogy megszabadítsa szervezetét a fertőzött sejtektől. Ha az immunrendszer nem tudja a fertőzést korai stádiumban legyőzni, az eredmény krónikus hepatitis lesz, a beteg egy életre fertőzötté válik. A krónikus

hepatitis a betegek egy csoportjánál cirrhosissá vagy májrákká alakul át.

Herpes simplex fertőzésben a vírus eredetileg az epidermális sejtekbe lép be, majd felhúzódik egy idegközpontba, ahol látens marad, míg időközönként ki nem tör. Bár a megbetegedés legtöbb esetben nem életveszélyes, a herpes fertőzés fájdalmas és a beteg fertőzővé válik minden esetben, mikor kitör.

A papilloma vírusnál - főként a női nemi traktusban - a vírus genom az epitheliális sejtmagban található, de nincs integrálva a sejt-kromoszómákkal. Ez egy folyamatosan fennálló állapot, mely egyes daganatot kifejllesztő törzsek esetén végül mégiscsak integrációhoz, rosszindulatú képződményhez vezet. Ebben az esetben a vírus genom döntő hatást fejt ki a rákhoz vezető folyamat beindításában.

Ha az immunrendszer korai stádiumban meg tudja szabadítani a szervezetet a vírustól, ez életreszóló immunitást jelent. Ha azonban a vírus túlságosan agresszív, kikerüli az immunrendszert és nem fejlődik ki immunitás, a folyamatos fertőzöttség állapota áll elő.

A különböző mechanizmusok miatt így a követendő terápiás stratégia is más kell legyen minden esetben.

A HIV/AIDS kezelés végső célja megszabadítani a beteget a fertőző vírustól. Ez azonban jelenleg igen távoli célnak tűnik. Ugyanakkor azonban sokat nyerhetünk, ha javítani tudunk a beteg általános állapotán. A vírusterhelés csökkentésével meghosszabbítható a tünetmentes időszak, csökken a fertőzőképesség, melynek epidemiológiai szempontból óriási

jelentősége van. Az összes jelenleg használt vírusellenes anyagnak toxikus mellékhatása van, ami lehetetlenné teszi a megfelelő erősség kezelést.

Feltételezhetően világszerte 250-300 millió hepatitis B vírushordozó van. Az is ismert, hogy ezek nagy részében a fertőzések miatt hepatoma és májelégtelenség fog kialakulni. A vírushordozó állapot kezelésében utóbbi években jó eredményeket értek el úgy, hogy interferonnal immunválaszt indukáltak. Ebben a stratégiában igen lényegesek a vírusterhelést csökkentő kezelések, mivel az akut hepatitis B sikeres kezelése csökkentené azok számát, akik hordozókká válnak. A legújabban azonosított hepatitis C vírus nagyszámú olyan esetet eredményez, melyek nagy része válik hordozóvá. Az elővizsgálatok szerint a hordozó állapot hasonló kezeléssel szüntethető meg, mint hepatitis B kezelés esetén.

A herpes simplex 1 és 2 gyakran fertőz embereket hordozó állapotot okozva, visszatérő helyi fertőzésekkel.

Általános fertőzés, így encephalitis ritka ugyan, de katasztrofát jelent a betegnek. A helyi fertőzések gyakoriságában nagy az egyéni eltérés. Súlyos egészségügyi problémát jelent fizikai, lelki és szociális szempontból a beteg számára, akinek nemi szervét vagy arcát támadja meg. Az eddig kifejlesztett terápiák egyike sem tudja meggyógyítani a központi idegrendszer sejtjeinek látens fertőzését. Így a terápiás célkitűzés egyedül a klinikai megjelenés tüneteinek és időtartamának az enyhítése lehet

A 80-as években drámaian megnőtt a genitális papilloma vírushordozók előfordulása. Kimutatták, hogy egyes genotípusok

onkogének, vagyis olyan változásokat idéznek elő a sejtben, melyek egy látenciaperiódus után rákká alakulnak át. A genitális traktus papilloma vírusfertőzései elég hosszadalmasak. Nem ismertek kielégítően azok a tényezők, melyek a léziók rosszindulatú átalakulását okozzák, de feltételezhető, hogy ebben fontos szerepe van az immunrendszernek is. Úgy gondolják, hogy a hónapok-évek során kifejlődő léziókból alakul ki a rák. A condyloma nevű genitális papillomákat jelenleg fizikai úton kezelik: (sebészi eltávolítása, nekrotizálás, folyékony nitrogén, stb.). A genitális szemölcsök kezdetben jóindulatú daganatok, megváltozott enzimprofillal, mely többek között a nukleozid analógok anyagcseréjét is érinti. Nukleozid prodrug-ok hatnak a papilloma vírus episomális szaporodására, így a szemölcsök visszafejlődését okozzák.

Védőoltás alkalmazása igen sikeresnek bizonyult olyan akut fertőzésekben, mint a poliomyelitis, kanyaró, mumps, stb, de számos súlyos vírusfertőzéssel szemben nem fejlesztettek ki hatékony védőoltást.

Annak ellenére, hogy az elmúlt évtizedekben nagy erőfeszítéseket tettek hatékony vírusellenes kemoterápiás szerek kifejlesztésére, ma a legtöbb vírus okozta megbetegedésre nincs kielégítő gyógymód. Különösen a HIV és rokon vírusfertőzések megjelenése óta, melyek fenyegető méretben terjednek el a világban, gyorsultak meg a kutatások, de az AIDS és herpes ellen talált azidothymidin (AZT) és acyclovir (ACV) csak részleges sikernek tekinthető. Ezek a legígéretesebb vírusellenes szerek természetesen előforduló nukleozidok származékai,

melyekben módosították a molekula bázis vagy cukor részét. Sajnos terápiás hatékonyságuk elmarad a várttól, egyes betegeknél súlyos mellékhatásokat okoznak, másoknál hatástalanok vagy kevésbé hatásosak. Ezenkívül a terápia ezekkel a szerekkel igen drága, így csak a legsúlyosabb vírusfertőzésben - AIDS-ben - szenvedő betegek kapnak ilyen kezelést. A kevésbé súlyos, de szintén igen fájdalmas vírusfertőzőes betegek gyakran semmilyen kezelést nem kapnak, hagyják, hogy a fertőzés menjen a maga útján.

A kezelés nélkül maradt beteg nagy fertőzőeshordozó, veszélyt jelent embertársai számára. Ha vírusellenes szerrel kezelik, a cél az, hogy a fertőzés-terhelés annyira lecsökkenjen, hogy akkor már a szervezet immunrendszere képes legyen a fertőzés leküzdésére. További cél a fertőzőképesség és ezzel az új betegek és vírusgazdák számának a csökkentése.

Tehát kézenfekvő, hogy nagy szükség van jobb terápiás index vegyületekre.

Az igény különösen nagy olyan krónikus és visszatérő vírusfertőzések esetén, melyeknek veszedelmes akut fázisa van vagy amelyek hosszú távon negatív hatást gyakorolnak az egészségre vagy az élet minőségére, ilyen az AIDS, hepatitis B és C, a herpes csoport fertőzései és a papilloma vírusfertőzések.

Hasonló módon igény van vírusos megbetegedésben szenvedő állatok kezelésére alkalmas vírusellenes szerekre is.

A hatékonyság növelése céljából kifejlesztettek olyan nukleozid származékokat, melyekben módosították a molekula nitrogénbázis- vagy cukorrészét. Különösen sok zsírsav-észteres

nukleozid analógot állítottak elő, hogy megnöveljék a molekula lipofil jellegét és ezzel könnyebb áthatolást biztosítsanak a membránon keresztül.

A 3 984 396 sz. egyesült államokbeli szabadalmi leírás (Witkowski et al) aromás és telített, 1-18 szénatomos zsírsavval képezett ribavirin-észtereket ismertet.

Meglepő módon úgy találtuk, hogy a hatékonyság jelentős mértékben növelhető vírusellenes nukleozid analógok olyan zsírsav észtereivel, ahol a zsírsav egyetlen telítetlen kötést tartalmazó 18 vagy 20 szénatomos zsírsav.

Ismeretes ugyan, hogy mind a nukleozidok, mind a nukleozid analógok egyedül is, továbbá egyes telítetlen zsírsavak egyedül is vírusellenes hatásúak, a találmány szerinti vegyületekkel elért hatás mértéke arra mutat, hogy ez az aktivitás nem additív, hanem inkább szinergista, mely az (I) képletű vegyületek speciális sajátossága. A hatásmechanizmus jelenleg ismeretlen, nem valószínű, hogy csak membrán hatásra vagy célzott hatásra vezethető vissza.

Az is világos a felsorolt biológiai példákból, hogy ezekkel a vegyületekkel igen jó hatás érhető el a rendszerben, ahol az anyanukleozid vegyület hatása csekély.

A találmány tárgya (I) általános képletű vegyület



ahol O jelentése oxigénatom, B-S jelentése nukleozid analóg, melyben B jelentése adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűrendszer, S jelentése monoszacharid származék és Fa je-

lentése egyetlen telítetlen kötést tartalmazó 18 vagy 20 szén-atomos zsírsav acilcsoportja.

A természetes nukleozidok, melyeket RNS és DNS jelenléte miatt nevezünk így, olyan molekulák, ahol heterociklusos bázis - citozin, uracil, timin, adenin vagy guanin - kötődik egy ribóz- vagy 2-dezoxi-ribóz-egységhez. A nukleozid analógokban a molekula bázis- vagy ribóz-egységén végzünk módosítást, így a ribóz-egység kicserélhető egy másik cukorra vagy egy nem-gyűrűs láncre.

A módosított bázis lehet olyan pirimidin vagy purin, mely másként szubsztituált, mint a fent említett természetes bázisok vagy adott esetben hetero(mono- vagy poli-)ciklusos gyűrűrendszer, mely nem pirimidin vagy purin.

A zsírsav a nukleozid analóg cukor-részének egyik hidroxilcsoportját vagy a nukleozid analóg nem-ciklusos részének egyik hidroxilcsoportját észterezi.

Az (I) képletben a B-S nukleozid analóg előnyösen a (II) képletű csoport:



ahol S' jelentése monoszacharid-származék: 1-β-D-ribofuranóz, 1-β-D-arabinofuranóz, 2-dezoxi-1-β-D-ribofuranóz, 2,3-didezoxi-1-β-D-ribofuranóz, 2,3-didehidro-2,3-didezoxi-1-β-D-ribofuranóz, 2-dezoxi-2-fluór-1-β-D-arabinofuranóz, 2,3-didezoxi-3-azido-1-β-D-ribofuranóz vagy 4-hidroximetil-2-ciklopentén-1-il-csoport vagy 2-hidroxi-etoxi-metil-, 4-hidroxi-3-(hidroxi-metil)-butil-, 2-hidroxi-1-(hidroxi-metil)-etoxi-metil-, 2,3-dihidroxi-propoxi- vagy 2,3-dihidroxi-propilcsoport, és

B' jelentése

- (i) (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport,
ahol $X = O, S, NH$ és $R_1 = NH_2, CH_3, CH_3O$ és
 $A = NH, S, Se, CH_2, O$ vagy
- (ii) (d), (e), (f) vagy (g) általános képletű csoport,
ahol $X = NH, S, O$ és $Y = H, OH, F, Cl, Br, I, NH_2, CH_2CN,$
 $C \equiv CH$ vagy
- (iii) (h) általános képletű csoport vagy
- (iv) (i) vagy (j) általános képletű csoport
ahol $R_4 = H, NH_2, NHOH, NHCOCH_3, NHCH_3, NHNH_2$ és
 $R_5 = H, F, Cl, Br, I, CH_3, CF_3$ és
 $R_6 = CH_3, F, I, CH=CHBr, CH_2OH, CH_2NH_2, C \equiv CCH_3,$ vagy
- (v) (k) általános képletű csoport,
ahol $R_2 = OH, SH, H, Cl$ és $R_3 = H, OH, Cl, SH, NH_2$
Ilyen nukleozid analógok a (III), (IV), (V) és (VI) képletű

vegyületek:

- (III) = 1- β -D-ribofuranozil-1,2,4-triazol-3-karboxamid
(Ribavirin),
- (IV) = 2- β -D-ribofuranozil-szelenazol-4-karboxamid
(Selenazole),
- (V) = 4-hidroxi-3- β -D-ribofuranozil-pirazol-5-karboxamid
(Pyrzofurin, Pyrazomycin)
- (VI) = 2'-dezoxi-coformycin.

További nukleozid analógok a (VII), (VIII), (IX) és (X) képletű vegyületek:

- (VII) = BVAU, (VIII) = FIAC, (IX) = ddC, (X) = D4T

a (XI) valamint a (XII) képletű vegyületek:

(XI) = Acyclovir, (XII) = Ganciclovir

a (XIII) és (XIV) képletű vegyületek:

(XIII) = Carbovir, (XIV) = ddl és

a (XV) és (XVI) képletű vegyületek

(XV) = (S)-DHPA, (XVI) = ddA

A felsorolt vegyületekből a (VI) képletű vegyület (2'-deoxi-coformycin) zsírsav-észterei különösen jól használhatók rák kezelésére, míg az (V) (Pyrazomycin) képletű vegyület zsírsav észterei antibiotikumként használatosak.

Több rendszer létezik a zsírsavakban levő kettős kötés pozíciójának jelölésére. Jelenleg mi az ω-rendszert használjuk, melynél a terminális metilcsoporttól számítjuk a kettős kötés pozícióját a telítetlen zsírsavban. Így például az eikozénsav (C20:1 ω-9) láncban 20 szénatom van és a kettős kötés a lánc végétől számítva a 9. és a 10. szénatom között található.

A találmány szerinti nagy aktivitású észterek előállításához a nukleozid analógokat csak egy telítetlen kötést tartalmazó 18 vagy 20 szénatomos zsírsavval reagáltathatjuk. Bár azonos lánchosszúságnál mutatkozik csekély különbség a szerint, hogy a kettős kötés cisz- vagy transz-konfigurációjú, mindkét változat igen hatékony.

A nukleozid analógokhoz kötődő 18 vagy 20 szénatomos ω-9 zsírsavak, melyek meglepően hatékony vegyületeket adtak, a következők:

olajsav (C18:1, ω-9, cisz), elaidinsav (C18:1, ω-9, transz) és eikozénsav (C20:1, ω-9, cisz) valamint (C20:1, ω-9, transz).

A találmány szerinti előnyös vegyületek a következők:

Ribavirin-olajsav-észter,
Ribavirin-elaidinsav-észter,
Ribavirin-cisz-eikozénsav-észter,
Ribavirin-transz-eikozénsav-észter,
Selenazole-olajsav-észter,
Selenazole-elaidinsav-észter,
Selenazole-cisz-eikozénsav-észter,
Selenazole-transz-eikozénsav-észter,
Pyrazomycin-olajsav-észter,
Pyrazomycin-elaidinsav-észter,
Pyrazomycin-cisz-eikozénsav-észter,
Pyrazomycin-transz-eikozénsav-észter,
2'-dezoxi-coformycin-olajsav-észter,
2'-dezoxi-coformycin-elaidinsav-észter,
2'-dezoxi-coformycin-cisz-eikozénsav-észter,
2'-dezoxi-coformycin-transz-eikozénsav-észter,
d4T-olajsav-észter,
d4T-elaidinsav-észter,
d4T-cisz-eikozénsav-észter,
d4T-transz-eikozénsav-észter,
ddC-olajsav-észter,
ddC-elaidinsav-észter,
ddC-cisz-eikozénsav-észter,
ddC-transz-eikozénsav-észter,
ddl-olajsav-észter,
ddl-elaidinsav-észter,
ddl-cisz-eikozénsav-észter,

ddl-transz-eikozénsav-észter,
Carbovir-olajsav-észter,
Carbovir-elaidinsav-észter,
Carbovir-cisz-eikozénsav-észter,
Carbovir-transz-eikozénsav-észter,
(S)-DHPA-olajsav-észter,
(S)-DHPA-elaidinsav-észter,
(S)-DHPA-cisz-eikozénsav-észter,
(S)-DHPA-transz-eikozénsav-észter,
BVARAU-olajsav-észter,
BVARAU-elaidinsav-észter,
BVARAU-cisz-eikozénsav-észter,
BVARAU-transz-eikozénsav-észter,
BVDU-olajsav-észter,
BVDU-elaidinsav-észter,
BVDU-cisz-eikozénsav-észter,
BVDU-transz-eikozénsav-észter,
FIAC-olajsav-észter,
FIAC-elaidinsav-észter,
FIAC-cisz-eikozénsav-észter,
FIAC-transz-eikozénsav-észter,
EICAR-olajsav-észter,
EICAR-elaidinsav-észter,
EICAR-cisz-eikozénsav-észter,
EICAR-transz-eikozénsav-észter,
2'-F'ARA-Ribavirin-olajsav-észter,
2'-F'ARA-Ribavirin-elaidinsav-észter,

2'-F'ARA-Ribavirin-cisz-eikozénsav-észter és

2'-F'ARA-Ribavirin-transz-eikozénsav-észter.

Képleteik a 4. ábrán láthatók.

A találmány szerinti vegyületek vírusellenes hatást fejtenek ki és a találmány tárgyát képezik olyan humán vagy állatgyógyászati készítmények, melyek legalább egy (I) általános képletű vegyületet tartalmaznak egyedül vagy gyógyászati célra alkalmas hordozóval vagy excipienssel kombinálva. A következő szöveg és igénypont részben gyógyszerkészítményként említjük azokat a készítményeket, melyek alkalmasak mind humán, mind állatgyógyászati kezelés céljára.

Úgy tűnik, hogy egyes egy telítetlen kötést tartalmazó zsírsav nukleozid analógok különösen alkalmasak bizonyos vírusfertőzések kezelésére. Így a találmány szerinti Ribavirin-zsírsav-észterek különösen alkalmasak herpes fertőzés kezelésére.

Hasonló módon az ezt tartalmazó találmány szerinti vegyületek vagy készítmények jól használhatók adenovírusok, influenza A és B vírus, légzési syncytikus vírus (RSV), cytomegalovírus (CMV), papilloma vírusok, bunyavírusok, arenavírusok és HIV okozta humán megbetegedések kezelésére.

Mint már említettük, immunválasz indukálható valamely vírusfertőzés, így a hepatitis leküzdésére interferon együttes adagolásával.

Továbbá megfigyeltük, hogy a találmány szerinti zsírsav-észterek vagy az azt tartalmazó készítmények jól használhatók még nem-humán emlősök, madarak - csirkék és pulykák - és hidegvérű állatok - hal - kezelésére, melyek marha- herpes vírus

1, 2, 3, 4, ló-herpes vírus 1, 2, 3, sertés-herpes vírus 1, 2, Phasianine herpes vírus 1, 2 (Marek kór) és IPN (fertőző pancreas necrosis) vírushatározásban szenvednek.

A kezelendő vírushatározástól, annak stádiumától, valamint attól függően, hogy a beteg ember vagy állat, a vegyületek szisztémásan vagy helyileg adagolhatóak. Helyi adagoláskor mikor a bőrre vagy a nyálkahártyára visszük fel az anyagot a vegyületek formulázása bármely szokásos módon történhet.

Helyi adagoláshoz az (I) képletű vegyületek kenőcs, krém, gél, tinktúra, permet, lemosó formájában szerelhetők ki, melyekben az (I) képletű vegyületek a helyi adagolásnál használatos inert szilárd vagy folyékony hordozókhoz keverve találhatók. Különösen előnyös az olyan formuláció, mely megvédi a hatóanyagot az oxidációtól és a lebomlástól.

Az (I) képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények szisztémásan, enterálisan vagy parenterálisan is adagolhatóak.

Enterális adagoláshoz az (I) képletű vegyületek lágy- vagy keményszelatin kapszula, tabletták, granulátum, szemcse vagy por, drázsé, szirup, szuszpenzió vagy oldat alakjában formulázhatóak.

Parenterális adagoláshoz az (I) képletű vegyületek injekciós vagy infúziós oldata, szuszpenziós vagy emulziós formája az előnyös.

A készítmények tartalmazhatnak inert vagy farmakodinamikailag aktív adalékanyagokat. A tabletták és granulátumok tartalmazhatnak számos kötő-, töltő-, hordozó- vagy

hígítóanyagot. Folyékony készítmények steril oldat formájában lehetnek jelen. Kapszulák tartalmazhatnak a hatóanyagon kívül töltő- vagy sűrítőanyagot, ezenkívül illatanyagot, tartósítószert, stabilizátort, nedvesség megtartószert, emulgeátort, sókat az ozmotikus nyomás variálására, puffereket és egyéb adalékanyagokat.

A dózisok, amelyekben a találmány szerinti készítményeket adagoljuk, a használattól, a beadás módjától és a beteg igényétől függenek. Általában szisztémás terápiánál egy átlag felnőtt vagy állat adagja 0,1 - 100 mg/testtömeg kg/nap, előnyösen 1 - 20 mg/testtömeg kg/nap. Helyi adagolásnál a megfelelő kenőcs 0,1 - 10 t% gyógyszerkészítményt tartalmaz, előnyösen 0,5 - 5 t%-ot.

Amennyiben szükséges, az (I) képletű gyógyszerkészítmény tartalmazhat antioxidánst, így tokoferolt, N-metil-tokoferamint, butil-hidroxi-anizolt, aszkorbinsavat vagy butil-hidroxi-toluolt.

A találmány tárgya továbbá egy módszer vírusfertőzések kezelésére, azzal jellemezve, hogy legalább egy (I) képletű vegyületet adagolunk olyan humán vagy állat betegnek, akinek szüksége van ilyen kezelésre.

A találmány tárgya továbbá egy módszer olyan beteg kezelésére, aki erre rászorul, azzal jellemezve, hogy a kezelés (I) képletű vegyület és interferon kombinációjával történik.

Biológiai hatások

IPN vírus szövettenyésztete

Beoltottuk az IPN víruskészítményt (1000 pfu) és 1 óra hosszat 20 C° -on egyrétegű CHSE-214 sejteken rázatva in-

kubáltuk. A sejtekhez kis térfogatban vírusellenes szert tartalmazó táptalajt adtunk. A sejteket addig tenyésztettük (48 óra), míg a kezeletlen kontroll CPE pozitív nem lett, utána a sejteket éjszakára lefagyasztottuk. Felolvadás és centrifugálás után a felülúszót 5 hígítási szinten hozzáadtuk a 96 lyukas tálcán levő, frissen elkészített egyrétegű sejtenyészethez. 48 óra után kimutatható volt a CPE, és a vírus titert TCID₅₀ -ként számítottuk.

Az 1. ábra mutatja a Ribavirin-elaidinsav-észter gátló hatását 3 koncentrációban. A vírus teljesen kipusztult a két magas dózisszinten és még kis koncentrációban is a vírus titer csökkenés 10^4 nagyságrendű.

A. In vitro kísérletek

Plakk módszer: a HSV 1/2 vírus szövettenyésztete

A HSV1 és HSV2 (klinikai izolátum 3. passzázs) víruskészítményt 250 és 100 pfu/lyukra hígítottuk, majd beoltottuk a sejteket és 1 óra hosszat sejtenyészetben különböző sejtvonalakkal inkubáltuk. A fertőzött sejteket ezután 48 óra hosszat inkubáltuk vírusellenes szer jelenlétében. A tenyészeteket lefagyasztottuk, majd felolvasztottuk, hogy felszabadítsuk a szabad vírust. Ezután 1/100-as vagy 1/10000-es hígítást készítettünk és hozzáadtuk a friss szövettenyészethez. Egy órás inkubálás után karboxi-metil-cellulózt (CMC) adagoltunk annak megakadályozására, hogy a vírus a táptalajon keresztül vándorolni tudjon a sejtek között. A vírus elterjedése sejt-kontaktussal még mindig hatékony és plakk-képződéshez vezet.

Egy plakk képvisel egy fertőző vírust. Így a plakkok számának meghatározásával pontosan megmérhető a fertőző vírusok száma.

A 2. ábra mutatja a Ribavirin és a Ribavirin-5'-oleil-észter gátló hatását a HSV 2 törzzsel (68495) szemben egy HL1 sejtvonalban. Ez a vírus törzs viszonylag rezisztens magával a Ribavirinnel szemben, ami látható is a vírus titer enyhe csökkenéséből. Ez a rezisztencia még szembeötlőbb a többi vizsgált sejtvonal esetén. Azonban a 2. ábra sejtvonalainál látható, hogy egy telítetlen kötést tartalmazó zsírsav-észter csoport bevitele az aktivitást háromszorosára növeli.

B. In vivo kísérletek

FLC vírusfertőzés egerekben

Fiatal (20-25 g) nőtény NMRI egereket i.p. megfertőztünk egy Friend leukémia Complex (FLC) retrovírus készítménnyel. A kezelést a beoltást követő 2. napon kezdtük el és az állatok 8 napon keresztül i.p. napi 200 µl-es dózist kaptak a tesztanyag 20 µM/l-es liposzómás formájából. Az állatok csoportjait a fertőzés után 13 és 20 nappal pusztítottuk el. Regisztráltuk az állatok test- és léptömegét.

Az FLC vírusfertőzés 7-10 nap alatt kifejezett léptömeg növekedéshez vezet, feltehetően a leukémia sejtek nagy koncentrációja miatt.

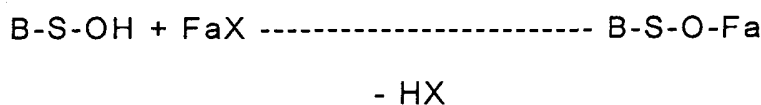
A 3. ábra összehasonlítja az AZT - a retrovírus okozta fertőzések kezelésére használt legjobb gyógyszer -, a ddC-elaidát, valamint a megfelelő telített analóg, a ddC-sztearát hatását. Az adatokat testtömeg/léptömeg aránnyal fejeztük ki,

ahol a nagy szám nagy retrovírusellenes hatást jelent. A 13. napon az AZT hatása azonos volt a ddC-elaidát magas értékével. A 20. nap után az AZT-vel kezelt állatokban az arány a kontroll szintre csökkent, mg a ddC-elaidáttal kezelt állatokban megmaradt a magas arány. A zsírsav jellegétől való függés egyértelmű és jól látható a sztearinsav származék alacsony negatív kontroll értékéből.

A találmány szerinti vírusellenes szerből 1 mg/ml-es vizes micéliumos törzsoldatot készítettünk úgy, hogy steril desztillált vízben a lecitinből és a hatóanyagból 1:1 (tömeg:tömeg) arányú keveréket állítottunk elő.

Általában az (I) képletű vegyületeket a következő reakció-egyenlet alapján állíthatjuk elő:

bázis



ahol B, S, O és Fa jelentése a fenti és X jelentése klóratom, brómatom,

O-CO-R' - ahol R' jelentése Fa, CH₃, CH₂CH₃ vagy CF₃ -. X jelentheti még egy zsírsav-benzotriazol-észter benzotriazol részét.

A reakció során tehát a nukleozid analóg acilezése megy végbe. Ez a zsírsavak megfelelő reakcióképes származékával, így sav-halogeniddel vagy savanhidriddel valósítható meg. A zsírsavak reakcióképes származékai elkészíthetők előzetesen vagy in situ, olyan reagensek felhasználásával, mint a

diciklohexil-karbodiimid (DCC) vagy O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronium-tetrafluor-borát (TBTU). Ha savhalogenidet, például savkloridot használunk, a felszabaduló halogén-hidrogénsav megkötésére tercier-amin katalizátort, így trietil-amint, N,N-dimetil-anilint, piridint vagy N,N-dimetil-amino-piridint adunk a reakcióelegyhez. A reakciót előnyösen nem reagáló oldószerben, így N,N-dimetil-formamidban vagy halogénezett szénhidrogénben, diklór-metánban vesszük végbe. Kívánság szerint a fenti tercier-amin katalizátorok is felhasználhatók oldószernek, csak gondoskodni kell a megfelelő feleslegről. A reakció hőfoka 0 és 40 °C között volt, előnyösen 5 és 25 °C között. 24 - 60 órás reakcióidő alatt a reakció befejezettnek tekinthető. A reakció előrehaladását megfelelő oldószerrendszerben végzett vékonyréteg-kromatográfiával (TLC) követtük nyomon. Amikor a reakció a TLC szerint befejeződött, a terméket szerves oldószerrel extraháltuk és kromatográfiával és/vagy megfelelő oldószerből végzett átkristályosítással tisztítottuk.

Ha a nukleozid analóg egynél több hidroxilcsoportot vagy aminocsoportokat is tartalmaz, acilezett vegyületek keveréke képződik. A tiszta mono- vagy poliacilezett termékek pl. kromatográfiával választhatók el egymástól.

A találmányt nem korlátozó jelleggel az alábbi példákkal szemléltetjük.

1. példa

1-[5'-O-(cisz-9''-Oktadecenoil)-β-D-ribofuranozil]-1,2,4-triazol-3-karboxamid

1- β -D-Ribofuranozil]-1,2,4-triazol-3-karboxamid (Ribavirin) (0,95 g, $3,9 \times 10^{-3}$ mol) 10 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban és 15 ml piridinben levő oldatához hozzáadtuk 2 ml cisz-9-oktadecenoil-klorid (1,34 g, $4,7 \times 10^{-3}$ mol) törzsoldat 6 ml diklórmetánban levő oldatát és a reakcióelegyet szobahőfokon, nitrogén atmoszférában kevertettük. A maradék törzsoldatot 2 ml-es részletekben, közelítőleg 8 órás időközökben adagoltuk be. 60 órás teljes reakcióidő után az oldószert erős vákuumban elpárologtattuk és a terméket szilikagél oszlopon tisztítottuk 15 % metanolt tartalmazó kloroformot használva eluálószerként. A homogén frakciókat bepárolva 1,25 g (63 %) fehér szilárd végterméket nyertünk.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 9,8 (1H, s, H-5), 7,85 és 7,65 (1+1H, s, NH_2), 5,88 (1H, d, H-1'), 5,65 (1H, d, OH-2'), 5,35 (1H, d, OH-3'), 5,32 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 4,35-4,25 (3H, m, H-2', H-3', H-5'₁), 4,15-4,0 (2H, m, H-4', H-5'₂), 2,25 (2H, t, $\text{CH}_2\text{-COO}$), 1,95 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 1,45 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C-COO}$), 1,25 (20H, m, CH_2), 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$),

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ : 172,59 (COO), 160,15 (CONH_2), 157,40 (C-3), 145,27 (C-5), 129,46 ($\text{CH}=\text{CH}$), 91,28 (C-1'), 81,51 (C-4'), 73,99 (C-2'), 70,26 (C-3'), 63,55 (C-5'), 33,07, 31,13, 28,94, 28,68, 28,54, 28,43, 28,33, 28,24, 26,42, 24,17, 21,94 (CH_2), 13,78 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

2. példa

1-[5'-O-(transz-9''-Oktadecenoil)-2,3-didezoxi- β -D-glicero-pent-2-eno-furanozil]-timin

1-(2,3-Didezoxi- β -D-glicero-pent-2-eno-furanozil)-timin (d4T) (0,83 g, $3,7 \times 10^{-3}$ mol) 10 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban és 10 ml piridinben levő oldatához hozzáadtuk 2 ml transz-9-oktadecenoil-klorid (1,39 g, $4,9 \times 10^{-3}$ mol) törzsoldat 4 ml diklór-metánban levő oldatát és a reakcióelegyet szobahőfokon, nitrogén atmoszférában kevertettük. A maradék törzsoldatot 1 ml-es részletekben, közelítőleg 8 órás időközökben adagoltuk be. 60 órás teljes reakcióidő után az oldószert erős vákuumban elpárologtattuk. A maradékot feloldtuk kloroformban és vízzel mostuk. A szerves fázist szárítás után (MgSO_4) betöményítettük és a nyersterméket szilikagél oszlopon tisztítottuk 7 % metanolt tartalmazó kloroformot használva eluálószerként. A homogén frakciók bepárlása után 1,26 (70 %) fehér szilárd végterméket nyertünk.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 11,35 (1H, s, NH), 7,25 (1H, s, H-6), 6,81 (1H, m, H-1'), 6,38 (1H, m, H-3'), 6,0 (1H, m, H-2'), 5,35 (2H, m, CH=CH), 4,95 (1H, m, H-4'), 4,2 (2H, m, H-5'), 2,25 (2H, m, CH_2COO), 1,95 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 1,75 (3H, s, CH_3), 1,45 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C-COO}$), 1,25 (20H, m, CH_2), 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$).

3. példa

5-O-(9'-transz-Oktadecenoil)-2,3-didezoxi-citidin

2,3-Didezoxi-citidin (ddC) (1,2 g, $5,7 \times 10^{-3}$ mol) 40 ml - HCl-t (g) ($6,3 \times 10^{-3}$ mol) tartalmazó - vízmentes N,N-dimetil-formamidban levő szuszpenziójához hozzáadtuk 1 ml transz-9-oktadecenoil-klorid (1,7 g, $6,0 \times 10^{-3}$ mol) törzsoldat 6 ml diklór-metánban levő oldatát és a reakcióelegyet szobahőfokon, nitro-

gén atmoszférában kevertettük. A maradék törzsoldatot 1 ml-es részletekben, közelítőleg 3 órás időközökben adagoltuk be. 60 órás teljes reakcióidő után az oldószert erős vákuumban elpárologtattuk. A maradékot feloldtuk kloroformban és vízzel mostuk. A szerves fázist szárítás után (MgSO_4) betöményítettük és a maradékot feloldtuk heptánban. Petroléter (40 - 60 ml) hozzáadása után szilárd fehér anyagot nyertünk (0,7 g), amit hidegen izoláltunk. A szűrletet szilikagél oszlopon tisztítottuk metanol tartalmú (0 - 25 %) etilacetátot használva eluálószerként. A homogén frakciókat bepárolva, további 0,8 g végterméket nyertünk (1,5 g, 55 %).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ : 7,63 (1H, d, H-6), 7,1 (2H, d, NH_2), 5,95 (1H, m, H-1'), 5,7 (1H, d, H-5), 5,35 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 4,25-4,10 (3H, m, H-4' és H-5'), 2,3 (3H, m, H-2' és $\text{CH}_2\text{-COO}$), 2,0 - 1,6 (7H, m, H-2', H-3' és $\text{CH}_2\text{-C=}$), 1,45 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C-COO}$), 1,25 (20H, m, CH_2), 0,85 (3H, t, CH-CH_2).

^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz), δ : 172,67 (COO), 165,60 (CNH_2 4), 155,04 (CO 2), 140,45 (CH 6), 130,00 ($\text{CH}=\text{CH}$), 93,62 (CH 5), 85,84 (C 1'), 77,84 (C 4'), 64,87 (C 5'), 33,38, 31,96, 31,30, 29,02, 28,96, 28,86, 28,74, 28,52, 28,46, 28,36, 24,40, 22,11 (CH_2), 31,76, 25,47 (CH 2' és 3'), 13,90 (CH_3).

4. példa

5'-O-(9'-transz-Oktadecenoil)-5-jód-2'-dezoxi-uridin

5-Jód-2'-dezoxi-uridin (1,0 g, $2,8 \times 10^{-3}$ mol) 10 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban és 15 ml piridinben levő oldatához hozzáadtuk 1 ml transz-9-oktadecenoil-klorid (1,12 g, $3,95 \times 10^{-3}$ mol) törzsoldat 4 ml diklór-metánban levő oldatát és a reakció-

elegyet szobahőfokon, nitrogén atmoszférában kevertettük. A maradék törzsoldatot 1 ml-es részletekben, közelítőleg 4 órás időközökben adagoltuk be. 50 órás teljes reakcióidő után az oldószert erős vákuumban elpárologtattuk és a terméket szilikagél oszlopon tisztítottuk 10 % metanolt tartalmazó kloroformot használva eluálószerként. A homogén frakciókat bepárolva 1,43 g (82 %) fehér szilárd végterméket nyertünk.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 11,71 (1H, s, NH), 7,95 (1H, s, H-6), 6,08 (1H, t, H-1'), 5,4 (1H, d, OH-3'), 5,35 (2H, m, CH=CH), 4,2 (3H, m, H-3' és 5'), 3,95 (1H, m, H-4'), 2,35 (2H, t, CH₂-COO), 2,15 (2H, m, H-2'), 1,95 (4H, m, CH₂-C=), 1,50 (2H, m, CH₂-C-COO), 1,25 (20H, m, CH₂), 0,85 (3H, t, CH₃-C).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz), δ : 172,16 (COO), 159,90 (C=O 4), 149,50 (C=O 2), 143,89 (C-6), 129,51 (CH=CH), 84,43 (C-4'), 83,65 (C-1'), 69,66 (C-3'), 69,21 (C-5), 63,06 (C-5'), 38,85 (C-2'), 33,01, 31,45, 30,79, 28,51, 28,34, 28,22, 28,01, 27,92, 27,85, 27,46, 23,93, 21,60 (CH₂), 13,43 (CH₃-C).

5. példa

5-O-(9'-transz-Oktadecenoil)-2,3-didezoxi-inozin

transz-9-Oktadecénsav (0,33 g, $1,17 \times 10^{-3}$ mol), O-(1H-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronium-tetrafluór-borát (TBTU) (0,52 g, $1,6 \times 10^{-3}$ mol) és diizopropil-etil-amin (0,5 ml) 6 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban levő oldatát szobahőfokon, nitrogén atmoszférában kevertettük, majd hozzáadagoltuk a 2,3-didezoxi-inozint (0,19 g, $0,8 \times 10^{-3}$ mol) és 60 óra hosszat

folytattuk a keverést. Utána erős vákuumban eltávolítottuk az oldószert, a maradékot feloldtuk kloroformban, vízzel mostuk, a szerves fázist szárítás (MgSO_4) utánbetöményítettük és a nyersterméket szilikagél oszlopon tisztítottuk 15 % metanolt tartalmazó kloroformot használva eluálószerként. A homogén frakciókat bepárolva 0,25 g (62 %) végterméket nyertünk barna, viaszos szilárd anyag formájában.

^1H NMR (DMSO-d_6 , 300 MHz) δ : 12,35 (1H, s, NH), 8,22 (1H, s, H-2), 8,05 (1H, s, H-8), 6,25 (1H, dd, H-1'), 5,32 (2H, m, CH=CH), 4,35 - 4,10 (3H, m, H-4' és H-5'), 2,45 (2H, m, H-2'), 2,25 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-COO}$), 2,10 (2H, m, H-3'), 1,95 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 1,45 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C-COO}$), 1,25 (20H, m, CH_2), 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3\text{-C}$).

^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 75 MHz), δ : 172,65 (COO), 156,57 (C-6), 147,68 (C-3), 145,62 (C-2), 138,07 (C-8), 129,98 (C=C), 124,38 (C-5), 84,33 (C-1'), 78,54 (C-4'), 64,91 (C-5'), 33,25, 31,94, 31,36, 28,99, 28,93, 28,84, 28,71, 28,50, 28,39, 28,32, 24,34, 22,09 (CH_2), 31,27, 26,00 (CH 2' és 3'), 13,88 (CH_3).

6. példa

(S)-9-[2-Hidroxi-3-O-(9'-transz-oktadecenoil)-propil]-adenin

(S)-9-(2,3-dihidroxi-propil)-adenin (0,8 g, $3,8 \times 10^{-3}$ mol), transz-9-oktadecénsav (1,2 g, $4,25 \times 10^{-3}$ mol) és N,N-dimetil-amino-piridin (50 mg) 20 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban levő oldatához diciklohexil-karbodiimidet (0,83 g, $4,0 \times 10^{-3}$ mol) adagoltunk és a reakcióelegyet szobahőfokon kevertettük 40 óra

hosszat. Az oldószert erős vákuumban bepároltuk és a maradékot ismételt kromatográfiával tisztítottuk szilikagél oszlopon 5 - 15 % metanolt tartalmazó kloroformot használva eluálószerként. A homogén frakciók egy csoportját bepárolva 0,7 g (38 %) címbeli terméket kaptunk fehér szilárd anyag formájában.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 8,12 (1H, s, H-8), 8,05 (1H, s, H-2), 7,20 (2H, széles s, NH_2), 5,48 (1H, d, OH 2'), 5,35 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 4,3 (1H, m, H-1'), 4,15 (3H, m, H-3' és H-1') 3,95 (1H, m, H-2'), 2,25 (3H, t, $\text{CH}_2\text{-COO}$), 1,95 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 1,45 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C-COO}$), 1,25 (20H, m, CH_2), 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3\text{-C}$).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz), δ : 172,69 (COO), 155,94 (C-6), 152,30 (C-2), 149,65 (C-4), 141,48 (C-8), 130,02 ($\text{CH}=\text{CH}$), 118,57 (C-5), 66,52 (C-2'), 65,44 (C-3'), 46,10 (C-1') 33,48, 31,98, 31,31, 29,02, 28,87, 28,75, 28,60, 28,52, 28,40, 24,37, 22,13 (CH_2), 13,93 (CH_3).

A frakciók másik csoportjából 0,35 g (20 %) izomer terméket, (S)-9-[3-hidroxi-2-O-(9'-transz-oktadecenoil)-propil]-adenint nyertünk.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 8,12 (1H, s, H-8), 8,05 (1H, s, H-2), 7,20 (2H, széles s, NH_2), 5,35 (2H, m, $\text{CH}=\text{CH}$), 5,12 (1H, t, OH 3'), 4,35 (1H, m, H-2'), 4,3 (1H, m, H-1'), 4,05 (1H, m, H-1'), 3,5 (2H, m, H-3') 2,15 (2H, t, $\text{CH}_2\text{-COO}$), 1,95 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 1,45 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C-COO}$), 1,25 (20H, m, CH_2), 0,85 (3H, t, $\text{CH}_3\text{-C}$).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz), δ : 172,17 (COO), 155,96 (C-6), 152,41 (C-2), 149,78 (C-4), 141,11 (C-8), 130,02 (CH=CH), 118,52 (C-5), 72,26 (C-2'), 60,16 (C-3'), 43,21 (C-1') 33,49, 31,99, 31,32, 29,02, 28,88, 28,75, 28,53, 28,35, 24,21, 22,13 (CH_2), 13,93 (CH_3).

7. példa

5'-O-(transz-9''-Oktadecenoil)-5-etinil-1- β -D- -ribofuranozil-imidazol-4-karboxamid

5-Etinil-1- β -D-ribofuranozil-imidazol-4-karboxamid (EICAR) (0,10 g, $0,37 \times 10^{-3}$ mol) 5 ml vízmentes N,N-dimetil-formamidban és 5 ml piridinben levő oldatához 3 ml diklór-metánban 1 ml transz-9-oktadecenoil-klorid (0,13 g, $0,45 \times 10^{-3}$ mol) törzsoldatot adtunk és a reakciókeveréket szobahőfokon, nitrogénatmoszférában kevertettük. A maradék törzsoldatot 1 ml-es részletekben, közelítőleg 3 órás időközökben adagoltuk be. 50 órás teljes reakcióidő után az oldószert erős vákuumban elpárologtattuk és a terméket szilikagél oszlopon tisztítottuk 15 % metanolt tartalmazó kloroformot használva eluálószerként. A homogén frakciókat bepárolva 30 mg (15 %) fehér szilárd végterméket nyertünk.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ : 8,05 (1H, s, H-2), 7,35 és 7,25 (2H, s+s, NH_2), 5,65 (1H, d, H-1'), 5,6 (1H, széles d, OH-2'), 5,35 (3H, m, CH=CH és OH-3'), 4,91 (1H, s, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 4,3 (1H, m, H-2'), 4,2 (2H, m, H-5'), 4,05 (2H, m, H-3' és H-4'), 2,30 (2H, t, $\text{CH}_2\text{-COO}$), 1,95 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-C=}$), 1,45 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-C-COO}$), 1,25 (20H, m, CH_2), 0,85 (3H, t, CH_3).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz), δ : 172,76 (COO), 162,57 (CONH_2), 139,80 (C-5), 135,82 (C-2), 130,08 (CH=CH),

115,51 (C-4), 91,39 ($-C\equiv$), 88,75 (C-1'), 81,78 (C-4'), 73,91 (C-2'), 71,46 ($\equiv CH$), 70,09 (C-3'), 63,57 (C-5'), 33,66, 31,95, 31,29, 29,00, 28,84, 28,72, 28,55, 28,50, 28,42, 28,36, 24,49, 22,12 (CH_2), 13,97 (CH_3).

Az 1-7. példa eljárását alkalmazva további (I) képletű vegyületek állíthatók elő a felsorolt kiindulási anyagokból:

1. táblázat
B-S-OH + FaX-- --- B-S-O-Fa
(1) (2) (3)

Példa száma	Reagens (1)	Reagens (2)	Termék (3)
8	2-β-D-ibofuranozil-selenazole-4-karboxamid	Olajsav	2-(5'-O-oleil-β-D-ribofuranozil)-selenazole-4-karboxamid
9	4-hidroxi-3-β-D-ribofuranozil-pirazol-5-karboxamid	Olajsav	4-hidroxi-3-(5'-oleil-β-D-ribofuranozil)-selenazole-karboxamid
10	2'-dezoxi-coformycin	Elaidinsav	5'-O-elaidil-2'-dezoxi-coformycin
11	2'-dezoxi-2'-fluor-5-jód-1-β-D-arabinofuranozil-citozin	Elaidinsav	5'-O-elaidil-2'-dezoxi-2'-fluor-5-jód-1-β-D-arabinofuranozil-citozin
12	(E)-5-(2-bróm-vinil)-2'-dezoxi-uridin	cisz-11-eikozénsav	5'-O-(cisz-11-eikozenoil)-(E)-5-(2-bróm-vinil)-2'-dezoxi-uridin
13	1-β-D-arabinofuranozil-(E)-5-(2-bróm-vinil)-uracil	Olajsav	5'-O-(oleil)-1-β-D-arabinofuranozil-(E)-5-(2-bróm-vinil)-uracil
14	9-(4-hidroxi-metil-2-ciklopentenil)-guanin	Olajsav	9-(4-oleil-metil-2-ciklopentenil)-guanin
15	2'-dezoxi-2'-fluor-1-β-D-arabinofuranozil-1,2,4-triazol-3-karboxamid	transz-11-eikozénsav	2'-dezoxi-2'-fluor-5'-O-(transz-11"-eikozenoil)-1-β-D-arabinofuranozil-1,2,4-triazol-3-karboxamid

Le kell szögezni, hogy további termékek (3) is előállíthatók reagens (1) és reagens (2) tetszőleges reakcióba vitelével, mint például 5'-oleil-2'-dezoxi-coformycin, 5'-O-(cisz-11''-eikozenoil)-2'-dezoxi-coformycin és 5'-O-(transz-11''-eikozenoil)-2'-dezoxi-coformycin.

Szabadalmi igénypontok

1. (I) Általános képletű vegyület



ahol O jelentése oxigénatom, B-S jelentése nukleozid analóg, melyben B jelentése adott esetben szubsztituált heterociklusos gyűrűrendszer, S jelentése monoszaccharid származék és Fa jelentése egyetlen telítetlen kötést tartalmazó 18 vagy 20 szénatomos zsírsav acilcsoportja, melyben a zsírsavat a nukleozid analóg cukor részének hidroxilcsoportja vagy a nukleozid analóg nem-ciklusos részén található hidroxilcsoport észterezi.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, melyben B-S jelentése (II) képletű csoport:



ahol S' jelentése monoszaccharid-származék. 1- β -D-
-ribofuranóz, 1- β -D-arabinofuranóz, 2-dezoxi-1- β -D-ribofuranóz, 2,3-didezoxi-1- β -D-ribofuranóz, 2,3-didehidro-2,3-didezoxi-1- β -
-D-ribofuranóz, 2-dezoxi-2-fluor-1- β -D-arabinofuranóz, 2,3-
-didezoxi-3-azido-1- β -D-ribofuranóz vagy 4-hidroximetil-2-
-ciklopentén-1-il-csoport, vagy 2-hidroxi-etoxi-metil-, 4-hidroxi-3-
-(hidroximetil)-butil-, 2-hidroxi-1-(hidroximetil)-etoxi-metil-, 2,3-
-dihidroxi-propoxi- vagy 2,3-dihidroxi-propilcsoport és
B' jelentése

(i) (a), (b) vagy (c) általános képletű csoport,

ahol X = O, S, NH és R₁ = NH₂, CH₃, CH₃O és

A = NH, S, Se, CH₂, O vagy

(ii) (d), (e), (f) vagy (g) általános képletű csoport,

ahol $X = \text{NH}, \text{S}, \text{O}$ és $Y = \text{H}, \text{OH}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{NH}_2,$

$\text{CH}_2\text{CN}, \text{C}\equiv\text{CH}$ vagy

(iii) (h) általános képletű csoport vagy

(iv) (i) vagy (j) általános képletű csoport

ahol $R_4 = \text{H}, \text{NH}_2, \text{NHOH}, \text{NHCOCH}_3, \text{NHCH}_3, \text{NHNH}_2$ és

$R_5 = \text{H}, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{CH}_3, \text{CF}_3$ és

$R_6 = \text{CH}_3, \text{F}, \text{I}, \text{CH}=\text{CHBr}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{NH}_2, \text{C}\equiv\text{CCH}_3,$

vagy

(v) (k) általános képletű csoport,

ahol $R_2 = \text{OH}, \text{SH}, \text{H}, \text{Cl}$ és $R_3 = \text{H}, \text{OH}, \text{Cl}, \text{SH},$

$\text{NH}_2.$

3. A 2. igénypont szerinti vegyület, melyben B'-S' jelentése Ribavirin, Selenazole, Pyrazomycin, 2'-deoxi-coformycin.

4. Az 1-3. igénypont szerinti vegyület bármelyike, melyben Fa jelentése cisz vagy transz térállású olajsav, elaidinsav vagy eikozénsav.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, melyben S-B jelentése Ribavirin és Fa jelentése olajsav.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyület, melyben S-B jelentése Ribavirin és Fa jelentése elaidinsav.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, melyben S-B jelentése Ribavirin és Fa jelentése cisz- vagy transz-eikozénsav.

8. Vírusfertőzések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény, mely az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászati célra alkalmas vivő- vagy kötőanyagot tartalmaz.

9. Az (I) általános képletű vegyület alkalmazása vírusfertőzések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.
29.

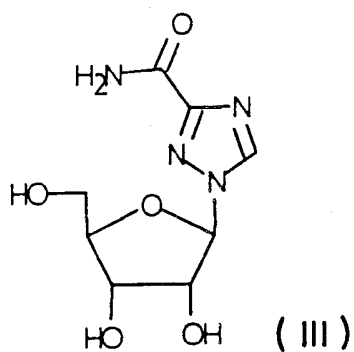
Török

Török Ferenc

szabadalmi ügyvivő

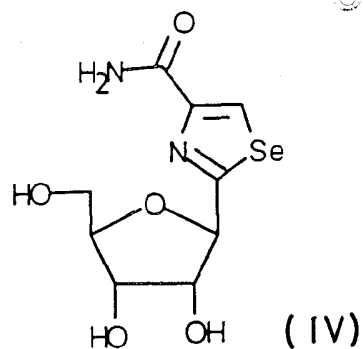
B-S-O-Fa

(I)

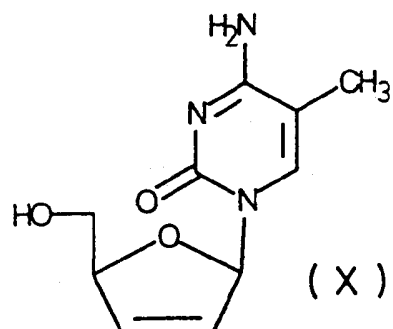
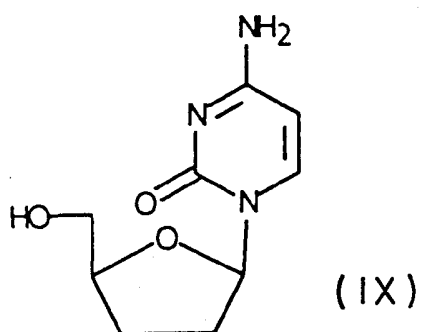
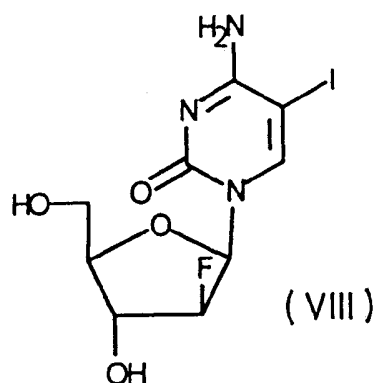
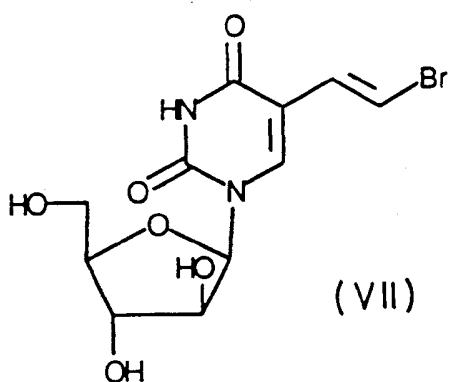
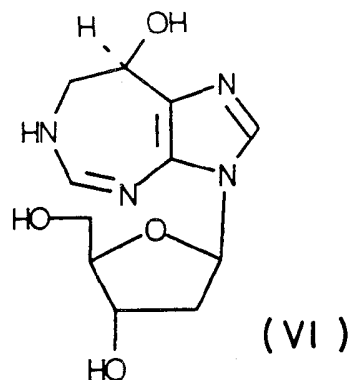
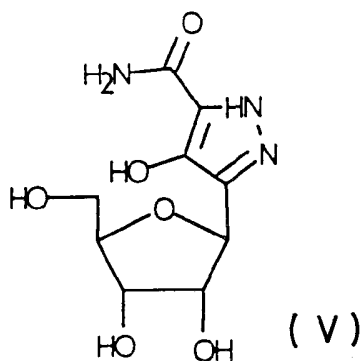


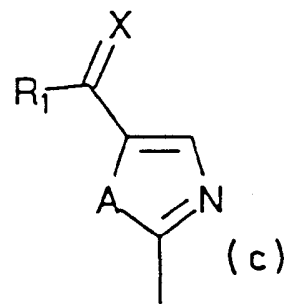
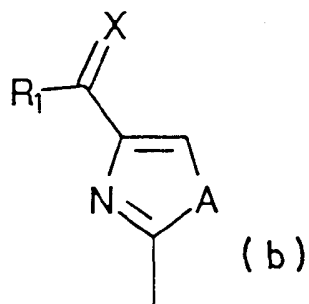
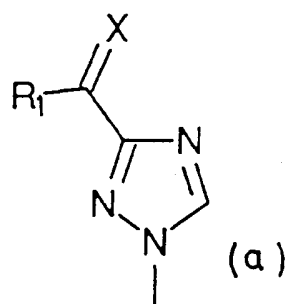
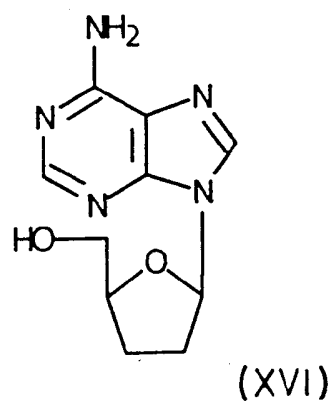
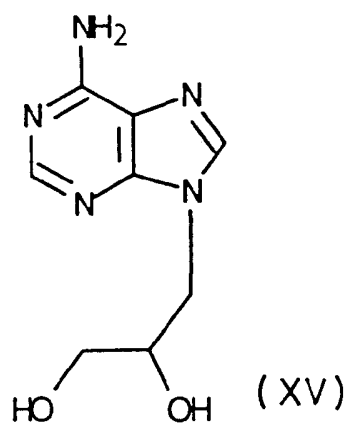
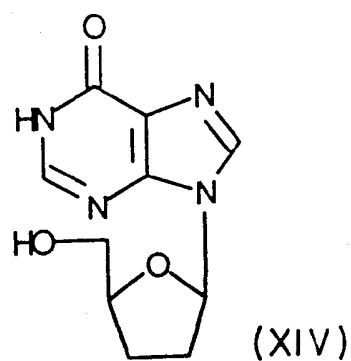
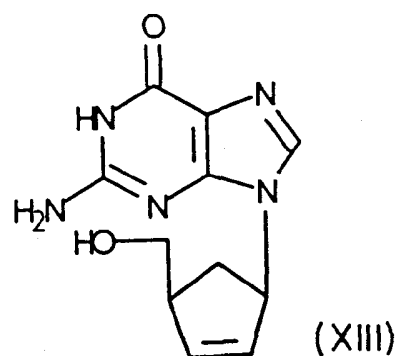
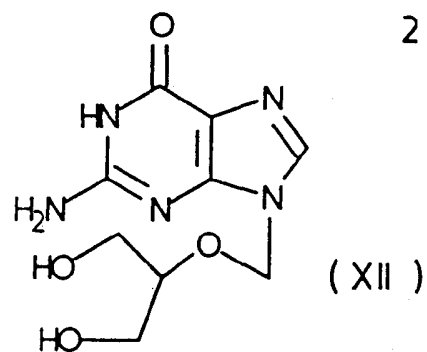
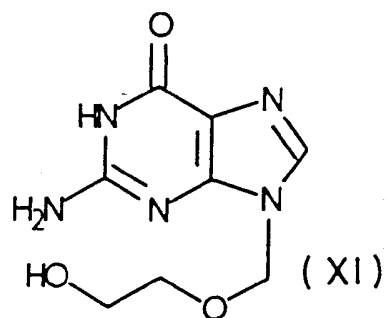
B'-S'

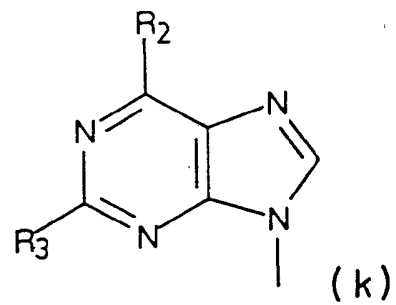
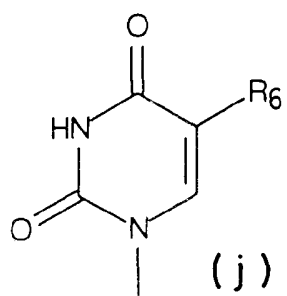
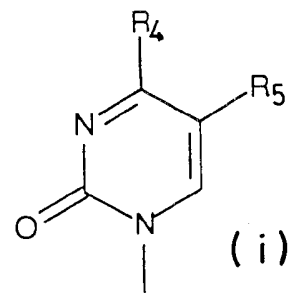
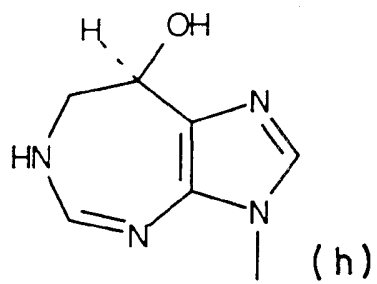
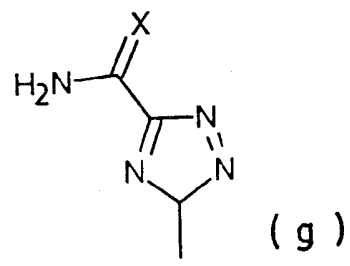
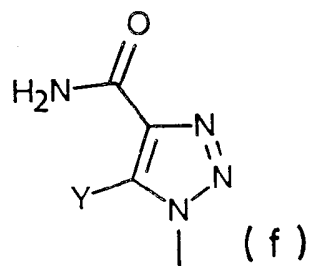
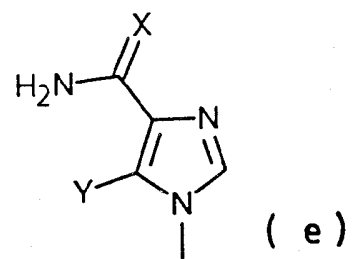
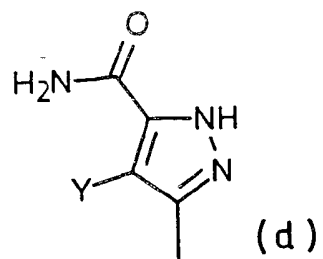
(II)



73659

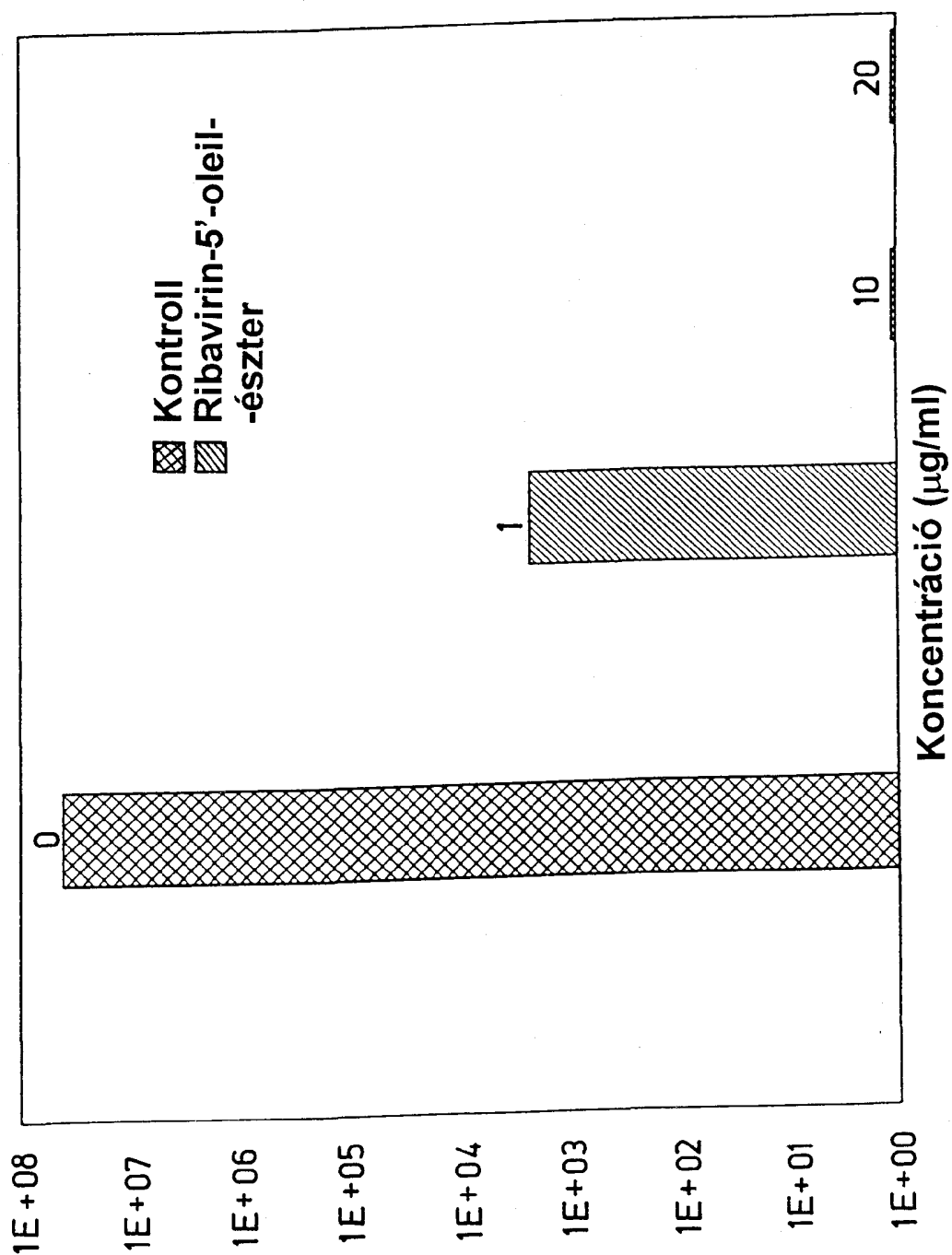




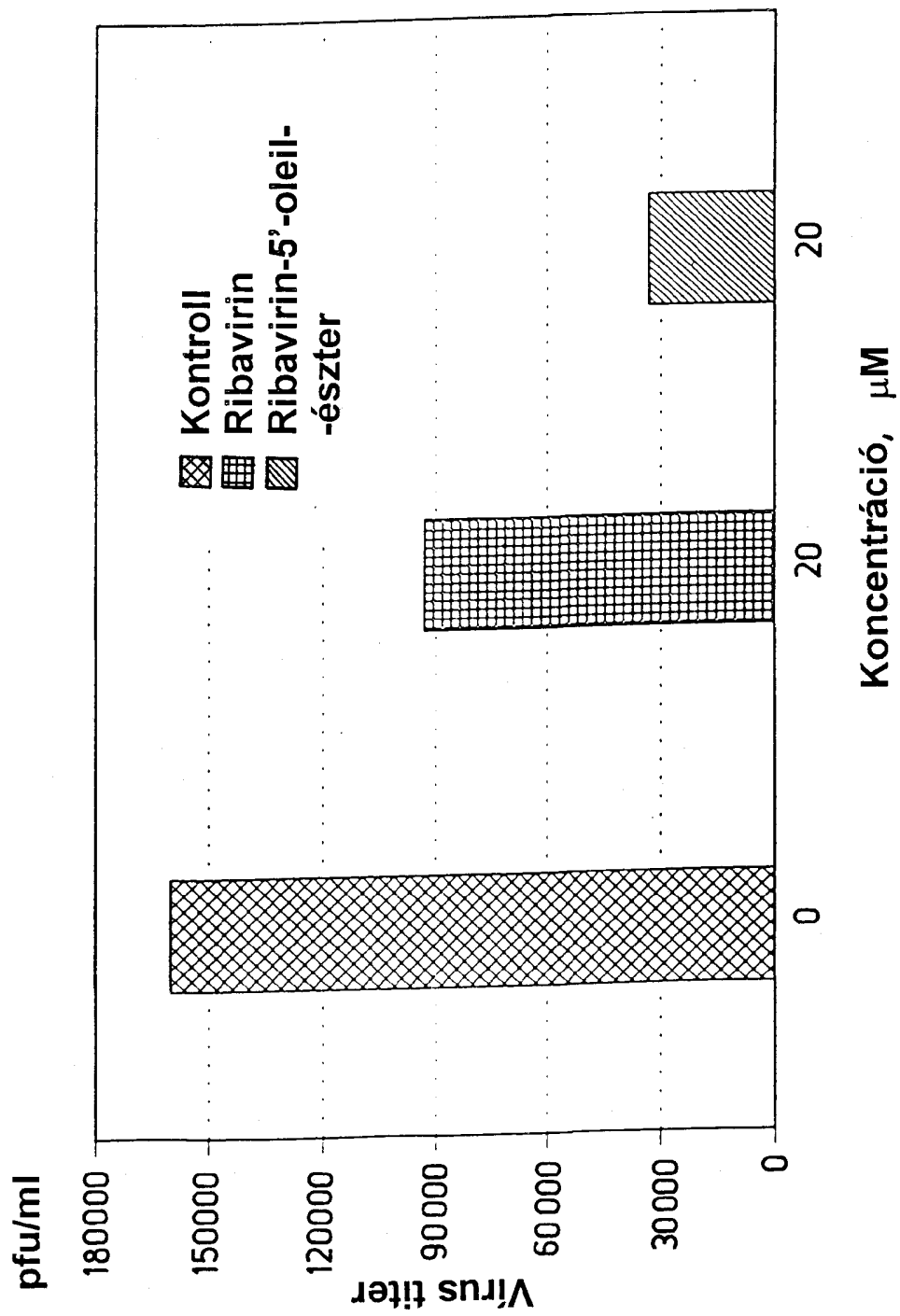


KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

4 / 20

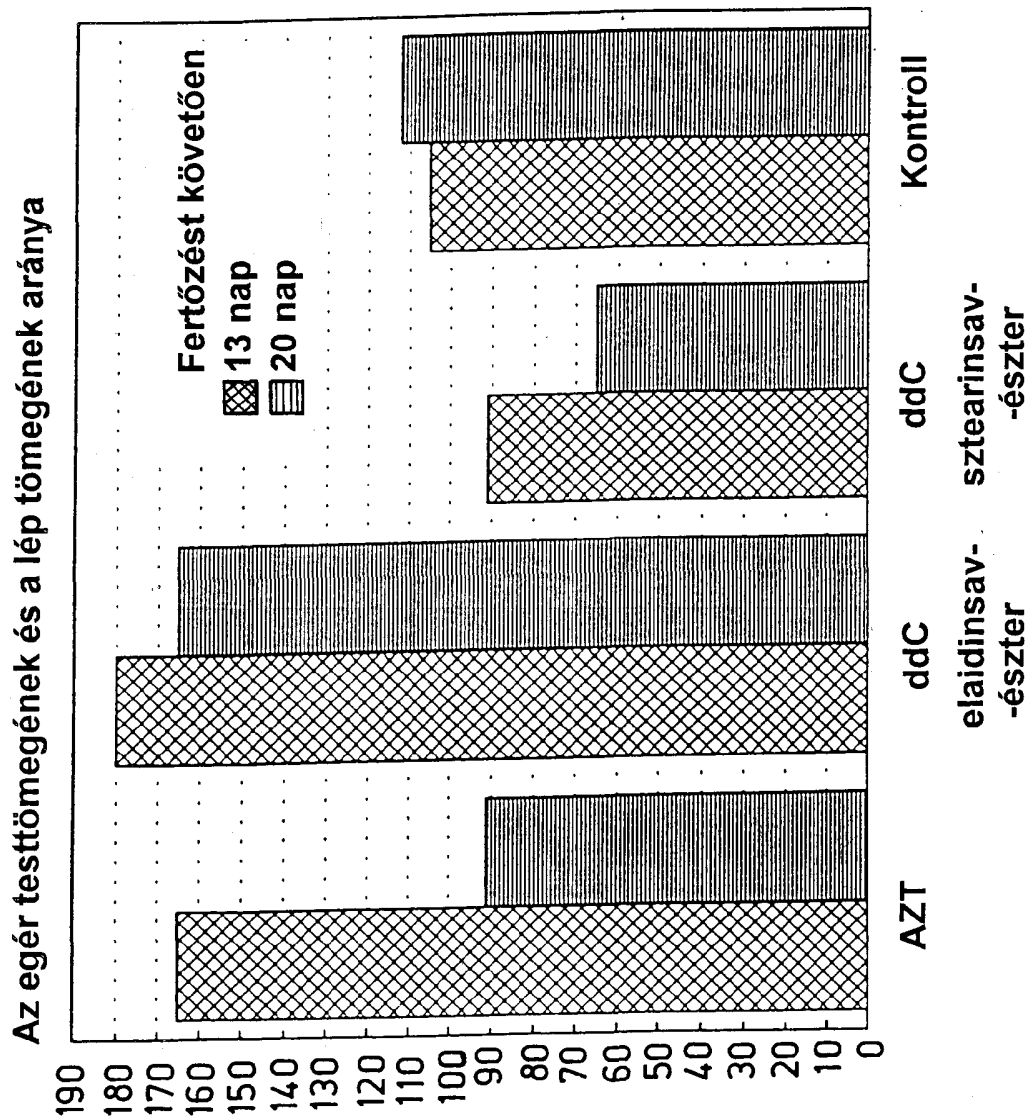


1. ábra.



2. ábra.

8 napos kezelési ciklus



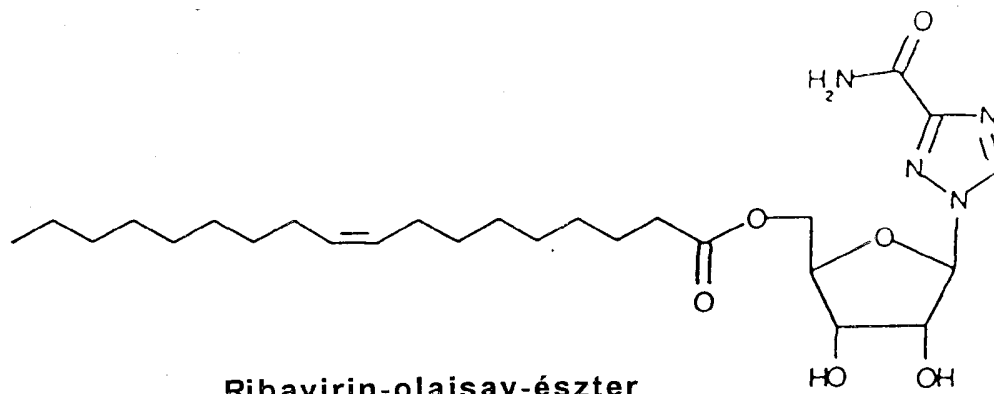
3. ábra

2896/95

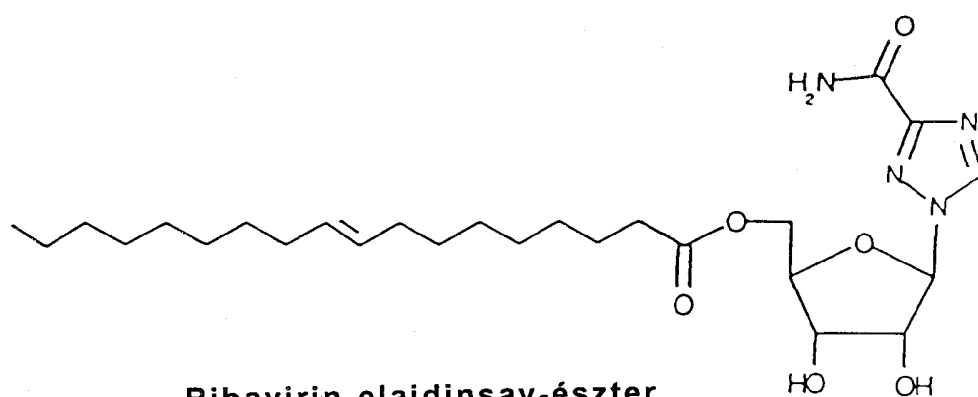
KÖZZÉTÉTELI
PÉLDÁNY

15963

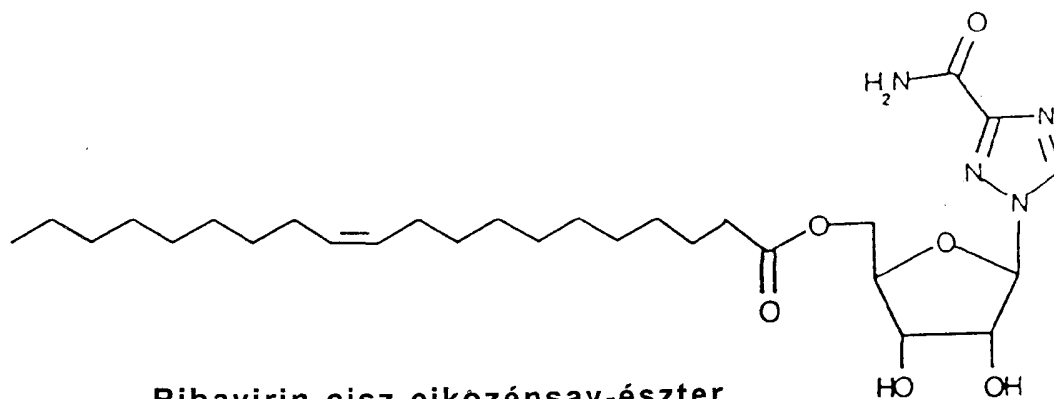
6/20



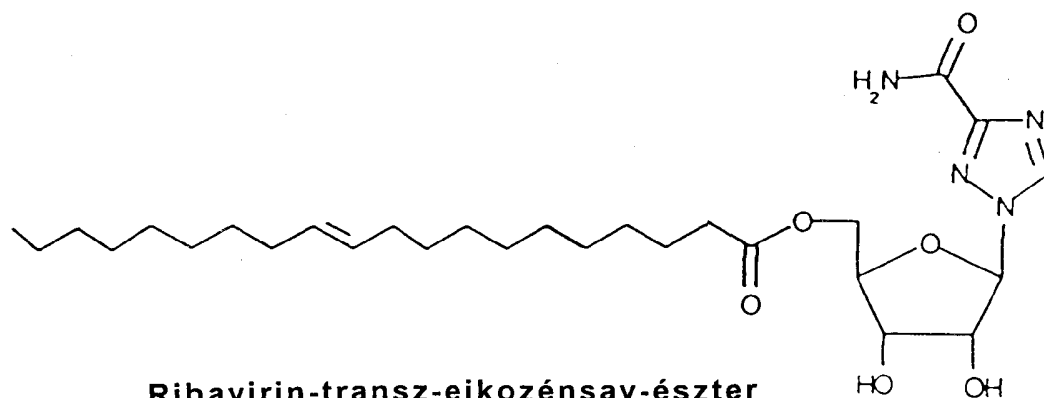
Ribavirin-olajsav-észter



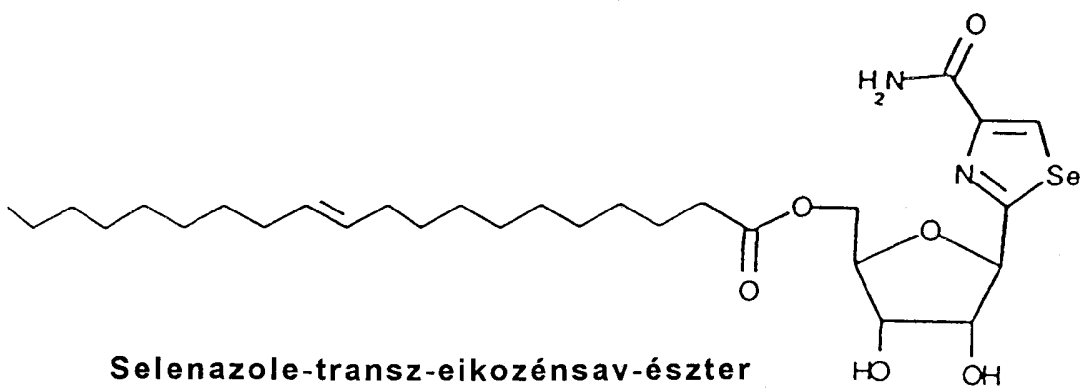
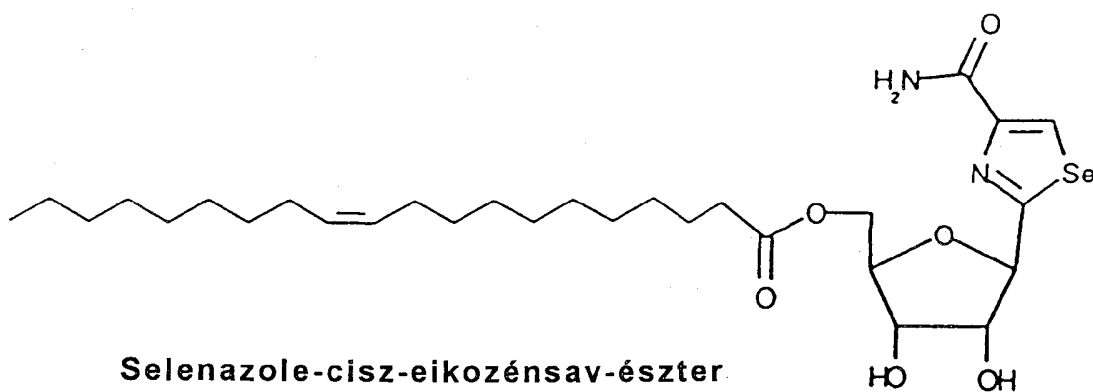
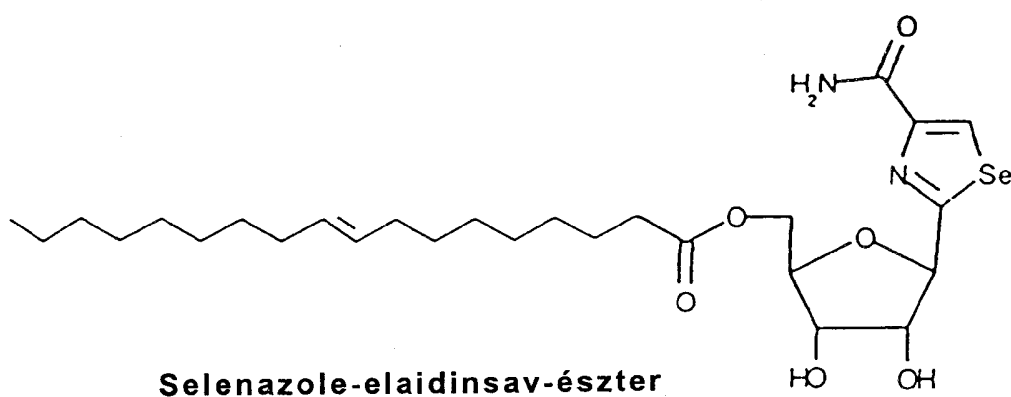
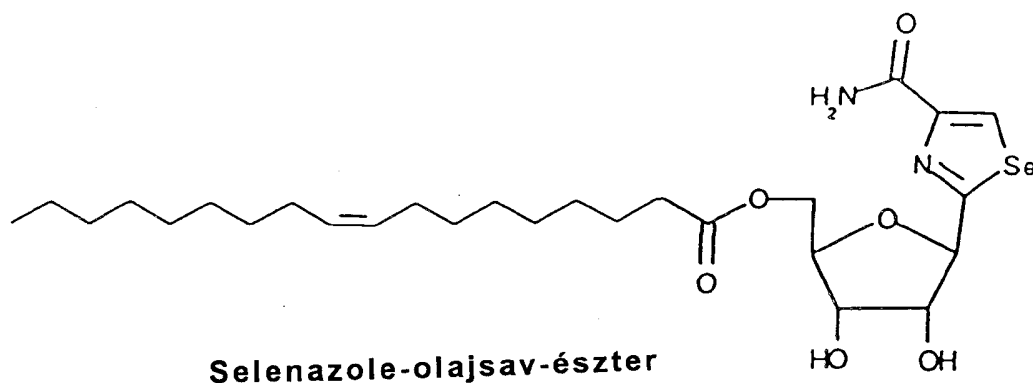
Ribavirin-elaidinsav-észter

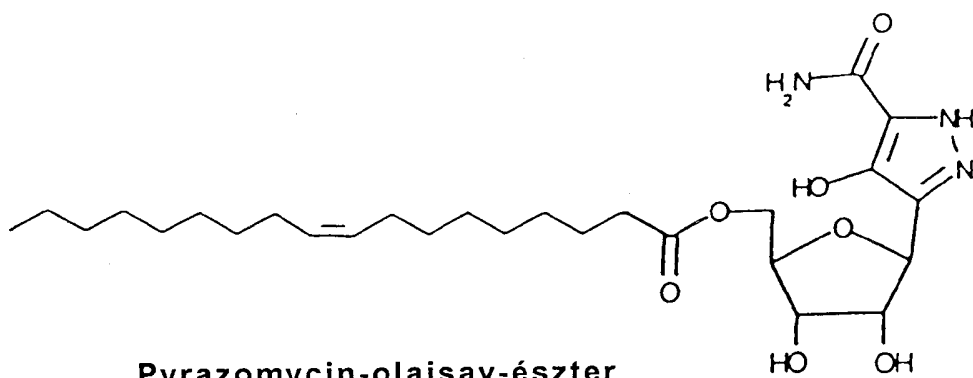


Ribavirin-cisz-eikozénsav-észter

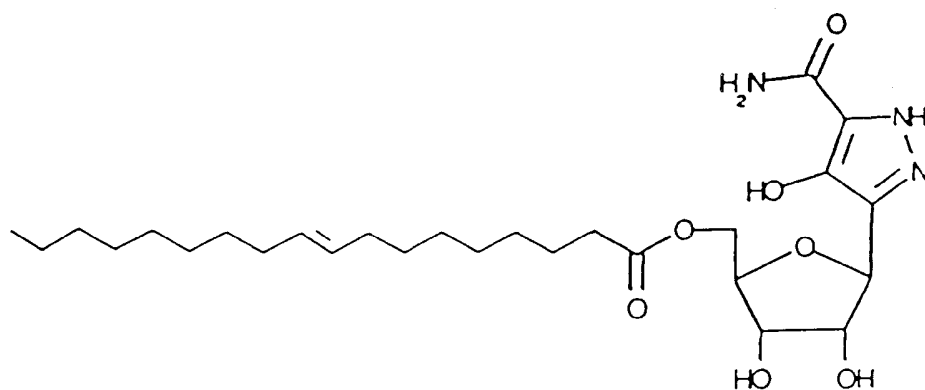


Ribavirin-transz-eikozénsav-észter

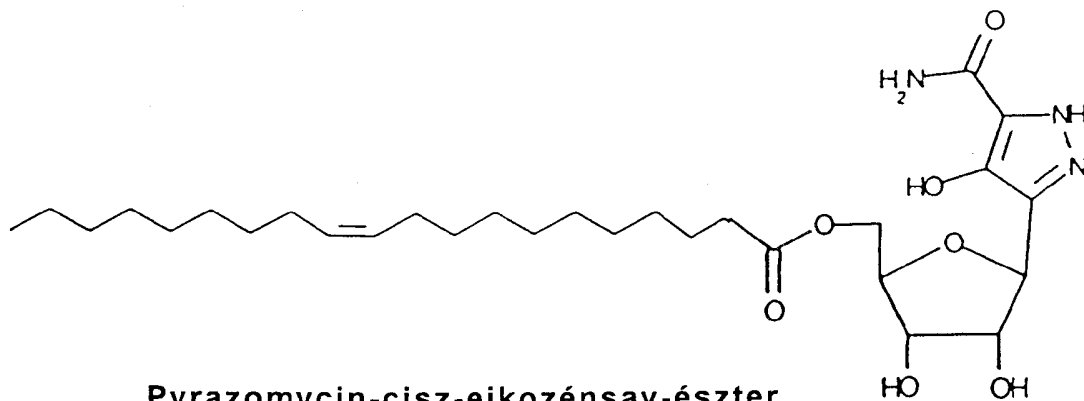




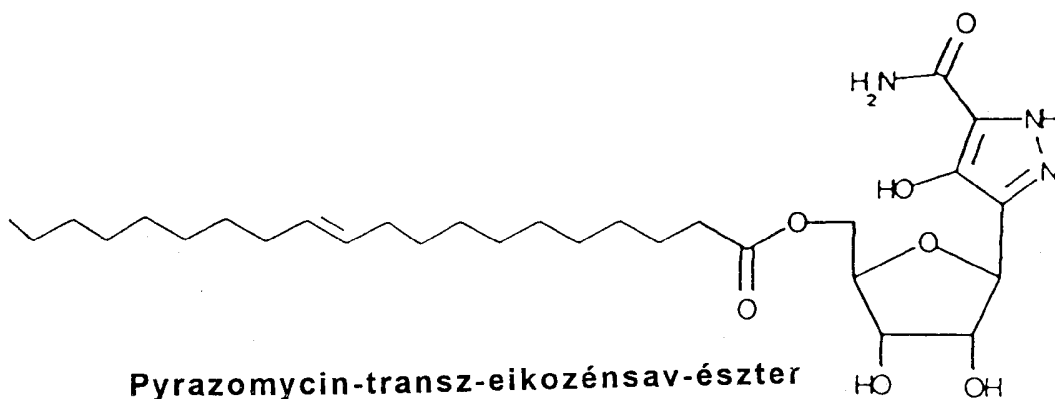
Pyrazomycin-olajsav-észter



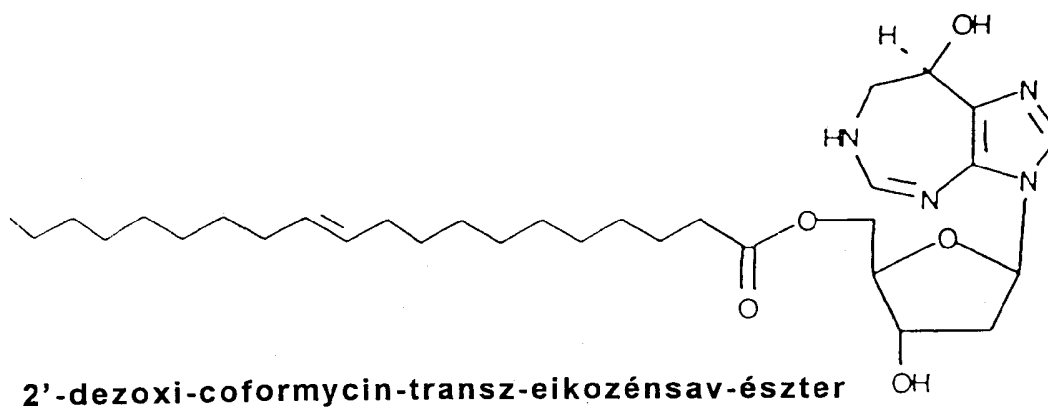
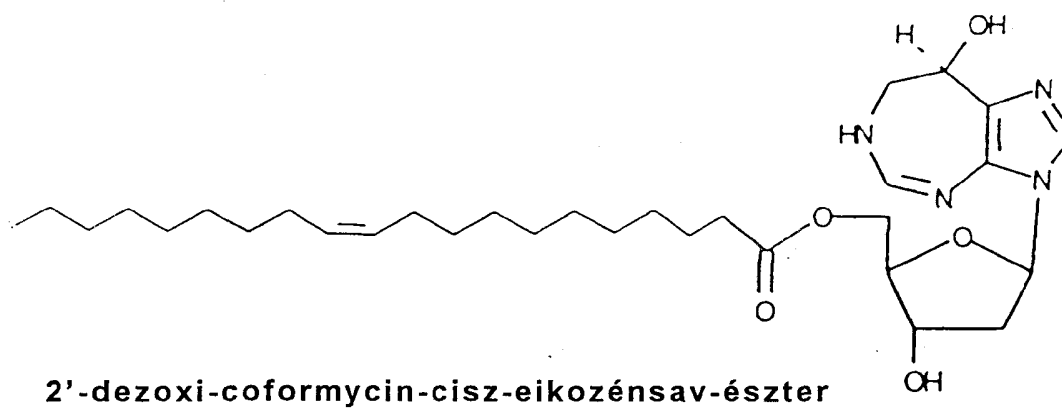
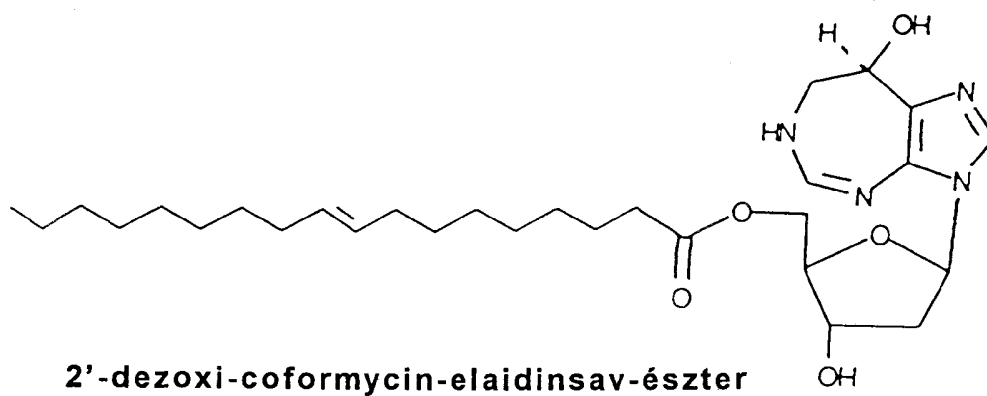
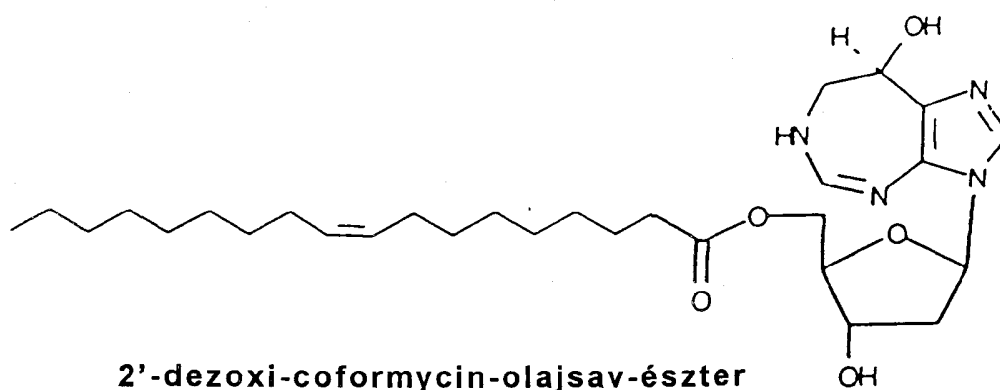
Pyrazomycin-elaidinsav-észter

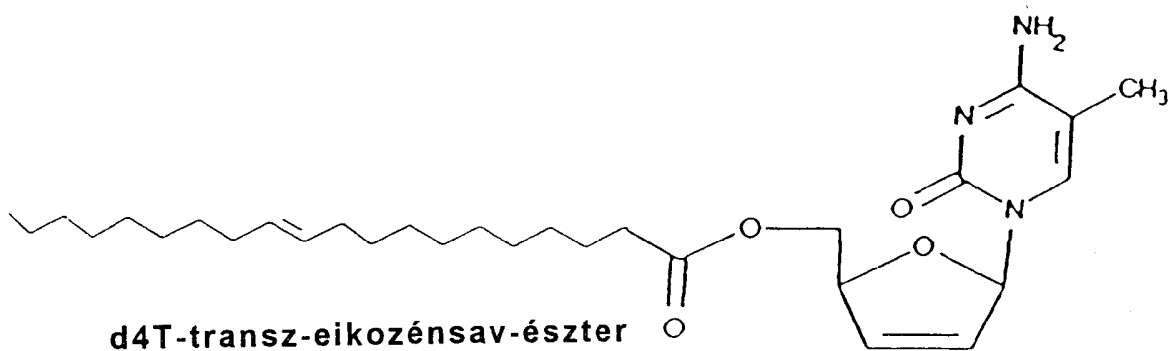
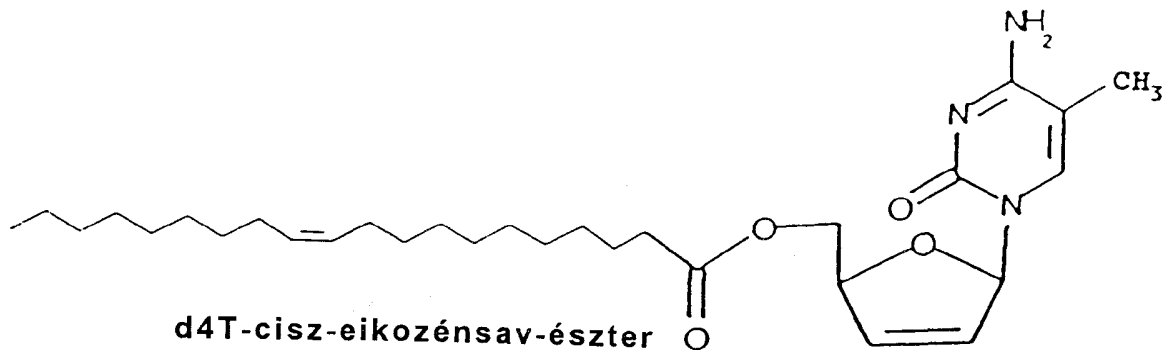
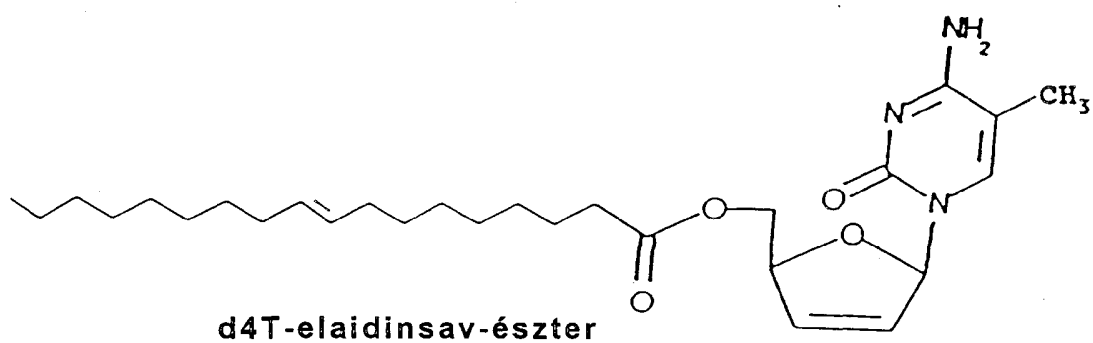
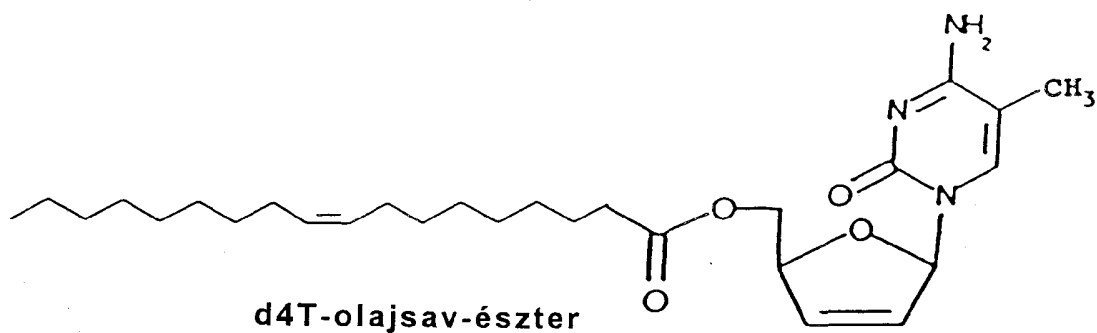


Pyrazomycin-cisz-eikozénsav-észter



Pyrazomycin-transz-eikozénsav-észter



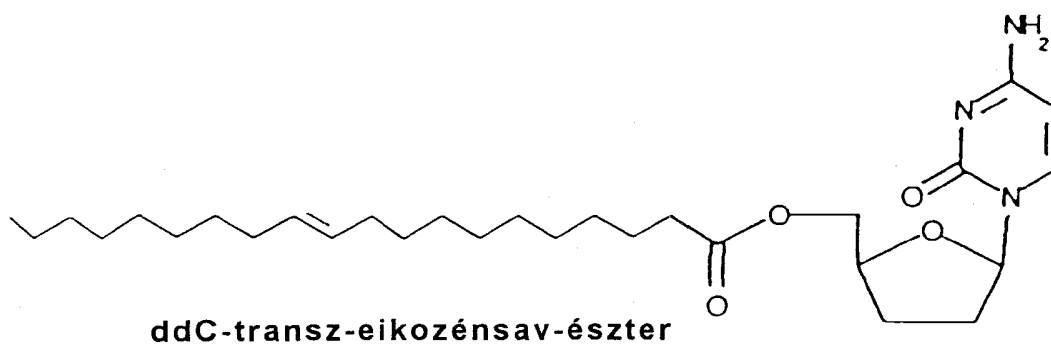
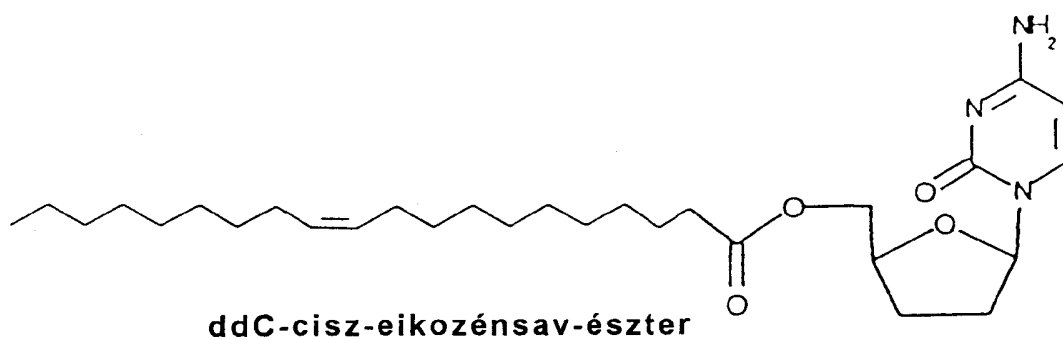
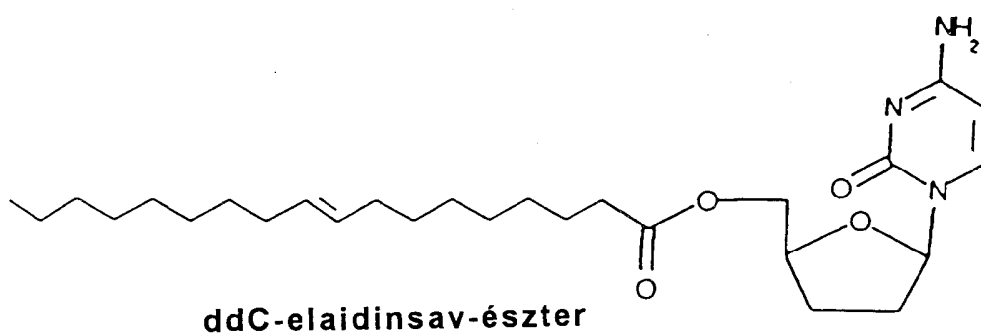
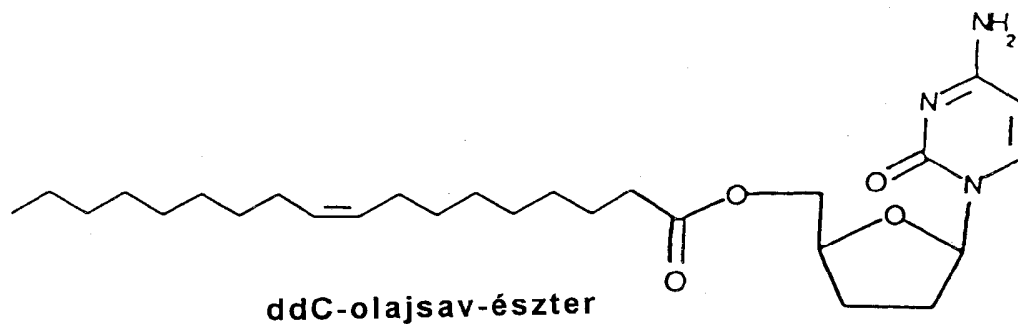


2896/95

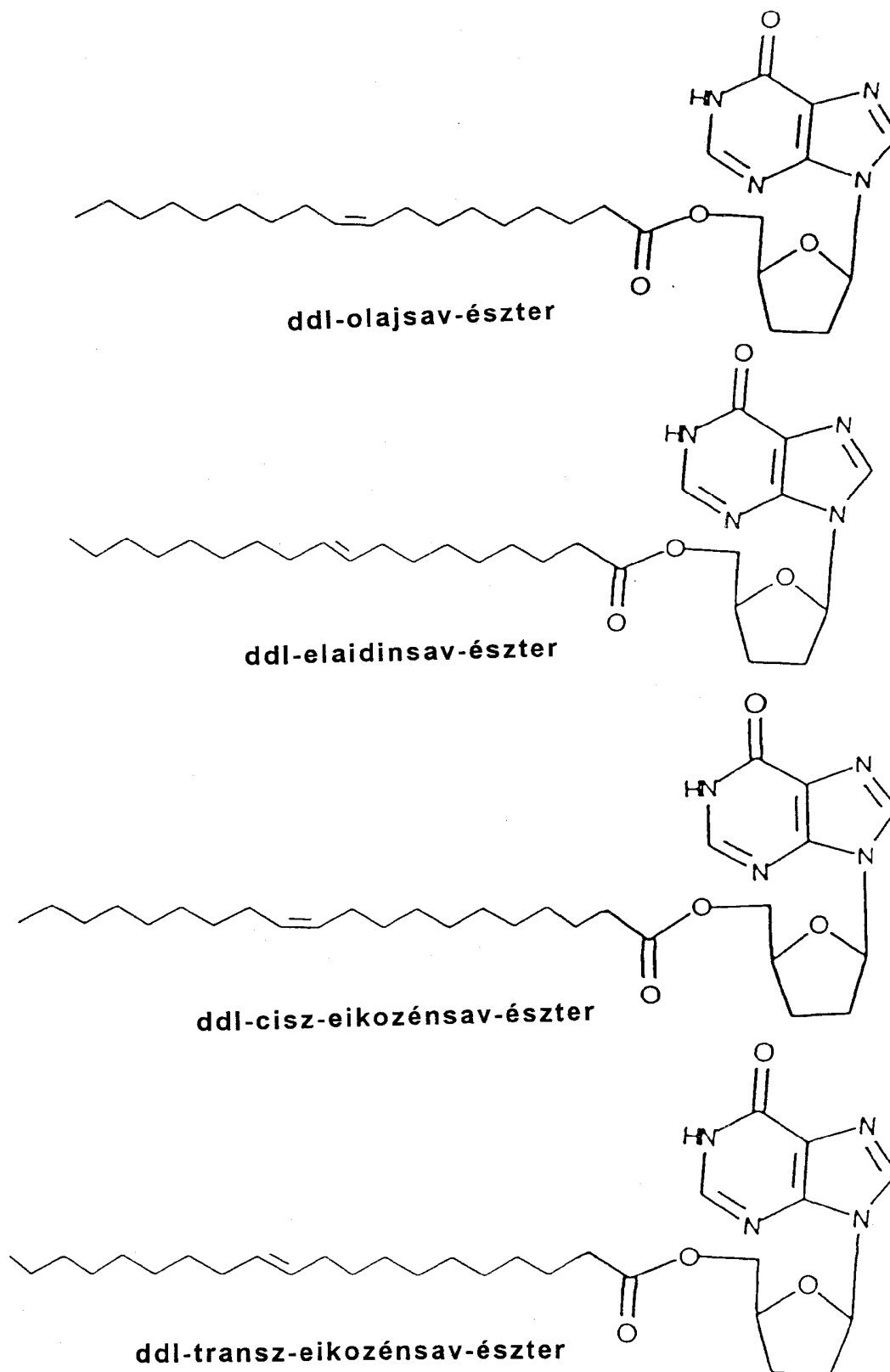
15968

KÖZZÉTETELI
PÉLDÁNY

12/20



4. ábra folytatása



KÖZLEKEDÉSI
HÍRLEVELEZÉS