

Pco 1924

66.037 / ZE

## K I V O N A T

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Kovalens <sup>foszfo</sup>lipid-foszfonokarbonsav-konjugátumok és <sup>ezeket</sup> alkalmazásuk <sup>tanulmányoz</sup>  
vírusellenes gyógyszerkészítményekben

A total of 10 large

X. V (I) általános képletű foszfonokarbonsav-foszfolipid-  
származékok - ahol a képletben

R<sub>1</sub> jelentése egy  $-(CH_2)_e$ -Cycl általános képletű csoporton belül egy egy egyenes vagy elágazó szénláncú telítetett (telítetlen alkilénecsoport, amelyben

e jelentése 4 és 16 közötti egész szám,  
mimellett a harmadik helyzettől számított szénatomok vala-  
melyikét egy heteroatom (oxigénatom, nitrogénatom vagy kén-  
atom) helyettesítheti,

R<sub>2</sub>     jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú telített vagy telítetlen 1-20 szénatomos alkilcsoport,

R<sub>3</sub> jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport, - különösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, neopentil-, texil- vagy fenilcsoport, kolin-, etanol-amin-, karnitin-, 5-7 szénatomos cikloalkil- vagy benzilcsoport vagy

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

amelyekben R<sup>4</sup> jelentése 1-6 szénatomos alkil-, benzil- vagy  
fenilcsoport, és

~~R<sub>5</sub> és R<sub>6</sub> jelentése 1-6 szénatomos alkileszoport, és  
n jelentése 1,2, vagy 3,~~

X jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, kénatom, oxi-karbonil-, karbonil-oxi-, karbonil-amido-, amido-karbonil-, szulfinil- vagy szulfonilcsoport,

Y jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, kénatom, oxi-karbonil-, karbonil-oxi-, karbonil-amido-, amido-karbonil-, szulfinil vagy szulfonilcsoport,

Cycl jelentése ~~5-7~~ szénatomos ciklusos alkilcsoport vagy fenilcsoport,

mimellett a gyűrű szénatomok egyikét nitrogénatom helyettesítheti, és a telített vagy aromás gyűrűk egy vagy több 1-10 szénatomos alkil-, 1-10 szénatomos alkoxi-, 1-10 szénatomos alkil-merkapto-csoporttal vagy halogénatommal lehetnek helyettesítve,

m értéke 0, 1, 2 vagy 3 -

azzal a kikötéssel, hogy R<sub>1</sub> és R<sub>2</sub> jelentése egymással felcserélhető,

valamint tautomerjeik, optikai izomerjeik, racemátjaik, fiziológiailag elfogadható szervetlen vagy szerves bázisokkal készített sóik. ~~és prodrug-jaik.~~

A találmány tárgyát képezik a fenti megjelöléseket tartalmazó, másuttal nem közzétett gyógyszerkészítmények.

Jelenlét képlet (1), (a), (b), (c)

Dr. J. Katal

66.037/ZE

# KÖZZÉTÉTELI PELDANY

Kovalens <sup>foszfo</sup>lipid-foszfonokarbonsav-konjugátumok és <sup>cselket</sup>alkalmazásuk  
tartalék  
vírusellenes gyógyszerkészítményekben

A találmány tárgya az új (I) általános képletű vegyületek, melyek foszfonokarbonsavak lipidszármazékai és ezek észterei - ahol a képletben

$R_1$  jelentése egy  $-(CH_2)_e$ -Cycl általános képletű csoporton belül egy egy egyenes vagy elágazó szénláncú telítetett telítetlen alkilénecsoporthoz, amelyben

$e$  jelentése 4 és 16 közötti egész szám, mimellett a harmadik helyzettől számított szénatomok valamelyikét egy heteroatom (oxigénatom, nitrogénatom vagy kénatom) helyettesítheti,

$R_2$  jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú telítetett vagy telítetlen 1-20 szénatomos alkilcsoporthoz,

$R_3$  jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoporthoz - különösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, neopentil-, texil- vagy fenilcsoporthoz, kolin-, etanol-amin-, karnitin-, 5-7 szénatomos cikloalkil- vagy benzilcsoporthoz vagy

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



amelyekben  $R^4$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-, benzil- vagy fenilcsoport, és

$R_5$  és  $R_6$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

$n$  jelentése 1, 2, vagy 3,

X jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, kénatom, oxi-karbonil-, karbonil-oxi-, karbonil-amido-, amido-karbonil-, szulfinil- vagy szulfonilcsoport,

Y jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, kénatom, oxi-karbonil-, karbonil-oxi-, karbonil-amido-, amido-karbonil-, szulfinil vagy szulfonilcsoport,

Cycl jelentése 5-7 szénatomos ciklusos alkilcsoport vagy fenilcsoport,

mimellett a gyűrű szénatomok egyikét nitrogénatom helyettesítheti, és a telített vagy aromás gyűrűk egy vagy több 1-10 szénatomos alkil-, 1-10 szénatomos alkoxi-, 1-10 szénatomos alkil-merkapto-csoporttal vagy halogénatommal lehetnek helyettesítve,

$m$  értéke 0, 1, 2 vagy 3,

azzal a kikötéssel, hogy  $R_1$  és  $R_2$  jelentése egymással felcserélhető.

Az (I) általános képletű vegyületek tautomerjei és fiziológiailag elfogadható, szervetlen vagy szerves bázisokkal képzett sói, továbbá az új vegyületek előállítására szolgáló eljárás, és az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények szintén a találmány tárgyát képezi.

Mivel az (I) általános képletű vegyületek aszimmetrikus szénatomokat tartalmaznak, ezeknek a vegyületeknek valamennyi optikailag aktív formája és racém keveréke szintén a találmány



tárgyát képezi.

A rosszindulú neopláziát (karcinomák, szarkómák, hematológiai neopláziák) gyulladásos megbetegedések vagy autoimmun megbetegedések, valamint a vírusok vagy retrovírusok által kiváltott megbetegedések - mint például az AIDS, ARC (AIDS-szel összefüggő megbetegedés komplexum), citomegália-herpes-fertőzések vagy hepatitis - terápiáját az alkalmazott terápiás hatóanyagok nem kielégítő hatásossága mellett gyakran a hatóanyagok szélsőséges mellékhatásaival is együttjár. Ez a hatás az alkalmazott gyógyászatilag hatásos anyagok túl kicsi in vivo szelektivitásával, illetve korlátozott terápiás szélességével magyarázható. A gyógyászatilag hatásos anyagok kedvező gyógyászati in vitro tulajdonságai gyakran nem vihetők át az in vivo viszonyokra.

A kutatók ezért évek óta keresnek a gyógyászatilag hatásos anyagok kémiai szerkezetének módosításával olyan új anyagokat, amelyek a terápiás szélesség vonatkozásában javított tulajdonságokkal rendelkeznek. Gyakran kifejlesztnek továbbá új gyógyászati beadási formákat azzal a céllal, hogy a hatóanyagokat célzottan a hatóhelyükre szállítsák, amelyen a gyógyászati hatást ki kell fejteniük. Ennek során különösen az egészséges sejtekkel való nemkívánt kölcsönhatást kell elkerülni. Olyan bevonatsejtek esetében, amelyek megfelelő felszíni antigénnel rendelkeznek, például olyan antitesteket állítottak elő, amelyek ezeket a speciális antigéneket felismerik, és ezáltal célzottan a ráksejthez kötődnek. Az antitesteket megfelelő toxinokkal úgy módosítják, hogy miután a ráksejthez való kötődés végbemegy, a toxin felszabadul és elpusztítja a ráksejtet. A terápiás szélesség javítására egy másik lehetőség a gyógyászati hatóanyag cse-



kély módosításával - például sav- vagy bázisaddíciós sók előállításával vagy gyógyászatilag alkalmazható észterek előállításával [például zsírsav észterek J. Pharm. Sci. 79, 531 (1990)] - a szóbanforgó hatóanyag fizikai tulajdonságait oly módon megváltoztatni, hogy a hatóanyag oldhatósága vagy elviselhetősége javuljon. Ezeket a kémiaailag kismértékben módosított vegyületeket gyakran „prodrug”-oknak is nevezik, mivel a testfolyadékokkal érintkezve vagy a májban (first-pass-metabolizmus) majdnem közvetlenül a gyógyászatilag hatásos anyaggal alakulnak át. Találmányunk körébe tartoznak az (I) általános képletű vegyületek ilyen prodrug-jai is.

A katabolikus stabilitás javítására a nukleozidokat, mint például az ara-C-t és az ara-A-t kémiaailag foszfolipidekhez kötötték. A megfelelő származékok in vivo kisebb toxicitásúak és nagyobb stabilitásúak, mint a nem módosított nukleozidok, az abszorpció és a sejtbe való behatolás azonban alig változott [J. Med. Chem. 32, 367 (1989); Cancer Res. 37, 1640 (1977) és 41, 2707 (1981)]. A nukleozidok további foszfolipid származékait például a következő irodalmi helyekről ismerjük.

A J. Biol. Chem. 265, 6112 (1990) irodalmi helyen a liponukleotidok előállítását és vírusellenes gyógyszerkészítményként való alkalmazását írják le. Azonban csak az ismert nukleozidokat vizsgálták és állították elő, mint például a AZT-t és a ddC-t a kapcsolt dimirisztoil-foszfamidil- és dipalmitoil-foszfamidil-csoportokat zsírsav szerkezetükkel.

A J. Med. Chem. 33, 1380 (1990) irodalmi helyen tioéterlipidek citidin-difoszfáttal képzett nukleozid-konjugátumait írják le, amelyeknek bevonat-ellenes hatásuk van, és az onkoló-

giában lennének alkalmazhatók.

A Chem. Pharm. Bull. 36, 209 (1988) irodalmi helyen leukémia ellenes hatású 5'-(3-SN-foszfátidil)-nukleozidot, valamint annak enzimes előállítását írják le a megfelelő nukleozidokból és foszfokolinokból transzferált aktivitással rendelkező foszfolipáz-D jelenlétében.

A liponukleotidok enzimes szintézisét egyebek közt ismertetik a Tetrahedron Lett. 28, 199 (1987) és Chem. Pharm. Bull. 36, 5020 (1988) irodalmi helyeken is.

A WO 94/13324 számú közzétett nemzetközi szabadalmi leírásban lipidhordozóként alkalmazható orálisan felszívódó 1-O-alkil-, 1-O-acil-, 1-S-acil- és 1-S-alkil-sn-glicero-3-foszfát hatóanyagokat ismertetnek.

Az EP-418814 számú szabadalmi bejelentés, valamint a J. Med. Chem. 34, 1912 (1991) irodalmi hely izoprenoid-foszfinil-formiátokat ismertet spualin-szintetáz-inhibitorokként.

A Biochem. Biophys. Res. Commun. 171, 458 (1990) irodalmi helyen a retrovírus-ellenes palmitil-foszfono-formiáttal képzett lipidkonjugátumát, és a J. Med. Chem. 20, 660 (1977) irodalmi helyen a (hexil-oxi)-hidroxil-foszfinil-ecetsav anti-HIV-aktivitását írják le.

Általában igen hatásos, ha hatékony utat lehet találni a terápiás gyógyszerkoncentrációknak a megfelelő célszervekbe, illetve célsejtekbe való szállítására, AIDS esetében például az immunrendszer és a limfatikus rendszer sejtjeibe, amelyek a vírusreplikáció fő helyeinek számítanak.

A PFA (foszfono-hangyasav) és a PAA (foszfono-ecetsav) jó vírusellenes hatású HSV1 és 2, Influenza, HBV, VZV, EBV, vala-

mint retrovírusos fertőzések ellen.

A PFA/PAA és származékaik bizonyos körülmények között a nukleozidok hatásos alternatívái/kiegészítései, mert a DNS- és RNS-polimerázok, valamint a retrovírusok RT-je széles spektrumát megfelelő szelektivitással gátolják.

A PFA és a PAA önmagában a pirofoszfátokkal való hasonlósága alapján toxikus a csontokban való felhalmozódás révén.

A találmányunk szerinti vegyületek szintén értékes farmakológiai tulajdonságokkal rendelkeznek. Különösen alkalmasak olyan fertőzések gyógyítására és megelőzésére, amelyeket DNS-vírusok - mint például Herpes-Simplex-vírus, Zytomegalie-vírus, Papova-vírus, Varicella-Zoster-vírus, Hepatitis-vírusok és Epstein-Barr-vírus - vagy RNS-vírusok - úgymint Toga-vírusok vagy különösen retrovírusok, mint például a HTLV-I és II onko-vírusok - valamint a Visna lentivírusok és a HIV-1 és 2 emberi immunrendszer vírus okoz.

Az (I) általános képletű vegyületek különösen alkalmasnak látszanak a retrovírusok által okozott HIV-fertőzés klinikai megnyilvánulásainak kezelésére embereken; ilyen például a tartós általános Lymphadenopathie (PGL), az AIDS-szel kapcsolatos betegség-komplexum (ARC) előrehaladott stádiuma és a AIDS klinikai teljes megjelenésű formája, valamint a társult CMV és HSV-fertőzések.

A J. Infect. Dis. 172, 225 (1995) irodalmi helyen ismertetik a Foscarnet (foszfono-hangyasav-trinátriumsó/PFA) vírusellenes/retrovírus-ellenes hatását CMV-Retinitis-ben szenvedő HIV-betegeknél.

A rágcsgáló CMV-vel szembeni vírusellenes hatást a Antiviral



Res. 26, 1 (1995) irodalmi helyen közlik.

A JAMA 273, 1457 (1995) irodalmi hely szerint továbbá a PFA-t CMV-Retinitis kezelésére alkalmazzák.

A PFA és PAA-2',3'-didezoxi-3'-tiacitidin-konjugátumokat, amelyek gátolják a HIV-1 replikációt, a J. Med. Chem. 37, 2216 (1994) irodalmi helyen mutatják be, és a J. Pharm. Sci. 83, 1269 (1994) irodalmi helyen a Foscarnet acil-oxi-alkil-észterét ismertetik.

Különösen érdekes az 5 194 654 számú USA-beli szabadalmi bejelentés, illetve a WO 94/13682 számú közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés. Ezekben foszfonokarbonsavak lipidszármazékait ismertetik, továbbá alkalmazásukat liposzómákban egy különösen stabil liposzómális komplex képződése közben. A megnevezett tág körre kiterjedő és igen spekulatív ismertetés magva az 1-O-alkil-sn-glicero-3-foszfonokarbonsavak, amelyek különösen jól beépülnek a liposzómák lipid kettősrétegébe. Az igényelt alkilcsoportok 2-24 szénatomosak lehetnek, nem tartalmaznak azonban további helyettesítőket.

Példaként és vírusellenes hatást ismertető adatokkal csak az 1-O-oktadecil-sn-glicero-3-foszfonoformiátot (batil-foszfonoformiát) ismertetik. Ez a vegyület a végrehajtott vizsgálatokban és előállításánál során nem bizonyult stabilnak. A megnevezett szabadalmi bejelentésekkel ellentétben a vegyületeket tiszta anyagként oldatban/szuszpenzióban alkalmazták, nem liposzómákban.

A találmányunk szerinti (I) általános képletű vegyületek azonos körülmények között stabilak és úgy in vitro, mint in vivo (egér modellen) egyértelmű előnyökkel rendelkeznek.

A lipid-foszfonokarbonsav-észterek in vitro épp olyan hatá-

sosak, mint a megfelelő szabad karbonsavak. In vivo ezzel szemben egyértelmű előnyöket mutatnak különösen orális beadás esetén.

Az (I) általános képletű vegyületek karbonsav-észterei savban csekélyebb bomlást mutatnak dekarboxileződés révén, és ezáltal jobb a biológiai hozzáférhetőségük. A beadandó dózist eszerint a megfelelő szabad karbonsavhoz képest, tovább lehet csökkenteni.

Javul továbbá a membrán-átjárhatóság, például a vér-agy gát átlépésénél és a sejtmembránon való áthaladásnál a célsejtbe. Mivel a karbonsav-észtereket in vivo először észterázokkal el kell hasítani, a szérumban mért felezési idő meghosszabbodik.

A találmányunk szerinti vegyületek érdekes kiegészítést jelentenek a WO 94/13682 számú közzétett nemzetközi szabadalmi bejelentés és az US 5 194 654 számú szabadalmi bejelentés vegyületeihez, azonban ezeket a vegyületeket az említett bejelentések nem foglalják magukba.

Az (I) általános képletű vegyületek újak. A jobb stabilitás mellett (vegyület és oldat alakjában) az új vegyületek jobb hatást is mutatnak az ismert lipidszármazékokkal összehasonlítva.

Meglepő módon, az (I) általános képletű gyógyászati hatóanyagok a gyógyászatilag hatásos szabad, illetve módosíthatatlan anyagokkal összehasonlítva, nagyobb terápiás szélességet mutatnak. Ezen felül javítják azok tartózkodási idejét a testben, a biológiai hozzáférhetőséget vagy pedig a gyógyászatilag hatásos anyagok gyakran kritikus tényezőként ismert, membrán áthatolási képességét (például vér-agy gát, sejtmembrán és más hasonló). Ezáltal az (I) általános képletű vegyületek hordozó rendszerként

(Carrier) szolgálnak a gyógyászatilag aktív hatóanyagokhoz. Az (I) általános képletű konjugátumok funkciójuk alapján sejten belüli hatóanyag tároló, hatóanyag célbajuttató és hatóanyag szállító rendszerként jelölhetők meg. Hatásukra a gyógyászatilag hatásos anyag a szájon át való beadás után sejten belül felszabadul, mimellett ez a felszabadulás előnyös módon nem a test valamennyi sejtjében, szervében vagy szövetében - azaz nem-speicifikus módon -, hanem célzottan olyan sejtekben, amelyek egy bizonyos enzimet tartalmaznak. Különösen meglepő azonban, hogy a hasítás nem megy végbe az anyag szállítása során a testfolyadékokon keresztül - mint amilyen például a vér, a szérum vagy a nyirokfolyadék vagy a májon való áthaladáskor -, hanem először csak a megfelelő célsejten vagy abban. Ilyen módon elkerüljük a foszfonokarbonsavak nemkívánt kiválasztását a vesén keresztül vagy a konjugátum hasítását a májban úgy, hogy a hatóanyag messzemenően legnagyobb része a mindenkori célsejtekhez vagy azokba szállítható. Ilyen sejtek, mint fent már említettük, különösen a fiziológiailag vagy patofiziológiailag aktivált sejtek, amelyek gyógyászatilag hatásos anyagok beadásakor célként szóbajönnek, mint például a vér leukociták, limfociták, makrofágok és az immunológiai nyirokrendszer más sejtpopulációi. Különösen az aktivált sejtekről van szó (például makrofágok, granulociták, limfociták, leukociták, trombociták, monociták és más hasonló), amelyek a mindenkori betegség kialakulásában patofiziológiai vagy szimptomás szerepet játszanak. Ezen felül olyan sejtekről is szó van, amelyeket vírusok, baktériumok, gombák vagy más mikroorganizmusok fertőztek meg.

Meglepő módon azt is megállapítottuk, hogy egy gyógyászati-

lag hatásos foszfonokarbonsav és észtere terápiás szélessége jelentősen megjavul, ha az anyagot egy igen speciális lipid szerű hordozómolekulához kapcsoljuk. Az így előállított konjugátum új hatóanyagként szolgál gyógyszerészeti beadási formák előállításához. Egészében, a kapcsolás a gyógyászatilag aktív foszfonokarbonsav in vivo hatásának megerősödését váltja ki, mivel a létrejött hatóanyagszállító transzport-rendszer a gyógyászatilag aktív anyagot a célsejtekbe lokalizálja, és ezáltal a gyógyászatilag aktív anyag hatékonysága és elviselhetősége javul. Ez azt jelenti, hogy egyrészt csökkenthető a beadandó gyógyászatilag aktív foszfonokarbonsav mennyisége vagy másrészt, ugyanazon hatásos mennyiség megtartása mellett erősebb gyógyászati hatást érünk el.

A konjugátumból a gyógyászatilag aktív foszfonokarbonsavat a konjugátum enzimés hidrolízisével szabadítjuk fel.

AZ (I) általános képletű konjugátumok határozott előnyöket mutatnak a nem-konjugált gyógyászatilag hatásos foszfonokarbonsavakkal, illetve azok észtereivel összehasonlítva. A specifikus, a gyógyászatilag hatásos anyaghoz kovalensen kötött hordozó, javítja a rosszul reszorbeált gyógyászatilag hatásos anyagok biológiai hozzáférhetőségét, a potenciálisan mérgező hatóanyag molekulák elviselhetőségét, a gyorsan kiválasztódó vagy metabolizálódó gyógyszerkészítmények tartózkodási idejét, és a membránon nehezen áthatoló vegyületek membránteleprációját (például agy-vér sejtek és más hasonló). A lipidrész enzimés hasítása általában nem a szérumban következik be, hanem csak a sejten belül. Ezenkívül a hordozó rész lecitin szerű szerkezetével, amely a kívánt hatástól alapvető javítja a gyógyászatilag

hatásos anyag behatolását vagy membránon való áthatolási képességét, és depot hatást mutat. Ezen felül a lipidkonjugátumok gyomor- bélrendszeri elviselhetősége sokkal nagyobb, mint tiszta, gyógyszerészetileg hatásos foszfonokarbonsavé. A lipidkonjugátum a reszorpcionál is jobb áthatolást mutat a membránszerkezeteken és ezáltal jobban legyőzi a reszorpciós gátakat. Ugyanez érvényes például a vér-agy gát áthatolásra.

A konjugátum plazma- és szöveti fehérjékhez való jobb kötődése révén, továbbá még javul az in vivo eloszlás. A konjugátum a normális biológiai átalakulás révén először tioéterből szulfoxiddá oxidálódik, ami azonban a szulfoxid equipotens hatása révén, a tioéterhez hasonlítva, semmilyen hátrányt nem jelent. A gyógyszerészetileg hatásos foszfonokarbonsavnak a konjugátumból való lassú felszabadulása révén, egy alacsonyabb, de hosszabb időtartam alatt állandóbb hatóanyag tükröt biztosítunk, és ezáltal a hatás javul és/vagy a mérgező mellékhatások elkerülhetők. A felszabadult, gyógyszerészetileg hatásos anyag monofoszfátja formájában nagy hidrofilitása miatt, többé nem hatol ki a sejtéből.

Úgy a teljes testben, a sejtekben, mint a szervekben való felezési idő értékek a konjugáció révén jelentősen meghosszabbodnak a konjugátumban a szervezetben való hosszabb tartózkodási ideje alapján. Mivel a szérumban és különböző szervekben nincsen hasítási aktivitás, ezért a csontvelőre és a szervekre kifejtett toxicitás hiányzik, illetve csak jóval csekélyebb mértékben figyelhető meg. Különösen előnyös, hogy az (I) általános képletű általános képletű konjugátumok különböző célszervekben, szövetekben vagy sejtekben, specifikusan feldúsulnak.

Az (I) általános képletű vegyületeket olyan gyógyszerkészítmények előállításában használhatjuk fel hatóanyagokként, mely gyógyszerkészítmények valamennyi olyan megbetegedésben alkalmazhatók, melyeknél szükséges vagy előnyös a gyógyszerészetileg hatásos anyag magas szintje a sejtekben, szervekben vagy szövetekben. Ehhez a hatóanyag tároló, szállító, célbajuttató („Drug-Storage-Delivery-Targeting” rendszerként megjelölhető rendszerhez lényeges előfeltétel, hogy a kívánt terápia vonatkozásában megfelelő sejtek rendelkezzenek egy hasítási enzimmel, egy első lépésben a hatóanyag megkötődjön, és ezután a sejtmembránon keresztül a sejt belsejébe transzportálódjon, mimellett a hatóanyag hasítása a fiziológiailag hatásos foszfonokarbonsavra, vagy lényegében a sejtmembránon keresztül, való szállítással egyidejűleg vagy később, részben a sejten belül történjen. A sejten belüli hasítás különösen olyan esetekben fordul elő, amelyekben a hasító enzim a sejten belül is megtalálható.

Alkalmas célsejtek például az immunológiai-limfatikus rendszer sejtjei (például vér leukociták, monociták, makrofágok, limfociták) vagy fertőzött sejtek.

Meglepő módon azt is találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek a DNS-, illetve RNS-vírusok szaporodását a vírusspecifikus DNS-, illetve RNS-transzkripció szintjén gátolják. Az anyagok a reverz transzkriptáz enzim gátlása révén, befolyásolni tudják a retrovírusok szaporodását [vö. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 83, 1911, 1986, illetve Nature 325, 773, (1987)]. Különös terápiás jelentősége van a HIV-vírusra az AIDS immungyengeség megbetegedés okozójára kifejtett gátló hatásnak. Az AIDS kezelésére ma egybek között 3'-azido-3'-dezoxi-timidint (DE-A-3608606



számú szabadalmi leírás) engedélyeznek AIDS-es betegeknek. A 3'-azido-3'-dezoxi-timidin a csonvelőre kifejtett toxikus mellékhatásai azonban a kezelt betegek, mintegy 50 %-ánál vértranszfúziót tesznek szükségessé. Az (I) általános képletű vegyületek nem rendelkeznek ezzel a hátránnyal. Vírusellenes hatásúak anélkül, hogy gyógyszerészetileg lényeges dózisokban citotoxikusak lennének.

A találmányunk szerinti vegyületek és gyógyszerkészítmények, más gyógyszerkészítményekkel kombinációban is alkalmazhatóak a fent megnevezett fertőzések kezelésére és megelőzésére. Ilyen további gyógyszerkészítmények példái azok a szerek, amelyek a HIV-fertőzések vagy az ezt a megbetegedést kísérő betegségek kezelésére és megelőzésére alkalmazhatók, mint például a 3'-azido-3-dezoxi-timidin, 2',3'-didezoxi-nukleozidok, így a 2',3'-didezoxi-citidin, 2',3'-didezoci-adenozin és a 2',3'-didezoxi-inozin, aciklusos nukleozidok (például Acyclovir), nem-nukleozidos RT-inhibítorok, proteáz inhibítorok, mint például Invirase, interferonok, mint például Interferon- $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ , citokinok és interleukinok (például Interleukin 16), kemokinek, mint például MIP1 $\alpha$ , MIP1 $\beta$ , CC1, renális kiválasztási inhibítorok, mint például Probenicid, nukleozidtranszport-inhibítorok, mint például Dipyridamol, immunmodulátorok is, mint például Interleukin II vagy stimuláló faktorok, mint például granulocita-makrofág telepstimuláló faktorok (GM-CSF), granulocita telepstimuláló faktorok (G-CSF, Neutropoetin), thrombopoetin és thrombopoetin szerű faktorok. A találmány szerinti vegyületeket és a másik gyógyszerkészítményt külön-külön, egyidejűleg adott esetben egy szer

szerű vagy két külön formulázott alakban vagy különböző időpontokban adhatjuk be, hogy szintergetikus hatást érzünk el.

Az (I) általános képletű vegyületek lehetséges sóiként elsősorban a karboxil- és foszfonátcsoport, alkálifém-, alkáliföldfém- vagy ammóniumsói jönnek szóba. Alkálifémsóként előnyösek a lítium-, nátrium- és káliumsók. Alkáliföldfémsóként különösen a magnézium- és kalciumsók jönnek szóba. Találmányunk értelmében ammóniumsók alatt olyan sókat értünk, amelyek az ammóniumiont tartalmazzák, amely legfeljebb négyszeresen helyettesítve lehet 1-4 szénatomos alkilcsoportokkal és/vagy aralkilcsoportokkal, előnyösen benzilcsoportokkal. A helyettesítők lehetnek azonosak vagy különbözőek.

Az (I) általános képletben  $R_1$  előnyösen egy egyenes szénláncú, telített alkilcsoportot jelen, mimellett e jelentése 5-12 szénatom, Cycl jelentése előnyösen ciklohexil- vagy ciklopentilcsoport, illetve fenilcsoport, mely adott esetben 1-4 szénatomos alkilcsoporttal vagy halogatommal helyettesített. X és Y egymástól függetlenül előnyösen kénatom, szulfinil-, szulfonilcsoport, oxigénatom vagy vegyértékkötés. Különösen előnyösen X jelentése kénatom és Y jelentése oxigénatom. A  $-(CH_2)_e$ -Cycl csoport előnyösen a  $C_3$  alapváz 3-helyzetében helyezkedik el, és e jelentése előnyösen 6-10.  $(CH_2)_e$ -Cycl jelentése különösen előnyösen fenil-hexil- vagy ciklohexil-hexil-csoport.  $R_2$  jelentése alkilcsoportként előnyösen egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen 4-12 szénatomos alkilcsoport. Különösen előnyös alkilcsoportok  $R_2$  jelentésében a nonil-, decil-, undecil- vagy dodecilcsoport.

Különösen előnyös kapcsolt foszfonokarbonsavak a találmá-



nyunk szerinti (I) általános képletű konjugátumokban a következők:

foszfonohangyasav

foszfonoecetsav

foszfonopropionsav.

A foszfonohangyasav, foszfonoecetsav és foszfonopropionsav előnyös észterei a metil-, etil-, propil-, butil-, terc-butil- és benzilészter.

Az (I) általános képletű vegyületeket a következőképpen állíthatjuk elő.

1) egy (II) általános képletű vegyületet - ahol a képletben  $R_1$ ,  $R_2$  és  $n$  jelentése a fenti - egy (III) általános képletű vegyülettel - ahol a képletben  $n$  és  $R_3$  jelentése a fenti és  $R_3$  előnyösen egy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelent - reagáltatunk egy adott esetben helyettesített arilszulfonsav-klorid jelenlétében egy szerves bázisban, illetve egy bázis jelenlétében egy közömbös szerves oldószerben, és ezt követően a karbonsav-észtert lúgos elszappanosítással egy (I) általános képletű származékká, illetve annak fiziológiailag elfogadható sójává alakítunk át, vagy

2) egy (III) általános képletű vegyületből és egy alkilszulfonsav- vagy arilszulfonsav-kloridból egy vegyes anhidridet állítunk elő, és egy bázis jelenlétében egy közömbös szerves oldószerben, illetve közvetlenül a bázisban egy (II) általános képletű alkohollal reagáltatjuk és ezt követően a karbonsav-észtert adott esetben lúgosan elszappanosítjuk, vagy

3) egy (III) általános képletű foszfonokarbonsavat - ahol a képletben  $R_3$  jelentése hidrogénatom - egy (II) általános képletű

alkohollal reagáltatunk egy bázis és egy adott esetben helyettesített arilszulfonsav-klorid jelenlétében és szükség szerint egy fiziológiailag elfogadható sójává vagy észterévé alakítjuk át, vagy

4) egy (III) általános képletű vegyületből - ahol a képletben  $R_3$  jelentése hidrogénatom - és egy alkilszulfonsav- vagy arilszulfonsav-kloridból előállított vegyes anhidridet egy bázis jelenlétében, esetlegesen egy közömbös szerves oldószerben, egy (II) általános képletű alkohollal reagáltatunk, és a konjugátumot adott esetben fiziológiailag elfogadható sójává alakítjuk át, vagy

5) egy (IV) általános képletű foszfonsav-dikloridot, amely Bhongle és munkatársai módszerével (Synthetic Commun. 17, 1071 (1987) állítható elő egy foszfonsav-bisz(trimetil-szilil)-észterből kiindulva, oxalil-kloriddal végzett reagáltatással egy (II) általános képletű alkohollal reagáltatunk egy bázis jelenlétében 1:1 molarányban, vagy

6) egy (III) általános képletű vegyületet oxalil-kloriddal, amint azt a Tetrahedron Letters 33, 7473 (1992) irodalmi helyen leírják, a megfelelő (IV) általános képletű foszfonsav-dikloriddá alakítunk át, amelyet ezután egy (II) általános képletű alkohollal egy bázis jelenlétében 1:1 molarányban reagáltatunk. A köztiterméként képződő foszfonsav-monokloridot félészterre szappanosítjuk el, és a karbonsav-észtert lúgos elszappanosítással egy (I) általános képletű származékká, illetve annak fiziológiailag elfogadható sójává alakítunk át.

A (II) általános képletű vegyületek előállítását példaszerűen leírják az EP 0545966 számú szabadalmi leírás példáiban.

Az (I) általános képletű vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények például vírusos fertőzések kezelésére alkalmazhatók folyékony vagy szilárd formában, enterálisan vagy parenterálisan. Ennek során a szokásos alkalmazási formák jönnek számításba, mint például a tabletták, kapszulák, drazsék, szirupok, oldatok vagy szuszpenziók. Injekciós közegként előnyösen vizet alkalmazunk, amely az injekciós oldatoknál szokásos adalékanyagokat, úgymint stabilizálószereket, oldékonyságnövelőket és puffereket tartalmaznak. Ilyen típusú adalékanyagok például a tartarát- vagy citrátpuffer, etanol, komplexképzők, úgymint etilén-diamin-tetraecetsav és ennek nem-toxikus sói, nagymolekulájú polimerek, úgymint folyékony poli(etilén-oxid), viszkozitás szabályozásra.

Az injekciós oldatok folyékony hordozóanyagainak sterilnek kell lenniük, és előnyösen ampullákba töltjük azokat. Szilárd hordozóanyagok például a keményítők, laktóz, mannit, metil-celulóz, talkum, finomszemcsés kovasav, nagyobb molekulájú zsírsavak, úgymint sztearinsav, zselatin, agar-agar, kalcium-foszfát, magnézium-sztearát, állati és növényi zsírok, szilárd, nagymolekulájú polimerek, úgymint polietilén-glikol, és más hasonlóak. A szájon át való beadásra alkalmas készítmények kívánt esetben ízjavító és édesítőanyagokat is tartalmazhatnak.

A dozirozás különböző tényezőktől, úgymint a beadás módjától, a kezelt fajtól, kortól vagy egyéni állapottól függhet. A találmány szerinti vegyületeket szokásos módon naponta és testtömeg-kilogrammonként 0,1-100 mg, előnyösen 0,2-80 mg mennyiségében alkalmazzuk. Előnyös a napi dózist 2-5 beadásra elosztani, mimellett mindegyik beadásnál 1-2 tablettát alkalma-



zunk 0,5-500 mg hatóanyag-tartalommal. A tabletták lehetnek késleltetett hatóanyagfelszabadításúak is, miáltal a beadások száma naponta 1-3-ra csökken. A késleltetett hatóanyagfelszabadítású tabletták hatóanyag tartalma 2-1000 mg lehet. A hatóanyagot tartós infúzió formájában is adagolhatjuk, aminek során szokásosan 5-5000 mg naponként mennyiség elegendő.

A találmányunk körébe tartoznak a példákban megnevezett vegyületeken kívül a következő (I) általános képletű vegyületek.

- 1) [ /3-(4-klór-fenil-hexil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi] -  
-hidroxil-hangyasav
- 2) [ /3-(6-ciklohexil-hexil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi] -  
-hidroxil-foszfinil-hangyasav-izopropil-észter
- 3) /3-(fenil)-oxi-hexil-merkaptó-2-(decil-oxi)/-propoxi-hid-  
roxil-foszfinil-hangyasav
- 4) /3-(fenil)-heptil-merkaptó-2-(decil-oxi)/-propoxi-hidroxil-  
-foszfinil-hangyasav
- 5) [ /3-(6-ciklohexil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-hidroxil-foszfinil-  
-hangyasav-pentil-észter
- 6) [ 3-/(m-etil-fenil)-decil-merkaptó/-2-decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxil-foszfinil-hangyasav
- 7) [ 3-(p-terc-butil-fenil)-oktil-merkaptó/-2-(decil-oxi)] -  
-propoxi-hidroxil-foszfinil-hangyasav
- 8) /3-(ciklohexil-heptil-merkaptó)-2-(decil-oxi)-propoxi-hid-  
roxil-foszfinil-hangyasav
- 9) /3-(ciklopentil-nonil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi-hid-  
roxil-hangyasav
- 10) /3-(cikloheptil-oktil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi-hid-  
roxil-foszfinil-hangyasav



- 11) [ 3-(ciklohexil-oxi-pentil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxil-foszfinil-hangyasav
- 12) [ 3-(ciklohexil-merkaptó-pentil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -  
-propoxi-hidroxil-foszfinil-hangyasav
- 13) [ 3-(fenil-undecil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-hidroxil-  
-foszfinil-hangyasav
- 14) /3-(dodecil-merkaptó)-2-(fenil-hexil-merkaptó)/-propoxi-hid-  
roxil-foszfinil-hangyasav
- 15) /3-(decil-oxi)-2-(ciklohexil-hexil-merkaptó)/-propoxi-hid-  
roxil-foszfinil-hangyasav
- 16) [ 3-/(p-klór-fenil)-hexil-merkaptó/-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxil-foszfinil-ecetsav
- 17) [ 3-/(p-terc-butil-fenil)-oxi-oktil-merkaptó/-2-(decil-oxi)] -  
-propoxi-hidroxil-foszfinil-ecetsav
- 18) [ /3-(6-ciklohexil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi] -hidroxil-  
-foszfinil-hangyasav-benzil-észter
- 19) /3-(fenil-heptil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi-hidroxil-  
-foszfinil-ecetsav
- 20) [ 3-/(p-klór-fenil)-oxi-pentil-merkaptó/-2-(decil-oxi)] -  
-propoxi-hidroxil-foszfinil-ecetsav
- 21) [ 3-/(m-etil-fenil)-decil-merkaptó/-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxil-foszfinil-ecetsav
- 22) [ 3-/(p-terc-butil-fenil)-oktil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -  
-propoxi-hidroxil-foszfinil-ecetsav
- 23) /3-(ciklohexil-heptil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxil-foszfinil-ecetsav
- 24) [ 3-(ciklopentil-nonil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxil-foszfinil-ecetsav



- 25) [ 3-(cikloheptil-oktil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxí-foszfinil-ecetsav
- 26) [ 3-(ciklohexil-oxi-pentil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxí-foszfinil-ecetsav
- 27) [ 3-(ciklohexil-merkaptó-pentil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -  
-propoxi-hidroxí-foszfinil-ecetsav
- 28) [ 3-(fenil-undecil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxí-foszfinil-ecetsav
- 29) /3-(dodecil-merkaptó)-2-(fenil-hexil-merkaptó)/-propoxi-hid-  
roxí-foszfinil-ecetsav
- 30) /3-(decil-oxi)-2-(ciklohexil-hexil-merkaptó)/-propoxi-hid-  
roxí-foszfinil-ecetsav
- 31) [ 3-/(p-klór-fenil)-hexil-merkaptó/-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxí-foszfinil-propionsav
- 32) [ 3-/(p-terc-butil-fenil)-oxi-oktil-merkaptó/-2-(decil-oxi)] -  
-propoxi-hidroxí-foszfinil-propionsav
- 33) /3-(fenil-oxi-hexil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi-  
-hidroxí-foszfinil-propionsav
- 34) /3-fenil-heptil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi-hidroxí-  
-foszfinil-propionsav
- 35) [ 3-/(p-klór-fenil)-oxi-pentil-merkaptó/-2-(decil-oxi)] -  
-propoxi-hidroxí-foszfinil-propionav
- 36) [ 3-/(m-etil-fenil)-decil-merkaptó/-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxí-foszfinil-propionsav
- 37) [ 3-/(p-terc-butil-fenil)-oktil-merkaptó/-2-(decil-oxi)] -  
-propoxi-hidroxí-foszfinil-propionsav
- 38) /3-(ciklohexil-heptil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxí-foszfinil-propionsav



- 39) [ 3-(ciklopentil-nonil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxifoszfinil-propionsav
- 40) [ 3-(cikloheptil-oktil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxifoszfinil-propionsav
- 41) [ (ciklohexil-oxi-pentil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-  
-hidroxifoszfinil-propionsav
- 42) [ 3-(ciklohexil-merkaptó-pentil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -  
-propoxi-hidroxifoszfinil-propionsav
- 43) [ 3-(fenil-undecil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -propoxi-hid-  
roxi-foszfinil-propionsav
- 44) /3-(dodecil-merkaptó)-2-(fenil-hexil-merkaptó)/-propoxi-  
-foszfinil-propionsav
- 45) /3-(decil-oxi)-2-(ciklohexil-hexil-merkaptó)/-propoxi-hid-  
roxi-foszfinil-propionsav
- 46) [ /3-(6-ciklohexil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi] -hid-  
roxi-foszfinil-hangyasav-izobutil-észter
- 47) [ /3-(6-fenil-hexil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi] -hid-  
roxi-foszfinil-hangyasav-etil-észter
- 48) [ /3-(6-fenil-hexil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi] -  
-hidroxifoszfinil-hangyasav-propil-észter
- 49) [ /3-(6-fenil-hexil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi] -hid-  
roxi-hangyasav-terc-butyl-észter
- 50) [ /3-(6-fenil-hexil-merkaptó)-2-(decil-oxi)] -hidroxifosz-  
finil-hangyasav-(2-dimetil-amino)-etil-észter.

**1. példa****R,S-[/3-(6-Fenil-hexil-merkaptó)-2-(decil-oxi/-propoxi]-hidroxí-  
-foszfinil-hangyasav-dinátriumsó (1. számú vegyület)  
(Ph6S10Op-PFA)**

6-Fenil-1-hexántiol (13. számú vegyület)

15,0 g (62,2 mmól) 1-bróm-6-fenil-hexánt (ismertetik a PCT/EP95/04413 számú közzétett nemzetközi szabadalmi leírásban) 40 ml etanolban oldva, nitrogén-atmoszférában hozzáadunk 7,10 g (93,3 mmól) tiokarbamid 30 ml etanollal készített oldatához. Az elegyet 7 órát forraljuk visszafolytatás közben, hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni, elegyítjük 33 ml tömény ammóniával és 4 órán át hevítjük visszafolytatás közben. Ezután megsavanyítjuk 1 pH-ra 15 ml tömény sósav-oldattal. 3x200 ml éterrel extraháljuk, vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A maradékot felvesszük diklór-metánnal, a szilárd anyagot leszívátjuk, diklór-metánnal utánmossuk és a szűrletet vákuumban bepároljuk. 9,80 g (82 %) 13.számú vegyületet kapunk szintelen olaj alakjában.

**R,S-2-(Decil-oxi)-3-(6-fenil-hexil-merkaptó)-1-propil-benzoát  
(14. számú vegyület)**

Nitrogén-atmoszférában 100 ml metil-etil-ketonba 9,60 g (49,4 mmól) 13. számú vegyületet, és 6,80 g (49,4 mmól) kálium-karbonátot teszünk, 15 percig keverjük, majd 19,7 g (49,4 mmól) 3-bróm-2-(decil-oxi)-1-propil-benzoáttal (12. számú vegyület, ismerteti az EP 0545966 számú szabadalmi leírás), és egy kris-





tály kálium-jodiddal elegyítjük. 5 ml dimetil-formamid hozzáadása után 48 órán át keverjük szobahőmérsékleten. Az elegyet leszívátjuk a kálium-karbonátról, a csapadékot heptánnal mossuk és a szűrletet vákuumban besűrítjük. A maradékot vízben felvesszük, heptánnal extraháljuk, a szerves fázist 0,5 normál nátrium-hidroxiddal mossuk, vízzel semlegesítjük, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 25,6 g (100 %) 14. számú vegyületet kapunk, amelyet további tisztítás nélkül használunk fel a 15. számú vegyület előállítására.

***R,S-2- (Decil-oxi) -3- (6-fenil-hexil-merkpto) -1-propanol (15. számú vegyület)***

Nitrogénatmoszférában szobahőmérsékleten, összesen 48 órán át keverjük 25,5 g (49,7 mmól) 14. számú vegyület, 30 ml etanol és 12 ml (60,0 mmól) 5 normál nátrium-hidroxid keverékét. Ezután vákuumban bepároljuk, vízben felvesszük, diklór-metánnal extraháljuk, 1 normál nátrium-hidroxiddal és vízzel mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. 18,9 g (93 %) nyerste-terméket kapunk. A tisztítást kovasavgélen pillanat-kromatográfiával végezzük (futtatószer: hexán/etil-acetát, 7:1), így 12,8 g (63 %) 15. számú vegyületet különítünk el, színtelen olaj alakjában.

***Diklór-foszfinil-hangyasav-metil-észter (16. számú vegyület)***

Nitrogénatmoszférában feloldunk 28,2 g (99,2 mmól) di(tri-metil-szilil-oxi)-hidroxifoszfonil-hangyasav-metil-észtert (előállítása Synthetic Commun. 17, 1071 (1987), Tetrahedron



lett. 33, 7473 szerint) 150 ml diklór-metánban és 5 csepp dimetil-formamidban és 0°C-on 30 percen belül hozzácsepegtetünk 37,8 g (0,297 mól) oxalil-kloridot. 2 óra keverés után szobahőmérsékleten az oldószert vákuumban eltávolítjuk, és az elegyet nagyvákuumban desztilláljuk. 12,1 g (69 %) 16.számú vegyületet kapunk, amelynek forráspontja 42-45°C, 0,19 mbar.

***R,S-[/3-(6-Fenil-hexil-merkpto)-2-(decil-oxi)/-propoxi]-  
hidroxi-foszfinil-hangyasav-metil-észter (17. számú vegyület,  
12.21. példa)***

Nitrogénatmoszférában feloldunk 1,50 g (8,48 mmól) diklór-foszfonil-hangyasav-metil-észtert (16. számú vegyület) 15 ml diklór-metánnal, és 5°C-ra hűtjük le. 15 percen belül hozzácsepegtetjük 3,50 g (8,48 mmól) R,S-2-(decil-oxi)-3-(6-feil-hexil-merkpto)-1-propanol (15. számú vegyület), és 900 ml (8,48 mmól) trietil-amin 20 ml diklór-metánnal készített oldatát, miközben a belső hőmérséklet 10°C-ra emelkedik. Az elegyet 30 percig 10°C-on tartjuk, majd 3 órát keverjük szobahőmérsékleten, és ezt követően beleöntjük 7,85 ml 1 normál nátrium-hidroxid és 200 ml jeges vízben oldatába. Kétszer extraháljuk 100-100 ml diklór-metánnal, az egyesített szerves fázisokat vízzel mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer vákuumban végzett eltávolítása után 4,3 g (95 %) olajat kapunk, amelyet kovasavgélen végzett pillanat-kromatográfiával tisztítunk. A fel nem használt 15. számú vegyület eluálása után (1,35 g, futtatószer etil-acetát) a diklór-metán/metanol 10:1 arányú elegyével végzett futattás 2,52 g (56 %) 17. számú vegyületet (21. példa)

eredményez szintelen olaj alakjában.

Nitrogénatmoszférában elegyítjük 2,50 g (4,71 mmól) 17. számú vegyület, 20 ml etanol és 20 ml tetrahidrofurán keverékét, 4,7 ml (14,1 mmól) 3 normál nátrium-hidroxiddal. Az elegyet 2 órát keverjük szobahőmérsékleten, az oldószert rotációs bepárlóban bepároljuk, a maradékot 250 ml vízben felvesszük és 2x50 ml terc-butil-metil-éterrel extraháljuk. A vizes fázist pH-ját 1 normál hidrogén-kloriddal 8,5-re állítjuk be, és a vizet fagyasztva szárítással eltávolítjuk. 2,3 g (87 %) 1. számú vegyületet kapunk, olvadáspontja: 212-214°C.

## 2. példa

R,S-[/3-(12-Fenil-dodecil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi]-hidroxifoszfinil-hangyasav-dinátriumsó (2. számú vegyület)  
(Ph12S10OP-PFA)

### **12-Fenil-1-dodekántiol (18. számú vegyület)**

A 13. számú vegyület előállításánál leírt módon (1. példa) 15,0 g (46,1 mmól) 1-bróm-12-fenil-dodekánt 5,3 g (69,2 mmól) tiokarbamiddal reagáltatunk. 11,1 g (87 %) 18. számú vegyületet kapunk.

**R,S-(Decil-oxi)-3-(12-fenil-dodecil-tio)-propil-benzoát (19. számú vegyület)**

10,8 g (38,8 mmól) 18. számú vegyületből, és 15,3 g (38,8 mmól) 12. számú vegyületből 20,0 g (92 %) 19. számú vegyületet kapunk.



***R,S-(Decil-oxi)-3-(3-(12-fenil-dodecil-tio)-1-propanol (20.számú vegyület***

4,40 g (7,37 mmól) 19. számú vegyület 3,0 ml (15 mmól) 5 normál nátrium-hidroxiddal végzett hidrolízise 3,08 g (85 %) 20. számú vegyületet eredményez színtelen olaj alakjában.

Az 1. példával analóg módon 1,90 g (9,95 mmól) 16.számú vegyületből, és 4,90 g (9,95 mmól) R,S,2-(decil-oxi)-3-(12-fenil-dodecil-merkaptó)-1-propanolból (20. számú vegyület) 3,39 g (52 %) R,S-[ /3-(12-fenil-dodecil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi] -hidroxi-foszfinil-hangyasav-metil-észtert (12.22 példa) kapunk színtelen olaj alakjában. Nátrium-hidroxiddal végzett elszappanosítással (az 1. példával analóg módon) 2,90 g (94 %) 2.számú vegyületet kapunk, amelynek olvadáspontja 224°C.

**3. példa**

**R,S-[ /3-(10-Fenil-decil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi] -  
-hidroxi-foszfinil-hangyasav-dinátriumsó (3.számú vegyület)  
(Ph10S10OP-PFA)**

Az 1. példában analóg módon 1,10 g (6,29 mmól) 16. számú vegyületből, és 2,92 g (6,29 mmól) R,S-2-(decil-oxi)-3-(10-fenil-decil-merkaptó)-1-propanolból 0,85 g (23 %) R,S-[ /3-(10-fenil-decil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi] -hidroxi-foszfinil-hangyasav-metil-észtert (12.23 példa) kapunk színtelen gyanta alakjában. A nátrium-hidroxiddal végzett elszappanosítás (az 1. példával analóg módon) 0,71 g (79 %) 3. számú vegyületet eredményez, amelynek olvadáspontja 219-220°C.



#### 4. példa

R,S-{[3-/5-(4-Klór-fenil)-pentil-merkaptó/-2-(decil-oxi)]-  
-propoxi}-hidroxifoszfinil-hangyasav-dinátriumsó (4. számú ve-  
gyület) (CIPh5S10OP-PFA)

Az 1. példában leírttal analóg módon 1,10 g (6,20 mmól) 16. számú vegyületből, és 2,70 g (6,20 mmól) R,S-2-(decil-oxi)-3-/5-(4-klór-fenil)-pentil-merkaptó/-1-propanolból 3,30 g (97 %) R,S-{[3-/5-(4-klór-fenil)-pentil-merkaptó/-2-(decil-oxi)]-propoxi}-hidroxifoszfinil-hangyasav-metil-észtert (12.24. példa) kapunk szintelen olaj alakjában. Az észter 2,80 g-jának elszappanosítása nátrium-hidroxiddal (az 1. példával analóg módon) 2,90 g (96 %) 4. számú vegyületet eredményez, amelynek olvadáspontja 170-172°C.

#### 5. példa

R,S,{[3-/10-(4-terc-Butil-fenoxi)-decil-merkaptó/-2-(decil-  
-oxi)]-propoxi}-hidroxifoszfinil-hangyasav-dinátriumsó (5. szá-  
mú vegyület) (tBuPhO10S10OP-PFA)

Az 1. példával analóg módon 1,10 g (5,20 mmól) 16. számú vegyületből és 3,34 g (6,20 mmól) R,S-2-(decil-oxi)-3-/5-(4-terc-butyl-fenoxi)-decil-merkaptó/-1-propanolból 1,92 g (58 %) R,S-{[3-/5-(4-terc-butyl-fenoxi)-decil-merkaptó/-2-(decil-oxi)]-propoxi}-hidroxifoszfinil-hangyasav-metil-észtert (12.25. példa) kapunk szintelen olaj alakjában. A nátrium-hidroxiddal végzett elszappanosítás (az 1. példával analóg módon) 1,90 g (95 %) 5. számú vegyületet eredményez.

6. példa

R,S-[ /3-(5-Ciklohexil-pentil-merkaptó)-2-(decil-oxi) /-propoxi]-  
-hidroxil-foszfinil-hangyasav-dinatriumsó (6. számú vegyület)  
(CH5S10OP-PFA)

Az 1. példával analóg módon 1,10 g (6,20 mmól) 16. számú vegyületből és 2,48 g (6,20 mmól) R,S-2-(decil-oxi)-3-(5-ciklohexil-pentil-merkaptó)-1-propanolból 2,60 g (81 %) R,S-[ /3-(5-ciklohexil-pentil-merkaptó)-2-(decil-oxi) /-propoxi]-hidroxil-foszfinil-hangyasav-metil-észtert (12.26 példa) kapunk szintelen olaj alakjában. A nátrium-hidroxiddal végzett elszappanosítás (az 1. példával analóg módon) 1,50 g (92 %) 6.számú vegyületet eredményez, amelynek olvadáspontja 217-219°C.

7. példa

R,S-[ /3-(6-ciklohexil-hexil-merkaptó)-2-(decil-oxi) /-propoxi]-  
-hidroxil-foszfinil-hangyasav-d-dinatriumsó (6. számú vegyület)  
(CH6S10OP-PFA)

Az 1. példával analóg módon 1,30 g (7,30 mmól) 16. számú vegyületből és 3,00 g (7,30 mmól) R,S-2-(decil-oxi)-3-(6-ciklohexil-hexil-merkaptó)-1-propanolból 2,80 g (72 %) R,S-[ /3-(6-ciklohexil-hexil-merkaptó)-2-(decil-oxi) /-propoxi]-hidroxil-foszfinil-hangyasav-metil-észtert (12.27 példa) kapunk szintelen olaj alakjában. Az észter 2,02 g-jának elszappanosítása nátrium-hidroxiddal (az 1. példával analóg módon) 2,02 g (93 %) 7.számú vegyületet eredményez, amelynek olvadáspontja 199-202°C.



### 8. példa

R,S-[/3-(12-Ciklohexil-dodecil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-  
-propoxi]-hidroxil-foszfinil-hangyasav-dinátriúmsó (8. számú ve-  
gyület) (CH<sub>12</sub>S<sub>10</sub>OP-PFA)

Az 1. példával analóg módon 0,55 g (3,10 mmól) 16. számú vegyületből és 1,50 g (3,10 mmól) R,S-2-(decil-oxi)-3-(12-ciklohexil-dodecil-merkaptó)-1-propanolból 1,70 g (81 %) R,S-[/3-(12-ciklohexil-dodecil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi]-hidroxil-foszfinil-hangyasav-metil-észtert (12.28 példa) kapunk szintelen olaj alakjában. Az észter 1,50 g-jának elszappanosítása nátrium-hidroxiddal (az 1. példával analóg módon) 1,10 g (71 %) 8.számú vegyületet eredményez, amelynek olvadáspontja 105-107°C.

### 9. példa

R,S-[/3-(8-Ciklohexil-oktil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-  
-propoxi]-hidroxil-foszfinil-hangyasav-dinátriúmsó (9. számú ve-  
gyület) (CH<sub>8</sub>S<sub>10</sub>OP-PFA)

Az 1. példával analóg módon 1,10 g (6,29 mmól) 16. számú vegyületből és 2,75 g (6,29 mmól) R,S-2-(decil-oxi)-3-(8-ciklohexil-oktil-merkaptó)-1-propanolból 2,40 g (68 %) R,S-[/3-(8-ciklohexil-oktil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi]-hidroxil-foszfinil-hangyasav-metil-észtert (12.29 példa) kapunk szintelen olaj alakjában. Az észter 1,37 g-jának elszappanosítása nátrium-hidroxiddal (az 1. példával analóg módon) 0,95 g (68 %) 9. számú vegyületet eredményez, amelynek olvadáspontja > 250°C (bomlik).

10. példaR,S-[/3-(10-Ciklohexil-decil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/--propoxi]-hidroxifoszfinil-hangyasav-dinátriumsó (10. számú vegyület) (CH10S10OP-PFA)

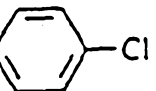
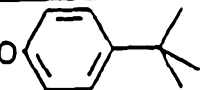
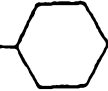
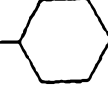
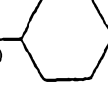
Az 1. példával analóg módon 1,10 g (6,29 mmól) 16. számú vegyületből és 2,96 g (6,29 mmól) R,S-2-(decil-oxi)-3-(10-ciklohexil-decil-merkaptó)-1-propanolból 1,15 g (37 %) R,S-[/3-(10-ciklohexil-decil-merkaptó)-2-(decil-oxi)/-propoxi]-hidroxifoszfinil-hangyasav-metil-észtert (12.30 példa) kapunk szintelen olaj alakjában. Az észter elszappanosítása nátriumhidroxiddal (az 1. példával analóg módon) 1,06 g (89 %) 10. számú vegyületet eredményez, amelynek olvadáspontja 179-181°C.

11. példaR,S-([3-/5-(4-klór-fenoxi)-pentil-merkaptó/-2-(decil-oxi)]-prop-oxi)-hidroxifoszfinil-hangyasav-dinátriumsó (11. számú vegyület) (CIPhO5S10OP-PFA)

Az 1. példában analóg módon 1,10 g (6,29 mmól) 16. számú vegyületből és 2,80 g (6,29 mmól) R,S-2-(decil-oxi)-3-/5-(4-klór-fenoxi)-pentil-merkaptó/-1-propanolból 1,27 g (36 %) R,S-([3-/5-(4-klór-fenoxi)-pentil-merkaptó/-2-(decil-oxi)]-propoxi)-hidroxifoszfinil-hangyasav-metil-észtert (12.31 példa) kapunk szintelen olaj alakjában. A nátriumhidroxiddal végzett elszappanosítás (az 1. példával analóg módon) 1,34 g (99 %) 11. számú vegyületet eredményez, amelynek olvadáspontja 175-177°C.

12. példa



| Példa | R <sub>1</sub>                                                                                                      | M  | R <sup>2</sup> | $\delta^{31}\text{P}$<br>(CDCl <sub>3</sub> ) | $\delta^{13}\text{C}$<br>(CDCl <sub>3</sub> ) | R <sub>r</sub> | Kiter-<br>melés |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------|-----------------|
| 1     | $-(\text{CH}_2)_6-$                | Na | Na             | -                                             | -                                             | 0.33           | 87%             |
| 2     | $-(\text{CH}_2)_{12}-$             | Na | Na             | 1.8 ppm<br>(D <sub>2</sub> O)                 | -                                             | 0.26           | 94%             |
| 3     | $-(\text{CH}_2)_{10}-$             | Na | Na             | -                                             | -                                             | 0.18           | 78%             |
| 4     | $-(\text{CH}_2)_5-$                | Na | Na             | -                                             | -                                             | 0.30           | 96%             |
| 5     | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-$  | Na | Na             | -                                             | -                                             | 0.17           | 95%             |
| 6     | $-(\text{CH}_2)_5-$              | Na | Na             | 8 ppm<br>(DMSO)                               | -                                             | -              | 92%             |
| 7     | $-(\text{CH}_2)_6-$              | Na | Na             | 1.4 ppm<br>(D <sub>2</sub> O)                 | -                                             | 0.26           | 93%             |
| 8     | $-(\text{CH}_2)_{12}-$           | Na | Na             | 1.8 ppm<br>(D <sub>2</sub> O)                 | -                                             | 0.74           | 71%             |
| 9     | $-(\text{CH}_2)_8-$              | Na | Na             | 2.0 ppm<br>(D <sub>2</sub> O)                 | -                                             | 0.72           | 68%             |
| 10    | $-(\text{CH}_2)_{10}-$           | Na | Na             | -                                             | -                                             | 0.27           | 89%             |

|       |  |    |                 |         |         |      |     |
|-------|--|----|-----------------|---------|---------|------|-----|
| 11    |  | Na | Na              | -       | -       | 0.35 | 99% |
| 12.21 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 4 ppm | 174 ppm | 0.43 | 45% |
| 12.22 |  | H  | Et              | - 7 ppm | -       | -    | 52% |
| 12.23 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 7 ppm | 174 ppm | 0.43 | 39% |
| 12.24 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 9 ppm | -       | -    | 40% |
| 12.25 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 6 ppm | 173 ppm | -    | 36% |
| 12.26 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 8 ppm | 174 ppm | -    | 44% |
| 12.27 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 8 ppm | 174 ppm | 0.45 | 44% |
| 12.28 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 6 ppm | -       | -    | 42% |
| 12.29 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 6 ppm | 173 ppm | -    | 40% |
| 12.30 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 9 ppm | -       | -    | 37% |
| 12.31 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 7 ppm | -       | -    | 36% |
| 12.32 |  | H  | CH <sub>3</sub> | -       | -       | 0.71 | 58% |

|       |                                                                                                               |    |               |         |         |      |     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------------|---------|---------|------|-----|
| 12.33 | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$                                                           | Na | Na            | -       | -       | 0.34 | 98% |
| 12.34 | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$                                                 | H  | $\text{CH}_3$ | - 5 ppm | 175 ppm | 0.70 | 40% |
| 12.35 | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Cl}$                                                 | Na | Na            | -       | -       | 0.35 | 98% |
| 12.36 | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$                                               | H  | $\text{CH}_3$ | -       | -       | 0.70 | 42% |
| 12.37 | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_3$                                               | Na | Na            | -       | -       | 0.35 | 96% |
| 12.38 | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$                                              | H  | $\text{CH}_3$ | - 4 ppm | 175 ppm | 0.70 | 46% |
| 12.39 | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OCH}_3$                                              | Na | Na            | -       | -       | 0.37 | 98% |
| 12.40 | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$                                  | H  | $\text{CH}_3$ | -       | -       | -    | 11% |
| 12.41 | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$                                  | Na | Na            | -       | -       | 0.34 | 98% |
| 12.42 | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ | H  | $\text{CH}_3$ | - 4 ppm | 175 ppm | 0.42 | 57% |
| 12.43 | $-(\text{CH}_2)_{10}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ | Na | Na            | -       | -       | 0.34 | 93% |

|       |  |    |                 |         |         |      |     |
|-------|--|----|-----------------|---------|---------|------|-----|
| 12.44 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 4 ppm | 174 ppm | -    | 50% |
| 12.45 |  | Na | Na              | -       | -       | 0.19 | 99% |
| 12.46 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 4 ppm | 174 ppm | -    | 47% |
| 12.47 |  | Na | Na              | -       | -       | 0.17 | 99% |
| 12.48 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 4 ppm | 175 ppm | 0.71 | 52% |
| 12.49 |  | Na | Na              | -       | -       | 0.17 | 98% |
| 12.50 |  | Na | Na              | -       | -       | 0.35 | 98% |
| 12.51 |  | H  | CH <sub>3</sub> | - 4 ppm | 175 ppm | -    | 44% |



Az 1-11. példákban leírttal analóg módon állíthatjuk elő az I. táblázatban feltüntetett 21-51. példák vegyületeit.

### I. T Á B L Á Z A T

Kiválasztott NMR-adatok és  $R_f$  = értékek az 1-11. és a 12.21-12.51. példákra (Ia) általános képletű vegyületek.

A megadott  $R_f$ -értékeket kovasavgélen 60F254DC-kész lemezeken (gyártja a Merck cég, Darmstadt, DE; 5715 számú anyag) 10  $\mu\text{g}/10$   $\mu\text{l}$  felvitt mennyiséggel, 36 futtatószerrel (izopropanol/butil-ace-tát/víz/ammónia 50:30:15:5 térfogatarány) határoztuk meg. A detektálást sósav/perklórsav permetező reagenssel végeztük. A megadott  $^{13}\text{C}$ -eltolódások a karbonil-szénatomra vonatkoznak (Dublett,  $J = 250$  Hz).



### 13. példa

#### Éter-lipid-Foscarnet konjugátumok vizsgálata rácscsáló citomegália vírus (MCMV)-modellben in vivo

Különböző éter-lipid-foscarnet konjugátumokat, amelyek a molekula-éter-lipid-részének különböző variációit tartalmazzák, vizsgáltunk meg in vivo MCMV-modellben. Ennek során a látszólag kezelt kontrollal összehasonlítva állítottuk meg a túlélési arányt MCMV-vírussal végzett fertőzés után, a +9. napon.

#### II. T Á B L Á Z A T

Az állatokat az I és II kontrollon kívül megfertőzzük  $2 \times 10^5$  PFU/állat intraperitoneális adaggal a 0. napon. Valamennyi állatnak (kivéve az I kontrollt) a -1. napon 100 mg/kg ciklofoszfamiddal perorálisan elnyomjuk az immunválaszát. Valamennyi vizsgált anyagot 30 mg/kg/nap intraperitoneális dózisban adjuk be naponta egyszer a 0. naptól számítva (+1 óra a fertőzés után) a +8. napig. Minden ketrecben 10 állatban. A túlélő állatok számát a +9. napon határozzuk meg.

Amint az a II. táblázatban látható, a PBS-sel látszólagosan kezelt kontroll III-ben (3. csoport) csak egy állat maradt életben a 10-ből a +9. napig. Valamennyi vizsgált vegyület hatásos volt ebben az állatmodellben, a túlélési időt tekintve a vizsgálati anyagokra egy kifejezett szerkezet-hatás viszony adódott, mimellett a legaktívabb vegyületek a TBUPHO10S100P-PFA, CLPH5S100P-PFA és PH6S100P-PFA.



## II. T Á B L Á Z A T

Éter-lipid-foscernet    konjugátumok    szerkezet-hatása    viszonya  
MCMV-modellben in vivo<sup>a</sup>

| cso- anyag<br>port        | MCMV-vírus<br>(0. nap) | immunszupp-<br>resszió-<br>ciklofoszfamiddal<br>(1x100 mg/kg) per-<br>orálisan a -1.napon | a túlélő állatok<br>%-os mennyisége<br>a+9. napon |
|---------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| -----                     |                        |                                                                                           |                                                   |
| 1. kontroll I             | -                      | -                                                                                         | 100                                               |
| 2. kontroll II            | -                      | +                                                                                         | 100                                               |
| 3. kontroll III<br>(PBS)  | +                      | +                                                                                         | 10                                                |
| 4. TBUPHO10S10OP-<br>-PFA |                        |                                                                                           | 80                                                |
| 5. CLPH5S10OP-PFA         | +                      | +                                                                                         | 60                                                |
| 6. CH5S10OP-PFA           | +                      | +                                                                                         | 30                                                |
| 7. CH6S10OP-PFA           | +                      | +                                                                                         | 50                                                |
| 8. CH12S10OP-PFA          | +                      | +                                                                                         | 30                                                |
| 9. CH8S10OP-PFA           | +                      | +                                                                                         | 30                                                |
| 10. PH12S10OP-PFA         | +                      | +                                                                                         | 40                                                |
| 11. PH10S10OP-PFA         | +                      | +                                                                                         | 50                                                |
| 12. PH6S10OP-PFA          | +                      | +                                                                                         | 60                                                |

<sup>a</sup> immunszuppresszió a -1. napon 1x100 mg/kg ciklofoszfamiddal perorálisan és a fertőzés a 0. napon  $2 \times 10^5$  PFU/állat mennyisége intraperitoneálisan. Terápia 30 mg/kg/nap intraperitoneálisan a 0. naptól (+1 óra) a +8. napig (n = 10 állat csoportonként).



## SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű foszfonokarbonsav-foszfolipid-származékok - ahol a képletben

$R_1$  jelentése egy  $-(CH_2)_e$ -Cycl általános képletű csoporton belül egy egy egyenes vagy elágazó szénláncú telítetett telítetlen alkiléncsoport, amelyben

$e$  jelentése 4 és 16 közötti egész szám, mimellett a harmadik helyzettől számított szénatomok valamelyikét egy heteroatom (oxigénatom, nitrogénatom vagy kénatom) helyettesítheti,

$R_2$  jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú telítetett vagy telítetlen 1-20 szénatomos alkilcsoport,

$R_3$  jelentése hidrogénatom, egyenes vagy elágazó szénláncú 1-6 szénatomos alkilcsoport - különösen metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, terc-butil-, pentil-, hexil-, neopentil-, texil- vagy fenilcsoport, kolin-, etanol-amin-, karnitin-, 5-7 szénatomos cikloalkil- vagy benzilcsoport vagy

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

amelyekben  $R^4$  jelentése 1-6 szénatomos alkil-, benzil- vagy fenilcsoport, és

$R_5$  és  $R_6$  jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, és

$n$  jelentése 1,2, vagy 3,

$X$  jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, kénatom, oxi-karbonil-, karbonil-oxi-, karbonil-amido-, amido-karbonil-, szulfinil- vagy szulfonilcsoport,





Y jelentése vegyértékkötés, oxigénatom, kénatom, oxi-karbonil-, karbonil-oxi-, karbonil-amido-, amido-karbonil-, szulfinil vagy szulfonilcsoport,

Cycl jelentése 5-7 szénatomos ciklusos alkilcsoport vagy fenilcsoport,

mimellett a gyűrű szénatomok egyikét nitrogénatom helyettesítheti, és a telített vagy aromás gyűrűk egy vagy több 1-10 szénatomos alkil-, 1-10 szénatomos alkoxi-, 1-10 szénatomos alkil-merkapto-csoporttal vagy halogénatommal lehetnek helyettesítve,

m értéke 0, 1, 2 vagy 3 -

azzal a kikötéssel, hogy  $R_1$  és  $R_2$  jelentése egymással felcserélhető,

valamint tautomerjeik, optikai izomerjeik, racemátjaik, fiziológiailag elfogadható szervesetlen vagy szerves bázisokkal képzett sóik és prodrug-jaik.

2. Az 1. igénypont szerint vegyületek, amelyekben  $R_2$  jelentése egyenes vagy elágazó szénláncú, telített vagy telítetlen 8-12 szénatomos alkilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R_3$  jelentése hidrogénatomtól eltérő.

4. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben m értéke 0, 1 vagy 2.

5. Az 1-4. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, ame-

lyekben  $R_3$  jelentése metil-, etil-, propil-, butil-, terc-butil- vagy benzilcsoport.

6. Az 1-5. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben e értéke 6-10.

7. Az 1-6. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése kénatom, szulfinil-, szulfonilcsoport, oxigénatom vagy egy vegyértékkötés.

8. Az 1-7. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben Y jelentése kénatom, szulfinil-, szulfonilcsoport, oxigénatom vagy egy vegyértékkötést.

9. Az 1-8. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése kénatom és Y jelentése oxigénatom.

10. Az 1-9. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben Cycl jelentése ciklohexil-, ciklopentil- vagy fenilcsoport, mely adott esetben halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített.

11. Az 1-10. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $R_2$  jelentése nonil-, deceil-, undecil- vagy dodecilcsoport.

12. Az 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, amelyekben  $R_1$  jelentése fenil-hexil- vagy ciklohexil-hexil-

-csoport, mely adott esetben ter-butyl-csoporttal vagy klóratommal helyettesített.

13. Gyógyszerkészítmény, mely legalább egy, az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet tartalmaz, szokásos gyógyszerészeti hordozó- és segédanyagokkal.

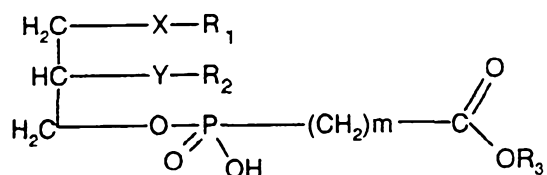
14. Legalább egy, (I) általános képletű az 1-12. igénypontok bármelyike szerinti vegyület alkalmazása autoimmun betegségek, neopláziák, gyulladásos, vírusos vagy retrovírusos megbetegedések kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

A meghatalmazott:

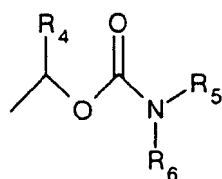
ifj. Szentpéteri Ádám  
szabadalmi ügyvivő  
az S.H.G.N.K. Nemzetközi  
Szabadalmi Iroda tagja  
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.  
Telefon: 34-24-950, Fax: 34-24-323

2 lap egész.  
Dr. János Kálmán

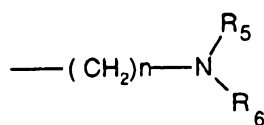
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁN



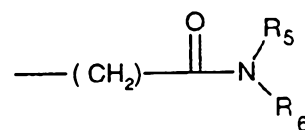
(I)



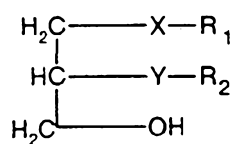
(a)



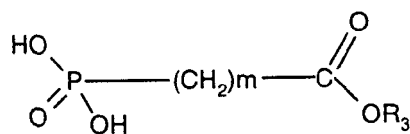
(b)



(c)



(II)



(III)

66.037/ZE

$$\text{O}=\text{P}(\text{Cl})_2-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_3$$

(IV)