



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 76088

C Patentti- ja rekisterihallitus
(45) Patentti- ja rekisterihallitus 19.10.1988

(51) Kv.lk./Int.Cl.⁴ C 07 D 473/32

SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus – Patentansökning	854186
(22) Hakemispäivä – Ansökningsdag	25.10.85
(23) Alkuperäisyys – Giltighetsdag	13.10.83
(41) Tullut julkiseksi – Blivit offentlig	25.10.85
(44) Nähtävääksipanon ja kuul.julkaisun pvm. – Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	31.05.88
(86) Kv. hakemus – Int. ansökan	
(32) (33) (31) Pyydetty etuoikeus – Begärd prioritet	14.10.82
14.10.82, 14.10.82, 14.10.82 USA(US) 434393, 434384, 434394, 434395	
28.07.83 Iso-Britannia-Storbritannien(GB) 8320309	

(71) The Wellcome Foundation Limited, 183-193 Euston Road, London,
Iso-Britannia-Storbritannien(GB)

(72) Howard John Schaeffer, Raleigh, North Carolina,
Thomas Anthony Krenitsky, Chapel Hill, North Carolina,
Lilia Marie Beachamp, Raleigh, North Carolina, USA(US)

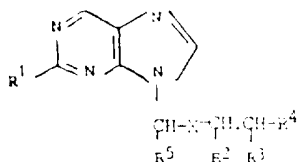
(74) Oy Kolster Ab

(54) Menetelmä virusten vastaisten puriinijohdosten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av antivirala purinderivat

(62) Jakamalla erotettu hakemuksesta 833730 (patentti 74468) -
Avdelad från ansökan 833730 (patent 74468)

(57) Tiivistelmä

Yhdisteet, joilla on yleinen kaava

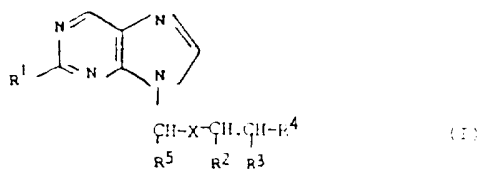


(jossa X on rikki tai happi tai kemiallinen sidos; R¹ on halogeeni, amino tai atsidio; R² on vety, hydroksi, alkyyli tai hydroksialkyyli; R³ on vety tai alkyyli; R⁴ on hydroksi, hydroksialkyyli, bentsyylioksi, fosfaatti tai karboksipropionyylioksi; R⁵ on vety, alkyyli tai hydroksialkyyli), ja niiden suolat ja esterit on todettu tehokkaan arvokkaiksi virusten vastaisiksi yhdisteiksi varsinkin herpesviruksia vastaan. Yllä mainittujen yhdisteiden valmistusmenetelmiä kuvataan, samoin farmaseuttisia valmistemuotoja, jotka sisältävät näitä yhdisteitä.

76088

(57) Sammandrag

Föreningar med den allmänna formeln



vari X är svavel eller syre eller en kemisk bindning; R¹ är halogen, amino eller azido; R² är väte, hydroxi, alkyl eller hydroxialkyl; R³ är väte eller alkyl; R⁴ är hydroxi, hydroxialkyl, bensyloxi, fosfat eller karboxipropionyloxi; R⁵ är väte, alkyl eller hydroxialkyl samt salt och estrar därav har befunnits äga värdefull antiviral aktivitet, isynnerhet mot herpesvirus. Förfaranden för framställning av de ovan nämnda föreningarna beskrivs och likaså farmaceutiska kompositioner, vilka innehåller dessa föreningar.

Menetelmä virusten vastaisten puriinijohdosten valmistamiseksi

Jakamalla erotettu hakemuksesta 833730

5

Tämä keksintö koskee menetelmää virusten vastaisten puriinijohdosten valmistamiseksi, jotka sisältävät asyklisen ketjun 9-asemassa.

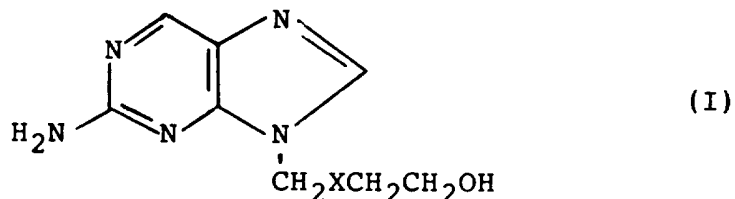
10 GB-patenttijulkaisussa nro 1 523 865 kuvataan laaja joukko puriinijohdosta, jotka sisältävät asyklisen sivuketjun 9-asemassa. Näillä puriinijohdoksilla on havaittu olevan virusten vastaista tehoa erilaisissa DNA-virusryhmiä vastaan, erityisesti herpesviruksia kuten Herpes simplexia vastaan.

15 Näistä johdoksista 9-(2-hydroksietoksimetyyli)-guaninilla (tunnettu myös nimellä asyklovir) on havaittu olevan erityisen hyvä teho herpesviruksia kuten esimerkiksi Herpes simplexia vastaan. Mutta vaikka asyklovir on todettu erittäin tehokkaaksi käytettynä paikallisesti tai parenteraalisesti, se absorboituu vain keskinkertaisesti suun kautta
20 annettuna lääkkeen pitoisuuksien verinesteessä ollessa vastaavat. On täysin ymmärrettävää, että hoidettaessa sisäistä häiriötilaa antamalla lääkettä oraalisesti on ilmeisen toivottavaa, että lääkeaine absorboituisi gastrotestinaalialueesta hyvin, jolloin tuloksena olisi suuret pitoisuudet verinesteessä.

Olemme nyt tehneet yllättävän havainnon, että puriinijohdokset, joille on tunnusomaista, että niissä on vetyatomi puriiniytimen 6-asemassa, ovat helposti muutettavissa in
30 vivo molybro-flavo-proteiini-tyyppisten entsyymien vaikutuksesta (varsinkin ksantiinioksidaasi/dehydrogenaasin tai aldehydioksidaasin vaikutuksesta) vastaaviksi 6-hydroksipurinijohdoksiksi, joilla on viruksia vastustava teho. Edelleen olemme rotilla suoritetuissa kokeissa havainneet, että
35 tällaisten 6-vetyjohdosten oraallinen anto johtaa tehokkaaseen absorptioon gastrointestinaalialueesta ja 6-vety-yh-

disteen entsymaattisen muuttumisen tuloksena muodostuneen vastaavan 6-hydroksiyhdisteen suuriin pitoisuuksiin verineesteessä.

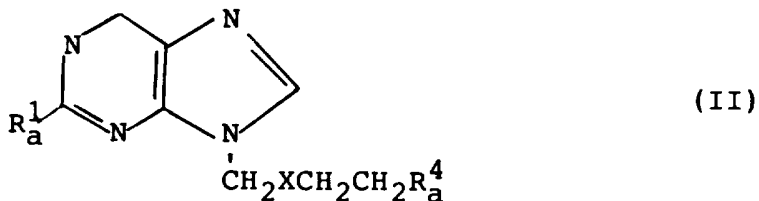
Tällaisten 6-vetypuriinijohdosten ryhmään kuuluvat
5 yhdisteet, joilla on yleinen kaava (I)



10

jossa X on happi- tai rikkiatomi sekä tällaisten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden ja niiden esterien fysiologisesti hyväksyttävät suolat, lukuunottamatta kaavan I mukaista
15 yhdistettä, jossa X on happi ja sen bentsoaattiesteriä ja fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja. Keksinnön kohteena on näiden yhdisteiden valmistusmenetelmä, jolle on tunnusomaista, että

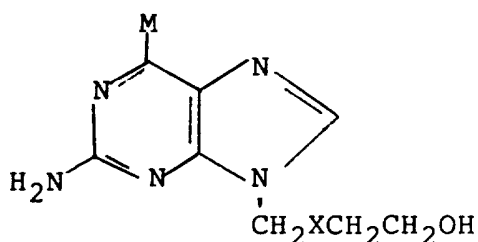
a) poistetaan suojaryhmät yhdisteestä, jolla on kaava
20 (II)



25

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, R_a^1 tarkoittaa aminoryhmää tai suojattua aminoryhmää ja R_a^4 tarkoittaa hydroksiryhmää, edellyttäen, että ainakin toinen sym-
30 boleista R_a^1 ja R_a^4 tarkoittaa suojattua ryhmää; tai

b) hydrataan yhdiste, jolla on kaava (III)



(III)

5

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty ja M tarkoittaa halogeeniatomia, tai sen suola tai esteri; ja mahdollisesti suoritetaan yksi tai useampia seuraavista reaktioista missä tahansa halutussa järjestyksessä:

10

i) kun saatu tuote on emäs, muutetaan tämä emäs fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolakseen,

ii) kun saatu tuote on happoadditiosuola, muutetaan tämä suola vastaavaksi emäkseksi,

15

iii) kun saatu tuote on kaavan (I) mukainen yhdiste, muutetaan tämä yhdiste fysiologisesti hyväksyttäväksi esteriksi; ja/tai

20

iv) kun saatu tuote on kaavan (I) mukaisen yhdisteen esteri, muutetaan tämä esteri vastaavaksi kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

25

Menetelmässä a) voidaan suojaryhmät ymmärrettävästi valita esimerkiksi asyyliiryhmistä kuten C_{1-4} -alkanoyyliiryhmistä, esim. asetyyli tai pivaloyyli, tai aroyyliiryhmistä, esim. bentsoyyli; aryylimetyyliiryhmistä, esim. bentsyyli; tai tri- C_{1-4} -alkyyilisilyyliiryhmistä, esim. trimetyylisilyyli. Aryylimetyylisuojarühmät voidaan poistaa esimerkiksi hydrogenolyysillä, esim. hydraamalla Raney-nikkelin tai palladiumkatalysaattorin läsnä ollessa tai käyttämällä natriumia nestemäisessä ammoniakissa. Asyylisuojarühmät voidaan poistaa esimerkiksi hydrolyysillä käyttäen esimerkiksi ammiinia kuten metyyliamiinia tai trietyyliamiinia, edullisesti vesipitoisessa väliaineessa. Trialkyyilisilyylisuojarühmät voidaan poistaa esimerkiksi solvolyyysillä, esim. alkoholi-pitoisella tai vesipitoisella ammoniakilla tai alkoholyy-sillä.

35

Kaavan (III) mukaisen yhdisteen muuttaminen kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi menetelmällä b) voidaan toteuttaa tavanomaisilla menetelmillä. Näitä on kuvattu julkaisussa Fused Pyrimidines, Part II, Purines, toim. D.J.

5 Brown (1971), Wiley-Interscience.

Yllä kuvatuissa menetelmissä kytketyt lähtöaineet voidaan valmistaa tavanomaiseen tapaan, esim. menetelmillä, joita on kuvattu edellä mainitussa GB-patenttijulkaisussa nro 1 523 865.

10 Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden suoloihin, joita voidaan mukavasti käyttää terapiassa, kuuluvat orgaanisten happojen kuten maito-, etikka-, maleiini- tai p-tolueeni-sulfonihapon fysiologisesti hyväksyttävät suolat sekä mineraalihappojen kuten vetykloridi- tai rikkihapon fysiologi-
15 sesti hyväksyttävät suolat.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden estereihin, joita voidaan mukavasti käyttää terapiassa, kuuluvat yhdisteet, jotka sisältävät formyyliseksi- tai C_{1-16} - (esimerkiksi C_{1-6})-alkanoyylioksiesteriryhmän (esim. asetoksi- tai propionio-
20 nyylioksiryhmän), mahdollisesti substituoidun aralkanoyylioksi- (esim. fenyyli- C_{1-4} -alkanoyylioksi- kuten fenyyliasetoksi-) tai mahdollisesti substituoidun aroyylioksi- (esim. bentsoyylioksi- tai naftoyylioksi-) ryhmän kaavan (I) mukaisten yhdisteiden 9-aseman sivuketjun pääteasemassa.
25 Yllä mainitut aralkanoyylioksi- ja aroyylioksiesteriryhmät voivat olla substituoituja esimerkiksi yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla (esim. kloorilla tai bromilla) tai amino-, syaani- tai sulfamidoryhmällä ryhmän aroyyliosan sisältäessä edullisesti 6-10 hiiliatomia.

30 2-amino-9-(2-bentsoyylioksietoksimetyyli)puriini (so. kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa X on happiatomi, bentsoaattiesteri) on kuvattu US-patenttijulkaisussa 4 199 547 eivätkä patenttivaatimukset kohdistu tämän yhdisteen valmistukseen. Mainitussa US-patenttijulkaisussa ei
35 kuitenkaan ole mitään mainintaa tai viittausta siitä, että yhdiste voidaan muuttaa in vivo vastaavaksi 6-hydroksianalogiksi.

Se havainto, että yllä mainitut 6-vetypuriinit ovat helposti muutettavissa vastaaviksi 6-hydroksianalogeiksi, on yllättävä, koska aikaisemmissa tutkimuksissa, joissa käytettiin lehmänmaidon ksantiinioksidaasia (H. Lettre et al. (1967) Biochem. Pharmacol. 16, 1747-1755; T.A. Krenitsky et al. (1972) Arch. Biophys., 150, 585-599), ilmeni, että 9-substituutio estää tai pienentää suuresti nopeutta, jolla erilaiset puriinit hapettuvat. Näiden havaintojen valossa oli yllättävää todeta, että tämä entsyymi hapetti esimerkiksi 6-deoksiasyklovirin, 2-aminopuriinin 9-substituoidun johdoksen, suuremmalla nopeudella kuin 9-substituomattoman puriinin, kuten olemme todenneet entsyymitutkimuksissa.

Kaavan (I) mukaisten yhdisteiden korkea absorptiotaso gastrointestinaalialueelta tekee yhdisteet erityisen käyttökelpoisiksi silloin kun yhdisteitä halutaan antaa suun kautta, esim. hoidettaessa sairauksia, joiden aiheuttajien ovat erilaiset DNA-virukset kuten herpes-infektioita, esimerkiksi Herpes simplex, Varicella tai Zoster, cytomegalovirus sekä sairauksia, joiden aiheuttajana on hepatitis B tai Epstein-Barr-virus. Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää myös papilloma- eli syylävirusinfektioiden hoitoon tai ennalta ehkäisyyn. Sen lisäksi, että kaavan (I) mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää ihmisten lääkehoidossa, niitä voidaan antaa muille eläinlajeille virussairauksien hoitamiseksi tai ennaltaehkäisemiseksi, esim. muille nisäkkäille.

Kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ja niiden fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja ja estereitä (joita seuraavassa yhteisesti nimitetään aktiiviaineosiksi) voidaan antaa mitä tahansa antotietä, joka sopii käsiteltävään tilaan, sopivien antoteiden käsittäessä oraalisen, rektaalisen, nasaalisen, ulkonaisen (mukaan luettuna anto poskeen tai kielen alle), vaginaalisen ja parenteraalisen (mukaan luettuina anto ihon alle, lihakseen, laskimoon, ihoon, kalvoihin, ja epiduraalisesti). On täysin ymmärrettävää, että suositeltava antotapa voi vaihdella riippuen esimerkiksi vastaanottajan tilasta.

Kaikissa yllä mainituissa käyttötavoissa ja indikaatioissa tarvittava aktiiviaiaineosan (kuten edellä on määritetty) määrä riippuu useista tekijöistä, joita ovat hoidettavan tilan vakavuus ja saajan ominaisuudet ja on lopullisesti hoitavan lääkärin tai eläinlääkärin harkinnassa. Yleensä kuitenkin kaikissa näissä käyttötavoissa ja indikaatioissa on sopiva, tehokas annos alueella 0,1 mg:sta 250 mg:aan potilaan kehon kilogrammaa kohti vuorokaudessa, edullisesti alueella 1-100 mg kehon kilogrammaa kohti vuorokaudessa ja edullisimmin alueella 5-20 mg kehon kilogrammaa kohti vuorokaudessa; optimiannos on noin 10 mg kehon kilogrammaa kohti vuorokaudessa. (Mikäli toisin ei ole mainittu, on kaikki aktiiviaiaineosan määrät laskettu vastaavana kaavan (I) mukaisena yhdisteenä: yhdisteen suoloille ja estereille lukuarvot olisivat suhteellisesti suurempia). Haluttu annos annetaan edullisesti kahtena, kolmena, neljänä tai useampana osa-annoksena sopivin välein vuorokauden kuluessa. Nämä osa-annokset annetaan yksikköannosmuotoina, jotka sisältävät esimerkiksi 10-1000 mg, edullisesti 20-500 mg ja edullisimmin 100-400 mg aktiiviaiaineosaa yksikköannosmuotoa kohti.

Vaikkakin on mahdollista antaa aktiiviaiaineosia yksistään, on edullista antaa niitä farmaseuttisina valmistemuotoina. Tämän keksinnön valmistemuodot sekä eläinlääketeiteessä että lääketieteessä käytettäväksi sisältävät ainakin yhtä edellä määritettyä aktiiviaiaineosaa yhdessä yhden tai useamman kantoaineen kanssa ja mahdollisesti muita terapeuttisia aineosia. Kantoaineen tai -aineiden täytyy olla "hyväksyttäviä" siinä mielessä, että ne sopivat yhteen valmistemuodon muiden aineosien kanssa eivätkä ole vahingollisia valmisteen saajalle.

Valmistemuotoihin kuuluvat oraaliseen, rektaaliseen, nasaaliseen, ulkonaiseen (mukaan luettuna anto poskeen tai kielen alle), vaginaaliseen ja parenteraaliseen (mukaan luettuna anto ihon alle, lihakseen, laskimoon, ihoon, kalvovoihin ja epiduraalisesti) antoon sopivat valmistemuodot. Valmistemuodot ovat edullisesti yksikköannosmuotoina ja ne

voidaan valmistaa millä tahansa menetelmistä, jotka ovat farmasian alalla hyvin tunnettuja. Näihin menetelmiin sisältyy vaihe, jossa aktiiviaiaineosa saatetaan yhteen kantoaineen kanssa, joka koostuu yhdestä tai useammista lisäaineista. Yleensä valmistemuodot valmistetaan siten, että aktiiviaiaineosa saatetaan tasaisesti ja tehokkaasti yhteen nestemäisten kantoaineiden tai hienojakoisten kiinteiden kantoaineiden tai näiden molempien kanssa ja siten, mikäli se on tarpeen, muotoutetaan tuote.

10 Tämän keksinnön mukaiset oraaliseen antoon sopivat valmistemuodot voivat olla erillisinä yksikköinä kuten kapsелеina, lääkepusseina tai tabletteina, joista jokainen sisältää ennalta määrätyn määrän aktiiviaiaineosaa; jauheena tai rakeina; liuoksena tai suspensionä vesipitoisessa nesteessä tai vedettömässä nesteessä; tai nestemäisenä öljyvedessä-emulsiona tai nestemäisenä vesi-öljyssä-emulsiona. Aktiiviaiaineosa voidaan antaa myös isona pillerinä, lääkepuurona tai tahnana.

Tabletti voi olla tehty puristamalla tai valamalla ja mahdollisesti sisältää yhden tai useampia lisäaineita. Puristetabletit voidaan valmistaa puristamalla sopivassa koneessa vapaasti valuvassa muodossa kuten jauheena tai rakeina oleva aktiiviaiaineosa mahdollisesti sekoitettuna sideaineeseen, luistoaineeseen, inerttiin laimentimeen, säilötteeseen, pinta-aktiiviseen aineeseen tai dispergointiaineeseen. Valettuja tabletteja voidaan valmistaa valamalla sopivassa koneessa seos, jonka muodostaa jauhemaisen yhdisteen seos, joka on kostutettu inertillä nestemäisellä laimentimella. Tabletit voivat mahdollisesti olla pinnoitettuja tai uritettuja ja ne voivat olla siten formuloituja, että niistä vapautuu aktiiviaiaineosa hitaasti tai kontrolloidulla nopeudella.

Silmän tai muiden ulkoisten kudosten, esim. suun tai ihon infektoihin valmistemuotoja käytetään edullisesti ulkonaisesti käytettävänä salvana tai voiteena, joka sisältää aktiiviaiaineosaa esimerkiksi 0,075-20 paino-%, edullisesti 0,2-15 paino-% ja edullisimmin 0,5-10 paino-%.

Kun aktiiviaineosat formuloidaan salvaksi, niitä voidaan käyttää yhdessä parafiinisen tai veteen sekoittuvan voidepohjan kanssa. Vaihtoehtoisesti voidaan aktiiviaineosat formuloida voiteeksi voidepohjan kanssa, joka on tyyppiä
5 öljy-vedessä.

Voidepohjan vesifaasi voi haluttaessa sisältää esimerkiksi vähintään 30 paino-% polyhydroksialkoholia, so. alkoholia, jossa on kaksi tai useampia hydroksiryhmiä kuten propyleeniglykolia, butaani-1,3-diolia, mannitolia,
10 sorbitolia, glyserolia ja polyetyleeniglykolia ja niiden seoksia. Ulkonaisesti käytettävä valmistemuodot voivat edullisesti sisältää yhdistettä, joka parantaa aktiiviaineosan absorboitumista tai tunkeutumista ihon tai muiden
15 infektoituneiden alueiden läpi. Esimerkkejä tällaisista yhdisteistä, jotka edistävät tunkeutumista ihoon, ovat dimetyylisulfoksidi ja sen analogit.

Tämän keksinnön mukaisten emulsioiden öljyfaasi voidaan koostaa tunnetuista aineosista tunnettuun tapaan. Vaikkakin tämä faasi voi koostua vain emulgoivasta aineesta (tunnettu myös emulgaattorina), se käsittää edullisesti ainakin yhtä emulgaattoria seoksena rasvan tai öljyn kanssa tai sekä rasvan että öljyn kanssa. Edullisesti käytetään hydrofiilistä emulgaattoria yhdessä lipofiilisen emulgaattorin kanssa, joka toimii stabiloivana aineena.
20 On myös edullista käyttää sekä öljyä että rasvaa. Emulgaattori(t) yhdessä stabilisaattorin tai stabilisaattorien kanssa tai ilman näitä muodostavat niin kutsutun emulgointivahan ja vaha yhdessä öljyn ja/tai rasvan kanssa muodostaa niin kutsutun emulgointivoidepohjan, joka muodostaa öljymäisen dispergoituneen faasin voideformulaatioissa.
30

Tämän keksinnön valmistemuodoissa käytettäviksi sopiviin emulgaattoreihin ja stabilisaattoreihin kuuluvat Tween 60, Span 80, setostearyylialkoholi, myristyylialkoholi, glyseryylimonostearaatti ja natriumlauryylisulfatti.

35 Valmistemuodoissa käytettävien sopivien öljyjen ja

rasvojen valinta perustuu haluttujen kosmeettisten ominaisuuksien saavuttamiseen, sillä aktiivisen yhdisteen liukoisuus useimpiin öljyihin, joita todennäköisimmin käytetään farmaseuttisissa emulsioformulaatioissa, on hyvin
5 pieni. Siten voiteen tulisi edullisesti olla ei-rasvamainen, tahraamaton ja pestävissä oleva tuote, jonka sakeus on sikäli sopiva, että vältetään vuotaminen putkiloista tai muista säilytysastioista. Voidaan käyttää haarautumattomia tai haarautuneita, mono- tai diemäksisiä alkyyliestereitä
10 kuten di-isoadipaattia, isoetyylistearaattia, kookospähkinän rasvahappojen propyleeniglykoli-diesteriä, isopropyylimyristaattia, dekyylioleaattia, isopropyylipalmitaattia, butyylistearaattia, 2-etyyliheksyylipalmitaattia tai haarautuneita hiilivetyketjuja omaavien esterien seosta, joka
15 tunnetaan nimellä Crodamol CAP, kolmen viimeksi mainitun ollessa edullisia estereitä. Näitä voidaan käyttää yksin tai seoksina riippuen halutuista ominaisuuksista. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää korkealla sulavia lipidejä kuten valkoista pehmeää parafiinia ja/tai nestemäistä parafiinia tai muita mineraaliöljyjä.
20

Ulkonaisesti käytettäviin valmistemuotoihin, joita annetaan silmään, kuuluvat myös silmätipat, joissa aktiiviaineosa on liuotettu tai suspendoitu sopivaan kantoaineeseen, varsinkin vesipitoiseen aktiiviainetta liuottavaan
25 liuottimeen. Tällaisissa valmistemuodoissa aktiiviaineen pitoisuudeksi 0,5-20 paino-%, edullisesti 0,5-10 paino-%, varsinkin noin 1,5 paino-%.

Ulkonaisesti käytettäviin valmistemuotoihin, joita annetaan suuhun, kuuluvat pillerit, jotka sisältävät aktiiviaineen maustetussa pohjamateriaalissa, tavallisesti ruokosokerissa ja arabi- tai traganttikumissa; pastillit, jotka sisältävät aktiiviaineen inerttipohjassa kuten gelatiinissa ja glyseriinissä tai ruokosokerissa ja arabikumissa; ja suuvedet, jotka sisältävät aktiiviaineen sopivassa
30 nestemäisessä kantoaineessa.
35

Rektaaliseen antoon tarkoitettut valmistemuodot voivat olla peräpuikkoina, joissa on sopiva perusmassa, joka koostuu esimerkiksi kaakaovoista tai salisylaatista.

5 Nasaaliseen antoon tarkoitettut valmistemuodot, joissa kantoaine on kiinteä aine, käsittävät luonnollisesti jauheen, jonka hiukkaskoko on esimerkiksi alueella 20-500 mikronia ja jota käytetään samalla tavalla kuin otetaan nuuskaa, so hengittämällä nopeasti sisään nenäkäytävän kautta jauheastiasta, jota pidetään lähellä nenää. Sopivia valmistemuotoja, joissa kantoaine on neste ja joita annetaan esimerkiksi nenäsuihkeina tai nenätippoina, ovat 10 aktiiviaineosan vesi- tai öljyliuokset.

Vaginaaliseen käyttöön tarkoitettut valmistemuodot voivat olla pessaareina, tampooneina, voiteina, hyytelöinä, 15 tahnoina, vaahtoina tai suihkevalmistemuotoina, jotka sisältävät aktiiviaineosan lisäksi kantoaineita, jotka tällä alalla tiedetään sopiviksi.

Parenteraaliseen käyttöön tarkoitettut valmistemuodot käsittävät vesipitoiset ja vedettömät steriilit 20 ruiskeliuokset, jotka voivat sisältää antioksidantteja, puskureita, bakteriostaatteja ja liuotettuja aineita, jotka tekevät valmistemuodon isotoniseksi käsiteltävän kohteen veren kanssa; sekä vesipitoiset ja vedettömät steriilit suspensiot, jotka voivat sisältää suspendointiaineita 25 ja sakeuttamisaineita. Valmistemuodot voivat olla kertannossäiliöissä tai useita annoksia sisältävissä säiliöissä, esimerkiksi suljetuissa ampulleissa ja viaaleissa, ja niitä voidaan säilyttää pakastekuivattuina (lyofilisoi-
30 tuina), jolloin tarvitaan vain steriilin nestemäisen kantoaineen, esimerkiksi ruiskeisiin sooivan veden lisääminen juuri ennen käyttöä. Välittömästi käytettäviä ruiskeliuoksia ja -suspensioita voidaan valmistaa steriileistä, edellä kuvatuista jauheista, rakeista ja tableteista. Suositeltavia yksikköannosformulaatioita ovat valmistemuodot, 35 jotka sisältävät aktiiviaineosaa vuorokausiannoksen tai kerralla käytettävän osan vuorokausiannoksesta, kuten

aikaisemmin on esitetty tai sopivan osan tästä.

On ymmärrettävää, että edellä nimenomaisesti mainittujen aineosien lisäksi tämän keksinnön mukaiset valmistemuodot voivat sisältää muita aineita, jotka ovat tavanomaisia kulloinkin kysymyksessä olevaan valmistemuotoon liittyvällä alalla, esimerkiksi valmistemuodot, jotka sopivat annettaviksi oraalisesti, voivat sisältää makua antavia aineita.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistettuja yhdisteitä voidaan käyttää, edelleen eläinlääketieteessä käytettävissä koostumuksissa yhdessä eläinlääkinnässä käytetyn kantoaineen kanssa.

Eläinlääkinnässä käytetyt kantoaineet ovat aineita, jotka ovat käyttökelpoisia koostumuksen antamista silmälläpitäen ja ne voivat olla kiinteitä, nestemäisiä tai kaasumaisia aineita, jotka ovat muuten inerttejä tai hyväksytyjä eläinlääketieteessä ja sopivat yhteen aktiiviaiaineosan kanssa. Näitä eläinlääkintäkoostumuksia voidaan antaa oraalisesti, parenteraalisesti tai mitä tahansa muuta haluttua tietä.

Oraalisesti annettaviksi tarkoitettut koostumukset voivat olla tabletteina, rakeina, lääkejuomana, tahnana, lääkepussena, kapselina tai rehun lisäaineena. Rakeet voidaan valmistaa märkägranuloinnin, esipuristuksen tai rakeistuksen hyvin tunnetuilla tekniikoilla. Niitä voidaan antaa eläimille inertissä nestemäisessä vehikkelissä niin että muodostuu lääkejuoma tai suspensiossa vesi- tai öljykantajan kanssa. Edullisesti lisätään muita lisäaineita kuten dispergointiainetta. Nämä valmistemuodot sisältävät aktiiviaiaineosaa edullisesti 15-85 %.

Tahna voidaan valmistaa suspendoimalla aktiiviaiaineosaa nestemäiseen laimentimeen. Tahnan jäykkyyttä tai sakeutta lisäävää ainetta voidaan käyttää mukana yhdessä kasteluaineen tai kosteuttavan aineen kanssa, jos nestemäinen laimentimen on vesi. Mikäli tarvitaan emulsiotahna, on suositeltavaa, että käytetään mukana yhtä tai useampaa pinta-aktii-

vista ainetta. 25-80 paino-% näistä tahnavalmistemuodoista voi olla aktiiviaineosaa.

Rehun lisäaineina aktiiviaineosaa on yleensä suurina määrinä, jotka vastaavat lisäaineosia ja täyteaineet voidaan lisätä suoraan tai välillä suoritettun sekoittamisen tai laimentamisen jälkeen. Esimerkkejä tällaisissa valmistemuodoissa käytettävistä lisäaineosista ovat kiinteät, suun kautta nautittuina ravinnoksi kelpaavat kantoaineet kuten maissijauho, soijajauho, karkea vehnä jauho, soijasuorimot, syötäväksi kelpaavat kasvimateriaalit ja käymisjätteet. Aktiiviaineosa lisätään tavallisesti yhteen tai useampaan lisäaineosaan ja dispergoidaan tehokkaasti ja tasaisesti jauhamalla, rumpukäsittelyllä tai sekoittamalla tavanomaisilla laitteilla. Valmistemuodot, jotka sisältävät 1-90 paino-% aktiiviaineosaa ovat sopivia lisättäviksi rehuihin.

Hevosten herpes-infektioiden käsittelyyn voidaan tarvita oraallinen tai parenteraalinen annos, joka on 0,1-250 mg kehon kilogrammaa kohti vuorokaudessa, edullisesti 2-100 mg/kg vuorokaudessa. Annos voidaan jakaa erillisiksi yksiköiksi, jotka annetaan vuorokauden kuluessa säännöllisin välein, ja toistaa päivittäin jopa 14 vuorokauden ajan tai kunnes infektio on hävinnyt. Muiden eläinten virusinfektioiden käsittelyssä annos voi vaihdella riippuen eläimen koosta ja metaboliasta. Koostumukset voidaan antaa yksikköannosmuotona kuten tabletteina muutamia kertoja vuorokaudessa määrinä 10-100 mg/yksikköannos.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat tätä keksintöä.

Esimerkki 1

2-amino-9-(2-hydroksietyyli)-9H-puriini
1 litran pyöreäpohjaiseen pulloon, joka oli varustettu magneettisekoittimella ja CaCl_2 -kuivuasputkella, mitattiin 5,0 g (29,50 mmol) 2-amino-6-klooripuriinia, 6,8 g (29,50 mmol) 2-(kloorimetyyli)etylibentsoaattia, 4,07 g (29,50 mmol) kaliumkarbonaattia ja 750 ml vedetöntä dimetyyliformamidia. Reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämmössä 16 tuntia, minkä jälkeen lisättiin vielä 2,0 g (8,7 mmol)

2-(kloorimetyyli)etyylibentsoaattia ja 1,2 g (8,7 mmol) kaliumkarbonaattia ja sekoittamista jatkettiin vielä 24 tuntia huoneenlämmössä. Sen jälkeen reaktioseos suodatettiin Celite-kerroksen läpi lasisintterisuppilossa ja haihdutettiin tyhjössä kiertohaihduttimessa viskoosiksi keltaiseksi öljyksi.

Öljy adsorboitiin 20,0 g:aan silikageleitä Merck silica gel 60 (70-230 mesh) ja tämä esiadsorboitu faasi vietiin silikageelillä Merck silica gel 60 (230-400 mesh) täytetyn pylvään yläosaan. Pylvään eluointi etyyliasetatti/bentseeni-seoksella 6:4 antoi 2-amino-9-(2-bentsoyylisietyyli)tiometyyli)-6-kloori-9H-puriinin luonnonvalkoisena kiinteänä aineena, joka oli yhtä yhdistettä ohutkerroskromatografian mukaan, jossa käytettiin silikageeliä ja 8:2 etyyliasetatti/heksaaniseosta. ^1H NMR, CDCl_3 : 8,0-8,15, 6H, multipletti; 5,1 4H, leveä singletti; 4,5, 2H, tripletti; 2,985, 2H, tripletti.

Viimemainittu tuote (0,98 g, 2,70 mmol) pantiin 500 ml:n Parr-hydrauspulloon, johon mitattiin samalla 2,5 g $\text{Pd}(\text{OH})_2$ -katalysaattoria, 50 ml trietyyliamiinia ja 200 ml metanolia. Tätä seosta ravistettiin Parr-hydrauslaitteessa 3,4 atm:n vetypaineessa 16 tuntia huoneenlämmössä. Ohutkerroskromatografia, joka suoritettiin hydrogenolyysituotteesta silikageelillä käyttäen 8-prosenttista metanoli/etyyliasetattia osoitti reaktion tapahtuneen vain osittain. Katalysaattori poistettiin suodattamalla Celite-kerroksen läpi lasisintrerisuppilossa, lisättiin 2,0 g uutta $\text{Pd}(\text{OH})_2$ -katalysaattoria ja 7,0 ml trietyyliamiinia ja reaktioseosta ravistettiin taas 3,4 atm:n vetypaineessa 20 tuntia. Tällöin ohutkerroskromatografia osoitti reaktion olevan täydellinen, katalysaattori poistettiin kuten edellä ja metanoli poistettiin kiertohaihduttimella tyhjössä, jolloin saatiin kirkas lasimainen tuote, joka otettiin 100 ml:aan 1:1 metanoli-veisi-seosta, joka sisälsi 20 % metyyliamiinia. Muodostunutta liuosta sekoitettiin huoneen lämmössä 4 tuntia ja haihdutettiin kiertohaihduttimessa tyhjössä, jolloin saatiin amorfi-

nen kiinteä aine. Kiinteä aine adsorboitiin 10,0 g:aan 70-230 meshin Merck silica gel 60 ja tämä esiadsorboitu faasi vietiin 230-400 meshin Merck silica gel 60:llä täytetyn pylvään yläosaan. Pylvään eluointi 10-prosenttisella metanoli-etyyliasetaatilla antoi kiinteän aineen, joka kiteytyi etyyliasetaat-heksaanista, jolloin saatiin ot-sikkoyhdiste neulasina, sp. 122-124°C, ohutkerroskromatografia: 1 täplä silikageelillä 15-prosenttisella metanoli/etyyliasetaatilla; ¹H NMR dmso-66 8,59, 1H, singletti; 8,15, 1H, singletti; 6,56, 2H, leveä singletti; 5,24, 2H, singletti; 4,83, 1H, tripletti; 3,49, 2H, multipletti; 2,69, 2H, multipletti.

Analyysi, teoreettinen C 42,65, H 4,92, N 31,09

Saatu: C 42,70, H 4,94, N 31,04.

15 Esimerkki 2

9-(2-asetoksietoksimetyyli)-2-amino-9H-puriini

Seosta, jonka muodostivat 0,82 g (2,92 mmol) 9-(2-hydorksietoksimetyyli)-2-amino-9H-puriinia, 48 mg (0,392 mmol) 4-dimetyyliaminopyridiiniä ja 0,75 ml (7,84 mmol) etikkahappoanhydridiä 18 ml:ssa dimetyyliformamidia, sekoitettiin huoneen lämmössä kaksi vuorokautta.

Reaktioseos haihdutettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin etyyliasetaattiin ja absorboitiin silikageeliin. Liuotin poistettiin "flash"-haihdutuksella ja jäljelle jäänyt jauhe lisättiin pylvääseen, joka oli valmistettu "flash"-kromatografiaa varten. Eluointi 5-prosenttisella metanolilla dikloorimetaanissa antoi 1,0 g puolikiteistä öljyä, joka uudelleen kiteytettynä bentseeni-heksaanista antoi analyttisesti puhdasta 9-(2-asetoksietoksimetyyli)-2-amino-9H-puriinia, sp. 115-118°C.

30 Esimerkki 3

9-(2-asetoksietyylitiometyyli)-2-amino-9H-puriini

100 ml:n pulloon, joka oli varustettu magneettisekoittimella ja CaCl₂-kuivausputkella, annostettiin 1,0 g (4,4 mmol) 2-amino-9-(2-hydroksietyylitiometyyli)-9H-puriinia, 0,045 g (0,44 mmol) 4-dimetyyliaminopyridiiniä, 0,9 ml (8,8

mmol) etikkahappoanhydridiä ja 20 ml kuivaa DMF. Liuosta sekoitettiin 24 tuntia huoneen lämmössä ja siihen lisättiin 5 ml MeOH. Liuos haihdutettiin tyhjössä (haudelämpötila 40°C) ja näin saatu ruskea öljy kromatografoitiin käyttäen "flash"-menetelmää. Pylvään eluointi 1,5-prosenttisella metanolilla etyyliasetaatissa antoi keltaisen öljyn, joka kiteytyi seistessään. Vaaleankeltaiset kiteet liuotettiin 2-prosenttiseen MeOH:n tolueeniliuokseen ja käsiteltiin 0,05 g:lla Darco G-60. Metanoli haihdutettiin tolueeniliuoksesta, jolloin saostui vaaleankeltaisia kiteitä.

Tuotetta kuivattiin 16 tuntia 78°C:ssa, jolloin saatiin otsikkoyhdiste, sp. 119-120,5°C.

Analyysi: laskettu yhdisteelle C₁₀H₁₃N₅O₂S:

C 44,93, H 4,9, N 26,20

15 Saatu: C 44,97, H 4,96, N 26,17.

¹H NMR DMSO₆:ssa 8,59 (1H, s), 8,15 (1H, s), 6,52 (2H leveä, s), 5,26 (2H, s), 4,15 (2H t J = 6, 36 Hz), 2,89 (2H t J = 6, 36 Hz), 1,99 (3H, s).

Esimerkki 4

20 2-amino-9-(2-bentosyylioksietyylitiometyyli)-9H-puriini

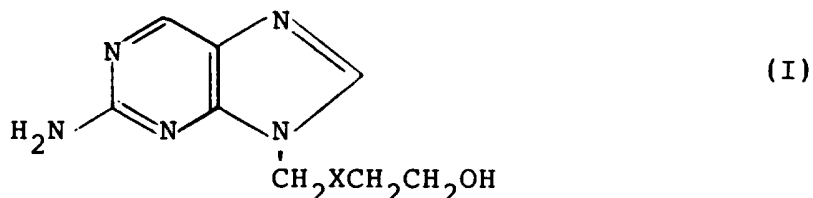
5 litran kolmikaulapullo varustettiin ilmasekoitusmoottorilla, lasisella sekoitussauvalla, jossa oli teflon-lapa sekä laitteistolla, jonka avulla oli mahdollista imeä pulloon tyhjö ja syöttää sinne joko N₂- tai H₂-kaasua. Pulloon annostettiin sitten 7,0 g (0,019 mol) 2-amino-9-(2-bentosyyliitiometyyli)-6-kloori-9H-puriinia, 14,0 g palladiumhydroksidia hiilellä, 12,0 ml (0,163 mol) trietyyliamiinia, 75,0 ml vettä ja 3,0 litraa metanolia. Sen jälkeen pullo suljettiin tiiviisti ja sinne imettiin tyhjö vesisuihkupumpulla, huuhdeltiin N₂-kaasulla, imettiin tyhjö ja jatkettiin kolme täyttä kierrosta. Pulloon imettiin tyhjö, huuhdeltiin H₂-kaasulla, imettiin tyhjö ja täytettiin uudelleen H₂-kaasulla. Sekoitusmoottori käynnistettiin ja reaktioseosta sekoitettiin H₂:ssa 4 vuorokautta huoneen lämmössä.

- Liuos suodatettiin lasisintterin läpi ja katalysaattori pestiin 800 ml:lla metanolia. Metanoliliuos haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin 6,0 g vaaleankeltaista kiinteää ainetta. Kiinteä aine absorboitiin 18,0 g:aan 70-230
- 5 meshin silikageeliä 60 ja tämä esiabsorboitu faasi vietiin 230-400 meshin silikageeli 60:llä täytetyn pylvään yläosaan. Pylvään eluointi "flash"-menetelmällä käyttäen 5-prosent-
- 10 tista metanolia etyyliasetaatissa antoi valkean kiinteän aineen, joka uudelleen kiteytettiin etyyliasetaatti/heksaanista, kuivattiin 78°C:ssa 1,0 mmHg:n tyhjössä valkoisiksi hiutaleiksi, sp. 120-121°C, H NMR dsmo:ssa d_6 8,60 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,0, 7,5 (5H, m), 6,55 (2H, s); 5,32 (2H, s), 4,52 (2H, t), 3,06 (2H, t).
- Analyysi teoreettinen: C 54,69, H 4,59, N 21,26
- 15 Saatu: C 54,68, H 4,64, N 21,24.
- 2-amino-9-(2-hydroksietyyli)-9H-puriini
saatiin jatkettaessa eluointia yllä esitettyssä pylväässä.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä terapeuttisesti aktiivisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava (I)

5



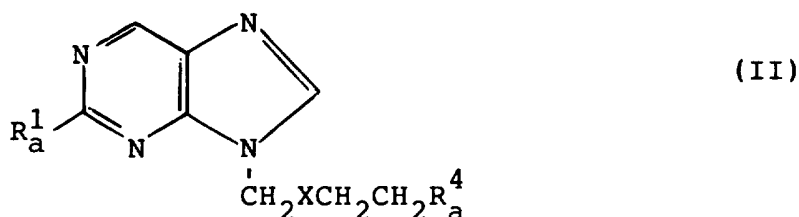
10

jossa X on happi- tai rikkiatomi, ja niiden fysiologisesti hyväksyttävien esterien ja suolojen valmistamiseksi, lukuunottamatta kaavan (I) mukaista yhdistettä, jossa X on happi ja sen bentsoaattiesteriä ja fysiologisesti hyväksyttäviä suoloja, t u n n e t t u siitä, että

15

a) poistetaan suojaryhmät yhdisteestä, jolla on kaava (II)

20



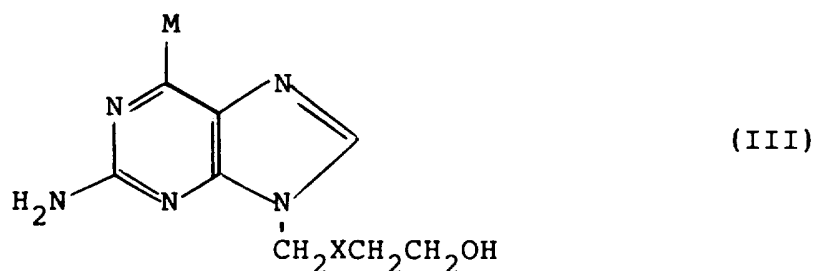
25

jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty, R_a^1 tarkoittaa aminoryhmää tai suojattua aminoryhmää ja R_a^4 tarkoittaa hydroksiryhmää tai suojattua hydroksiryhmää, edellyttäen, että ainakin toinen symboleista R_a^1 ja R_a^4 tarkoittaa suojattua ryhmää; tai

30

b) hydrataan yhdiste, jolla on kaava (III)

35



jossa X tarkoittaa samaa kuin edellä on määritelty ja M tarkoittaa halogeeniatomia, tai sen suola tai ester; ja mahdollisesti suoritetaan yksi tai useampia seuraavista reaktioista missä tahansa halutussa järjestyksessä:

- 5 i) kun saatu tuote on emäs, muutetaan tämä emäs fysiologisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolakseen,
 ii) kun saatu tuote on happoadditiosuola, muutetaan tämä suola vastaavaksi emäkseksi,
 (iii) kun saatu tuote on kaavan (I) mukainen yhdis-
10 te, muutetaan tämä yhdiste fysiologisesti hyväksyttäväksi esterikseen; ja/tai

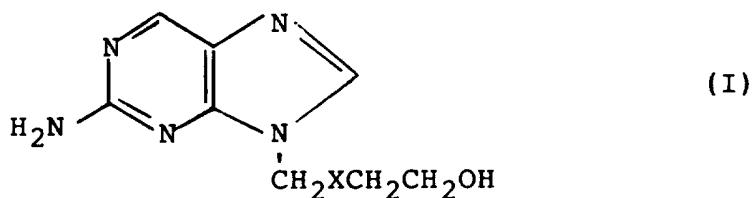
 iv) kun saatu tuote on kaavan (I) mukaisen yhdis-
teen ester, muutetaan tämä ester vastaavaksi kaavan (I)
mukaiseksi yhdisteeksi.

- 15 2) Patenttivaatimuksen 1a) mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että mikä tahansa asyyli suoja-
mä poistetaan hydrolysoimalla.

3. Patenttivaatimuksen 1b) mukainen menetelmä,
t u n n e t t u siitä, että hydraus suoritetaan palla-
20 diumkatalysaattorin läsnäollessa.

Patentkrav

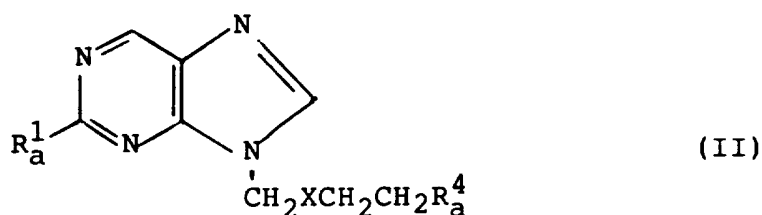
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt aktiva föreningar med den allmänna formeln (I)



10 vari X är en syre- eller svavelatom, och fysiologiskt godtagbara estrar och salter därav, med undantag av en förening med formeln I vari X är syre och bensoatestern och fysiologiskt godtagbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t

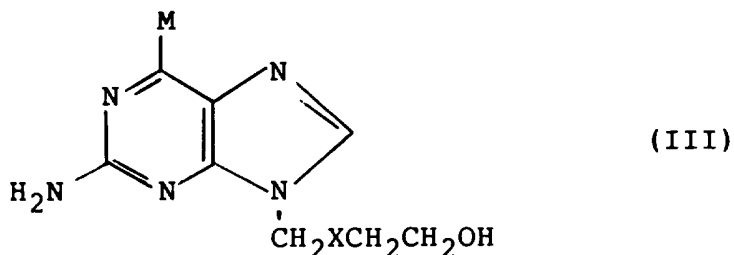
15 därav, att man

a) avlägsnar skyddsgrupperna från en förening med formeln (II)



25 vari X är som ovan definierats, R_a^1 betecknar en aminogrupp eller en skyddad aminogrupp och R_a^4 betecknar en hydroxigrupp eller en skyddad hydroxigrupp, med villkor att åtminstone en av symbolerna R_a^1 och R_a^4 betecknar en skyddad grupp; eller

b) hydrerar en förening med formeln (III)



vari X är som ovan definierats och M betecknar en halogenatom, eller ett salt eller en ester därav; och eventuellt genomför en eller flera av följande reaktioner i vilken önskad ordning som helst:

- 5 i) då den erhållna produkten är en bas, omvandlas basen till ett fysiologiskt godtagbart syraadditionssalt därav;
- ii) då den erhållna produkten är ett syraadditionssalt, omvandlas saltet till den motsvarande basen;
- 10 iii) då den erhållna produkten är en förening med formeln (I), omvandlas denna förening till en fysiologiskt godtagbar ester därav; och/eller
- iv) då den erhållna produkten är en ester av en förening med formeln (I), omvandlas denna ester till den
- 15 motsvarande föreningen med formeln (I).
2. Förfarande enligt patentkravet 1a), k ä n n e - t e c k n a t därav, att vilken som helst av acylskyddsgrupperna avlägsnas genom hydrolys.
3. Förfarande enligt patentkravet 1b), k ä n n e -
- 20 t e c k n a t därav, att hydreringen genomförs i närvaro av en palladiumkatalysator.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 830254 (PL 2 §, 3. mom:n 3. virke).
Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 60 709 (C 07 D 473/00).