

(19) Országkód:

HU



MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

199865 B

(51) Int Cl⁵

C 07 H 19/06

A 61 K 31/70

(22) Bejelentés napja: 1988.03.15. (21) (1231/88)

(30) Bejelentés elsőbbsége: GB, US 1987.03.16., 1987.12.28.
(8706176, 138808)

(40) Közzététel napja: 1989.03.28.

(45) Megadás meghirdetésének dátuma
a Szabadalmi Közlönyben: 1990.03.28.

(72) Feltalálók:

Rideout Janet Litster, Raleigh,
Freeman George Andrew, Cary,
Shaver Sammy Ray, Chapel Hill, North-Carolina, US

(73) Szabadalmaz:

The Wellcome Foundation Ltd., London,
GB

(54) Eljárás gyógyhatású nukleozidok és ilyeneket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás 1-(3-azido-2,3-didezoxi- β -D-eritro-pentofurazonil)-5-metil-2-(1H)-pirimidinon és gyógyászati lag elfogadható -5'-észter származékainak, úgy mint 1-18 szénatomos alkanoil és halogén-benzoil-észtereinek, valamint ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítményeknek az előállítására vonatkozik.

A találmány szerinti eljárással nyert új vegyületeknek retrovírus ellenes, különösen AIDS vírus elleni hatásuk van.

A leírás terjedelme: 8 oldal, 1 ábra

HU 199865 B

A találmány nukleozid-származékok előállítására vonatkozik, amelyek alkalmasak bizonyos vírusfertőzések, különösen humán retrovírus által, így például az AIDS vírus által (Acquired Immune Deficiency Syndrome) okozott fertőzések kezelésére és megelőzésére.

Az AIDS immunosuppresszív vagy immunodestruktív betegség, amely a betegeket halálos kimenetelű fertőzésekkel szemben fogékonyra teszi. Az AIDS a T-sejtek, különösen az OKT⁴ felületi jelű helper-indukált alcsoport fokozódó kiválását okozza.

A Human Immunodeficiency Virus-t (HIV) reprodukálhatóan AIDS-betegekből, vagy ilyen szimptomákat felmutató betegekből izolálták. A HIV sejtkárosító hatású és elsődlegesen az OKT⁴-et hordozó T-sejteket fertőzi és károsítja, és mostanában az AIDS etiológiai anyagaként jellemzik.

Mióta felismerték, hogy a HIV az AIDS etiológiai anyaga, számos javaslatot tettek anti-HIV hatású kemoterápiás anyagokra, amelyek alkalmasak az AIDS kezelésére. Így például a 196.185. számú európai szabadalmi leírásban a 3'-azido-3'-dezoxitimidint (elfogadott néven zidovudin) és gyógyszerileg elfogadható származékait ismertetik, amelyek alkalmasak human retrovírus által – beleértve az AIDS vírust is – okozott fertőzések kezelésére. Azt találták, hogy a zidovudin különösen alkalmas az AIDS-szel összefüggő tünetek kezelésére.

Az AIDS és tünetei kezelésénél általában fontos, hogy az anti-HIV kemoterápiás szereket folyamatosan adják a megfelelő antivirális szint fenntartására, így például a zidovidint naponta hatszor kell adagolni.

Felismertük, hogy bizonyos nukleozid származék, nevezetesen az 1-(3-azido-2,3-didezoxi-β-D-eritro-pentofurazonil)-5-metil-2(1H)-pirimidinon in vivo zidovudinná képes alakulni a humán vagy állati szervezetben. Ez a folyamat a szervezetben jelenlévő enzimek, így például a xantin-oxidáz/dehidrogenáz vagy aldehid oxidáz hatására megy végbe.

Íly módon a fenti származék növelni képes a zidovudin hatásosságát oly módon, hogy a hatóanyag megfelelő szintjét biztosítja a vérben.

A találmány szerinti hatóanyagot, az 1-(3-azido-2,3-didezoxi-β-D-eritro-pentofurazonil)-5-metil-2(1H)-pirimidinont és gyógyszerileg elfogadható származékait az (I) képlettel írjuk le.

A gyógyszerileg elfogadható származékok alatt bármely gyógyszerileg elfogadható észtert értünk, amely adagolásakor az (I) általános képletté képes alakulni.

Az (I) képletű vegyületek előnyös észterei karbonsav-észterek, amelyek nem karbonil-része valamely következő csoport: alkil-, vagy adott esetben halogénatommal szubsztituált fenilcsoport. Az észterek magukban foglalják azok sóit is. Az észterekben jelenlévő alkilcsoportok 1–18, előnyösen 1–4 szénatomot tartalmaznak.

A találmány szerinti vegyületet önmagában vagy gyógyszerkészítményei formájában alkal-

mazhatjuk retrovírusok által okozott fertőzések kezelésére vagy megelőzésére.

A retrovírusok által okozott fertőzések közé tartoznak például a humán retrovírusok, így például a HIV, HIV-2 és HTLV (Human T-cell Lymphotropic Virus), például a HTLV-I vagy TLLV-IV vírus által okozott fertőzések. A találmány szerinti hatóanyag különösen alkalmas az AIDS és azzal összefüggő tünetek kezelésére, így például az ARC (AID-related complex), a PGL (Progressive Generalised Lymphadenopathy), AIDS-szel kapcsolatos idegi tünetek és anti-HIV antitest-pozitív és HIV-pozitív tünetek kezelésére. A hatóanyag alkalmas továbbá pikkelysömör kezelésére és megelőzésére is.

A találmány szerinti hatóanyagot bármely módon, tehát például orálisan, rektálisan, nazálisan, helyileg (transzdermálisan, bukkálisan, szublingválisan), vaginálisan vagy parenterálisan (szubkután, intramuszkulárisan intravénásan vagy intradermálisan) adagolhatjuk. A megfelelő adagolási mód a beteg korától, állapotától, a fertőzés mértékétől függ, de előnyösen orális vagy parenterális adagolást alkalmazunk.

A találmány szerinti hatóanyag alkalmas szisztémás dózisa HIV-fertőzéses emlősök, így például emberek esetében általában 4–160 mg/kg, előnyösen 8–120 mg/kg, még előnyösebben 20–80 mg/kg naponta. A kívánt dózist előnyösen két, három, négy, öt, hat vagy még több részletre elosztva adagoljuk megfelelő időközönként. A részadagokat egység-dózisok, így például 10–1500 mg, előnyösen 20–1000 mg, még előnyösebben 50–700 mg hatóanyagot tartalmazó egységdózisok formájában adagoljuk.

A találmány szerinti hatóanyagokat gyógyszerkészítmények formájában is adagolhatjuk, amelyek előállítási módja szintén a találmány oltalmi körébe tartozik. A találmány szerinti eljárással nyert gyógyszerkészítmények a hatóanyag mellett még egy vagy több gyógyszerészetiileg elfogadható hordozó és/vagy segédanyagot és adott esetben más gyógyhatású anyagot is tartalmaznak. A hordozó- és/vagy segédanyagok a készítmény többi komponensével szemben kompatibilisek és betegre nézve veszélytelenek kell hogy legyenek. A gyógyszerkészítmények lehetnek orális, rektális, nazális, helyi (például transzdermális, bukkális, nyelvalatti) vaginális vagy parenterális (például szubkután, intramuszkuláris, intradermális) adagolásra alkalmas készítmények. A készítményeket általában egységdózisok formájában alakítjuk ki és bármely ismert módon állítjuk elő. Az előállításánál úgy járunk el, hogy a hatóanyagot az egyéb alkalmazott összetevőkkel homogenizáljuk és adagolásra alkalmas készítménnyé alakítjuk.

A találmány szerinti orális készítmények lehetnek kapszula, ostya, tableta, por, granulátum, vizes vagy nem-vizes oldat vagy szuszpenzió, továbbá olaj-a-vízben vagy víz-az-olajban típusú emulzió készítmények, továbbá lehetnek bolus, electuárium vagy paszta-formájú készítmények is. A készítményeket előállíthatjuk lassú

vagy szabályozott felszabadulású készítmények formájában is.

A tabletta készítményeket sajtolással vagy öntéssel állítjuk elő, és a hatóanyagon kívül egy vagy több adalékanyagot is tartalmaznak. A sajtolásnál alkalmas berendezéshez kiindulási anyagkeverékként por- vagy granulátum-keveréket alkalmazunk, amely adott esetben még kötőanyagot, így például povidont, zselatint, hidroxipropil-metil-cellulózt, továbbá kenőanyagot, inert hígítóanyagot, konzerválószeret, dezintegrátort, így például nátrium keményítő glikolátot, térhálósított povidont, térhálósított nátrium-karboxi-metil-cellulózt, továbbá felületaktív anyagot vagy diszpergálószeret is tartalmaz. Öntésnél porított anyagból indulunk ki, amelyet inert folyékony anyaggal hígítunk. A tablettákat adott esetben felületi bevonattal is elláthatjuk.

A szájban történő helyi alkalmazásra alkalmas készítmények, így például nyelv alatti tabletták a hatóanyagon kívül ízesítőanyagokat, így például szaccharózt, akár mézgát vagy tragantot tartalmaznak, a pasztillák zselatint vagy glicerint, szaccharózt és akácmézgát, a szájvizek pedig alkalmas folyékony hígítóanyagot tartalmaznak.

A rektális adagolásra alkalmas készítményeknél, például kúpoknál kakaóvaját vagy szalicilátot alkalmazunk.

A vaginális adagolásra alkalmas készítmények lehetnek pesszáriumok, tamponok, krémek, paszták, habok vagy spray-k, amelyek a hatóanyagon kívül az említett készítményeknél ismert módon alkalmazott hordozóanyagokat tartalmaznak.

A parenterális adagolásra alkalmas készítmények lehetnek vizes, nem-vizes, izotóniás, steril injekció oldatok, amelyek a hatóanyagon kívül még anti-oxidáns, puffereket, bakteriosztatokat és különböző, a vérrel való izotonicitást biztosító oldott anyagokat is tartalmazhatnak, továbbá vizes vagy nem-vizes szuszpenziók, amelyek szuszpendáló- és sűrítőanyagokat tartalmazhatnak. A készítmények lehetnek egységdózisok, vagy több adagot magában foglaló tartályok, így például ampullák vagy fiolák, de lehetnek liofilizált készítmények is, amelyeket közvetlenül az adagolás előtt alakítunk megfelelő folyékony hordozóval, így például vízzel, injekciózható készítménnyé. Közvetlen felhasználásra alkalmas injekciókészítményeket előállíthatunk az előzőekben említett steril porokból, granulátumokból vagy tablettákból is.

Az előnyös egységdózisok a napi dózisnak, vagy azok megfelelő törtrészeinek megfelelő hatóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti hatóanyagot ismert módon állatgyógyászati készítménnyé is alakíthatjuk. Ilyen készítmények például a következők:

– orális alkalmazásra alkalmas készítmények, így például iható folyadékok, például vizes- vagy nem-vizes oldatok vagy szuszpenziók, tabletták, bőlusok, porok, granulátumok vagy pelletek, amelyeket takarmánnyal keverünk el, továbbá nyelv alatti adagolásra alkalmas paszták;

– parenterális adagolásra alkalmas készítmények, így például szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás injekciók, például steril oldatok vagy szuszpenziók, vagy kívánt esetben intramammális injekciók, amelyeknél a szuszpenziót a tőgy alatt a mellbimbón keresztül adagoljuk;

– helyi adagolásra alkalmas készítmények például transzdermális, a bőrön alkalmazott lemezek;

– intravaginális készítmények, így például pesszáriumok, krémek vagy habok.

A fenti készítmények kombinált készítmények is lehetnek, amelyeket külön-külön vagy egyszerre adagolhatunk.

A készítmények a fentiekben említett komponenseken kívül tartalmazhatnak még bármely, az adott készítményhez ismert módon alkalmazott egyéb adalékanyagot is, így például orális adagolásnál édesítőszeret, sűrítő vagy ízesítőanyagot.

A találmány szerinti vegyületet más egyéb gyógyhatású anyaggal kombináltan is alkalmazhatjuk. Így például valamely következő anyaggal: aciklusos nukleozid származékok, így például 9-(2-hidroxi-etoxi-metil)-guanin; 2,3-didezoxi-nukleozidok, így például 2',3'-didezoxi-citidin, 2',3'-didezoxi-adenozin és 2',3'-didezoxi-inozin; interferonok, így például alfa-interferon, nukleozid-transzport inhibitorok, így például dipiridamol, glukononidálást gátló anyagok, így például probenecid, immunmodulátorok, így például leukocita makrofág kolonia stimuláló faktor (granulocyte macrophage colony stimulating factor, GMCSF) és más egyéb, például a 217.580. számú európai szabadalmi leírásban ismertetett anyagok. Ezeket a hatóanyagokat adagolhatjuk a kezelés során egyidejűleg akár kombinált készítmény akár külön készítmények formájában, vagy adagolhatjuk eltérő időszakokban is, például egymást követően, a kombinált hatás elérése érdekében.

A találmány szerinti (I) képletű hatóanyagot ismert módon állítjuk elő, így például a következő irodalmi helyeken leírtak szerint: Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry (1, 321/1968/), T.A. Krenitsky és mtársai (J. Med. Chem. (26, 981/1983/); Nucleic Acid Chemistry, Improved and New Synthetic Processes, Methods and Techniques (1. és 2. rész, szerkesztő: L. D. Townsend, R. S. Tipson, (J. Wiley) 1978); J. R. Horwitz és mtársai (J. Org. Chem. 29, (July 1964) 2076–78); M. Imazawa és mtársai (J. med. Chem., 45, 3274 (1980)); és R. P. Glinski és mtársai (J. Chem. Soc. Chem. Commun., 915 (1970)).

A találmány szerinti eljárást például úgy végezzük, hogy egy (III) általános képletű vegyületet, vagy valamely 5'-észterszármazékát – a képletben R jelentése a hidrogénatom megfelelő prekursor csoportja – egy a prekursor csoport hidrogénné való alakításához szükséges szerrel, a megfelelő reakciókörülményeket alkalmazva, reagáltatjuk, majd kívánt esetben a fenti lépések-

kel egyidejűleg vagy azokat követően legalább egy alábbi átalakítást végzünk:

i) ha az (I) képletű

vegyület származékát nyerjük, azt dezacilezssel az anya-vegyülettel alakítjuk, és

ii) ha az (I) képletű vegyületet nyerjük, azt gyógyászatiilag elfogadható valamely fenti 5'-észter-származékká alakítjuk.

A találmány szerinti eljárásnál a kiindulási vegyületeket az előállítani kívánt vegyülettől függően választjuk meg és a nukleozid szintéziseknél ismert reakciókörülményeket alkalmazzuk. Az átalakítási műveleteket a későbbi példákban bemutatjuk, de azokat ismert módon, a kívánt vegyülettől függően módosíthatjuk is. Kívánt esetben az átalakítási lépéseknél a labilis csoportokat ismert módon védőcsoportokkal is elláthatjuk, amelyeket a reakció végén eltávolíthatunk.

A (III) általános képletű kiindulási vegyületben R jelentése előnyösen 1,2,4-triazol-1-il-csoport, amelyet például hidrazin-hidráttal és ezüst-oxidokkal kezelve alakítunk (I) képletű vegyületté.

Ha a találmány szerinti eljárásnál az (I) képletű vegyületet nyerjük, azt kívánt esetben gyógyászatiilag elfogadható 5'-észter-származékká alakíthatjuk, a megfelelő észterező szerrel, így például savhalogeniddel vagy savanhidriddel való reagáltatással. Az (I) képletű vegyületet vagy észtereit gyógyászatiilag elfogadható sóvá alakíthatjuk ismert módon, például a megfelelő bázissal való reagáltatással.

Ha a találmány szerinti eljárásnál valamely észter-származékot nyerünk, a származékot ismert módon, így például hidrolízissel az anya-vegyületté alakíthatjuk.

A következő példákkal a találmány szerinti eljárást mutatjuk be a korlátozás szándéka nélkül.

1. példa

Tabletta készítmény előállítása

A következő A, B, C összetételnek megfelelő készítményeket úgy állítjuk elő, hogy az a-d komponensekből nedves granulátumot készítünk, majd hozzáadjuk a magnézium-sztearátot és a kapott keveréket sajtoljuk.

A) összetétel

	mg/tabletta	
(a) Hatóanyag	250	250
(b) Laktóz B.P.	210	26
(c) Povidone B.P.	15	9
(d) Nátrium keményítő glikolát	20	12
(e) Magnézium-sztearát	5	3
	500	300

B) összetétel

	mg/tabletta	
(a) Hatóanyag	250	250
(b) Laktóz	150	—
(c) Avicel pH 101	60	26
(d) Povidone B.P.	15	9

(e) Nátrium-keményítő glikolát	20	12
(f) Magnézium-sztearát	5	3
	500	300

C) összetétel

	mg/tabletta	
Hatóanyag	100	
Laktóz	200	
Keményítő	50	
Povidone	5	
Magnézium-sztearát	4	
	359	

15 A következő D és E összetételű készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a komponensekből kapott keveréket közvetlenül sajtoljuk. Az E összetételben szereplő laktóz közvetlen sajtolásra alkalmas anyag (Dairy Crest: "Zeparox").

20 D) összetétel

	mg/tabletta	
Hatóanyag	250	
Előgelesített keményítő NF15	150	
	400	

25 E) összetétel

	mg/tabletta	
Hatóanyag	250	
Laktóz	150	
30 Avicel	100	
	500	

2. példa

Kapszula készítmény előállítása

35 A) összetétel

Az 1. példa szerinti D) összetételben szereplő anyagokat elkeverjük és két-részes kemény kapszulákba töltjük. Az alábbi B) összetételből hasonló módon állítunk elő kapszula készítményeket.

40 B) összetétel

	mg/kapszula	
Hatóanyag	250	
45 Laktóz B.P.	143	
Nátrium keményítő glikolát	25	
Magnézium-sztearát	2	
	420	

50 C) összetétel

	mg/kapszula	
Hatóanyag	250	
55 Marcogol 4000 B.P.	350	
	600	

A készítményeket úgy állítjuk elő, hogy a Macrogol 4000 BP-ét (angol gyógyszerkönyvi előírásnak megfelelő minőség) megolvasztjuk, a hatóanyagot az olvadékban diszpergáljuk és két-részes kemény zselatin kapszulába töltjük.

60 D) összetétel

	mg/kapszula	
Hatóanyag	250	
65 Lecitin	100	
Arachis olaj	100	
	450	

A készítményt úgy állítjuk elő, hogy a hatóanyagot a lecitinben és az olajban diszpergáljuk és a kapott diszperziót lágy, elasztikus zselatin kapszulákba töltjük.

3. példa

Injekció készítmény előállítása

A) összetétel

Hatóanyag	0,200 g
0,1 mólos sósav	4,0 – 7,0 pH-ig
0,1 mólos nátrium-hidroxid	4,0 – 7,0 pH-ig
Steril víz	10 ml-ig

A hatóanyagot a víz túlnyomó részében 35 – 40 °C hőmérsékleten oldjuk, a pH-t 4 – 7 közötti értékre beállítjuk a sósav és nátrium-hidroxid megfelelő mennyiségével, majd a víz maradék mennyiségével kiegészítjük, steril mikropórusú szűrőn átszűrjük és 10 ml-es steril üvegfiolába (1. típus) töltjük, sterilen lezárjuk.

B) összetétel

Hatóanyag	0,125 g
Steril, lázkelteő anyagtól mentes, pH = 7-es foszfát puffer	25 ml-ig

4. példa

Intramuszkuláris injekció készítmény előállítása

Összetétel

	súly (g)
Hatóanyag	0,20
Benzil-alkohol	0,10
Glycofurool 75	1,45
Víz injekcióhoz	3,00 ml-ig

A hatóanyagot a glycofuroolban oldjuk, hozzáadjuk a benzil-alkoholt, oldjuk és vízzel 3 ml-re kiegészítjük. A keveréket ezután steril mikropórusú szűrőn szűrjük és 3 ml-es steril üveg-fiolába töltjük és sterilen lezárjuk.

5. példa

Szirup készítmény előállítása

A) összetétel

	súly (g)
Hatóanyag	0,2500
Szorbit oldat	1,5000
Glycerin	2,000
Nátrium-benzoát	0,0050
Ízanyag, Peach	
17.42.3169	0,0125 ml
Tisztított víz	5,0000 ml-ig

A hatóanyagot a glicerín és a víz túlnyomó részének elegyében oldjuk, hozzáadjuk vizes oldat formájában a nátrium-benzoátot, majd a szorbit oldatot és végül az ízanyagot, majd kiegészítjük a maradék vízzel és homogenizáljuk.

B) összetétel

	súly (g)
Hatóanyag	0,250
Szorbit oldat	1,500
Glycerin	0,005
Diszpergálható	

cellulóz	0,005
Nátrium-benzoát	0,010 ml
Ízanyag	szükség szerint
Tisztított víz	5,000 ml-ig

5 A szorbit oldatot, a glicerint és a tisztított víz egy részét összekeverjük, a nátrium-benzoátot a tisztított vízben oldjuk és hozzáadagoljuk. A kapott keverékben a cellulózt és az ízanyagot, majd a hatóanyagot diszpergáljuk és a fennmaradó vízzel kiegészítjük.

6. példa

3'-Azido-3'-dezoitimidin (AZT) előállítása

a) 2,3'-Anhidrotimidin

15 85,4 g (0,353 mól) timidint 500 ml vízmentes DMF-ban oldunk és 100,3 g (0,529 mól) N-(2-klór-1,1,2-trifluor-etil)-diethyl-aminhoz (D.E.Ayer, J. Med. Chem. 6, (1963), 608 szerint előállítva) adagoljuk. A kapott oldatot 70 °C hőmérsékleten 30 percig melegítjük, 950 ml etanolba öntjük, majd a kiváló csapadékot szűrjük. Az etil-alkoholos csapadékot hűtőszekrényben tartjuk, majd ismételt szűrjük, amikor a cím szerinti vegyületet nyerjük, op.: 230 °C.

b) 3'-Azido-3'-dezoitimidin

25 25 g (0,115 mól) fenti vegyületet és 29 g (0,446 mól) NaN₃-at 250 ml DMF és 38 ml víz elegyében szuszpendálunk, 5 órán át visszafolyatás mellett melegítjük, majd 1 liter vízbe öntjük. A vizes oldatot háromszor 700 – 700 ml etil-acetáttal extraháljuk, az extraktumokat vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük és az etil-acetátot vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó szilárd olajat 200 ml vízzel elkeverjük, a kiváló szilárd anyagot szűrjük, amikor a cím szerinti vegyületet nyerjük, op.: 116 – 118 °C.

7. példa

5'-O-Acetil-3'-azido-3'-dezoitimidin

40 20 g AZT-t feloldunk 50 ml piridinben környezeti hőmérsékleten, hozzáadunk 2,1 ekvivalens acetyl-kloridot és 0 – 5 °C hőmérsékleten 20 órán át keverjük, majd jeges vízbe öntjük. A vizes fázist dekantáljuk, az olajos anyagot etil-acetátban oldjuk, vízzel ötször, majd 0,5 n sóssalval kelesztés, majd vízzel ismételt még kétszer extraháljuk és az extraktumot magnézium-szulfáton szárítjuk. A visszamaradó olajos anyagot kloroformban oldjuk és flash kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, 2% metanol kloroformban). A terméket tartalmazó frakciókat betöményítjük, az olajat ismételt kromatografáljuk (etil-acetát/hexán 6/4 térfogatarányú elegye), majd a terméket tartalmazó frakciókat vákuumban betöményítjük, amikor fehér szilárd anyag formájában a cím szerinti vegyületet nyerjük. Op.: 96 – 98 °C.

számított: C: 46,60, H: 4,89, N: 22,65%,
mért: C: 46,67, H: 4,94, N: 22,59%.

8. példa

1-(5-O-Acetil-3-azido-2,3-dideoxi-β-D-eritropento-furanozil)-5-metil-4-(1,2,4-triazol-1-il)-2(1H)-piridimidinon

65 5'-acetyl-3'-azido-3'-dezoitimidint 5 ekvivalens mennyiségű 1,2,4-triazollal és 2 ekvivalens

menyiségű 4-klór-fenil-diklór-foszfáttal reagáltatunk szobahőmérsékleten, vízmentes piridinben 10 napon át. A kapott terméket kromatografáljuk (etil-acetát/hexán 1:1 térfogatarányú elegye), majd a frakciókat egyesítjük és bepároljuk.

A kapott olajos anyagot ecetsavból átkristályosítva nyerjük a cím szerinti vegyületet, mennyisége 2,7 g (7,5 mmól, 60%), op.: 143–145 °C.

UV (nm): pH 1-nél $\lambda_{\max} = 324,245,215$ ($\epsilon = 9300, 10000, 20500$), $\lambda_{\min} = 282,233$ ($\epsilon = 2100,8200$); pH 13-nál $\lambda_{\max} = 176$ ($\epsilon = 6000$), $\lambda_{\min} = 242$ ($\epsilon = 2000$).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): 9,34, 8,40 (2s, H. triazolil), 8,23 (s, 1H, H6), 6,12 (t, 1H, H1', J = 6,16Hz), 4,48–4,17 (m, 4H, H3', H4', H5'), 2,35 (s, 3H, 5'-acetil), 2,07 (s, 3H, 5CH3).

Analízis a $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_{8}\text{O}_4$ képletű vegyületre:
számított: C: 46,67, H: 4,48, N: 31,10%,
mért: C: 46,58, H: 4,51, N: 31,02%.

9. példa

1-(3-Azido-2,3-didezoxi- β -D-eritro-pentofuranozil)-5-metil-2(1H)-pirimidinon

0,5 g (1,4 mmól) 1-(5-O-acetil-3-azido-2,3-didezoxi- β -D-eritro-pentofuranozil)-5-metil-4-(1,2,4-triazol-1-il)-2(1H)-pirimidinont feloldunk 10 ml CH_3CN -ban, hozzáadunk 0,105 g (2,1 mmól) 85%-os hidrazin-hidrátot, 30 percig szobahőmérsékleten keverjük (D. Cech és A. Holy, Coll. Czech. Chem. Comm. 42, 2246/1977). Ezután az oldószert vákuumban elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 térfogatarányú elegye), a megfelelő frakciókat összegyűjtjük és betöményítjük. A kapott szilárd anyagot 50 ml etanolban oldjuk 0,35 g (1,5 mmól, 1,5 ekv.) Ag_2O jelenlétében és 90 percig visszafolytatás mellett melegítjük. A forró szuszpenziót ezután celiten szűrjük, majd az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott szilárd anyagot kromatografáljuk (szilikagél, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1 arányú elegye). A megfelelő frakciókat egyesítjük, az oldószert elpárologtatjuk vákuumban, amikor is lassan kikristályosodó olajat nyerünk, op.-ja: 62–63 °C, kitermelés: 16%.

Analízis a $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_5 \times 0,25\text{H}_2\text{O}$ képletű vegyületre:
számított: C: 46,96, H: 5,32, N: 27,38%,
mért: C: 47,05, H: 5,40, N: 27,14%.

10. példa

1-(5-O-Acetil-3-azido-2,3-didezoxi- β -D-eritro-pentofuranozil)-5-metil-4-(1,2,4-triazol-1-il)-2(1H)-pirimidinon

0,5 g (1,4 mmól) 1-(5-acetil-3-azido-2,3-didezoxi- β -D-eritro-pentofuranozil)-5-metil-4-(1,2,4-triazol-1-il)-2(1H)-pirimidinont 10 ml CH_3CN -ban oldunk és szobahőmérsékleten 30 percen át 85%-os hidrazin-hidráttal kezeljük [D. Cech and A. Holy Coll. Czech. Chem. Comm., 42, 2246, (1977)]. Az oldószert ezután vákuumban elpárologtatjuk, a maradékot kromatografáljuk (szilikagél, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 9:1 térfogatarányú elegye) a megfelelő frakciókat összegyűjtjük és betöményítjük. A kapott szilárd anyagot ezután 50 ml

etanolban oldjuk, amely 0,35 g (1,5 mmól, 1,5 ekv.) Ag_2O -t tartalmaz és a kapott keveréket 90 percen át visszafolytatás mellett melegítjük. A szuszpenziót ezután celiten forrón szűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A visszamaradó szilárd anyagot kromatografáljuk (szilikagél, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1 térfogatarányú elegye). A megfelelő frakciók egyesítése és betöményítése után aranszínű olajos anyag formájában nyerjük a cím szerinti vegyületet, kitermelés 42%.

UV (nm) pH 1-nél $\lambda_{\max} = 327$ ($\epsilon = 6900$), $\lambda_{\min} = 254$ ($\epsilon = 700$); pH 13-nál $\lambda_{\max} = 322$ ($\epsilon = 17200$), $\lambda_{\min} = 247$ ($\epsilon = 600$);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 δ): 8,46 (d, J = 3,13Hz, 1H, H4), 7,92 (d, J = 3,90Hz, 1H, H6), 6,03 (dd, J = 5,28Hz, 6,64Hz, 1H, H1), 4,46–4,03 (m, 4H, H3, H4, H5), 2,71–2,32 (m, 2H, H2), 2,05, 2,04 (2s, 6H, 5- CH_3 , acetil).

Analízis a $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_4$ képletű vegyületre:
számított: C: 49,14, H: 5,16, N: 23,88%,
mért: C: 49,39, H: 5,22, N: 23,75%.

11. példa

1-(3-azido-2-dezoxi- β -D-ribofuranozil)-5-metil-2-pirimidinon

0,4 g (1,59 mmól) 1-(3-azido-2-dezoxi- β -ribofuranozil)-5-metil-2-piridinont 10 ml piridinben oldunk 0 °C-on nitrogén atmoszférában, majd hozzáadunk 0,588 ml (4,78 mmól) pivaloil-kloridot és 72 órán át keverjük. A reakciót jégre-öntéssel megállítjuk, majd az anyagot szárazra pároljuk. A visszamaradó anyagot kromatografáljuk (szilikagél, $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 20:1 térfogatarányú elegye), a megfelelő frakciókat egyesítjük és bepároljuk, amikor is a cím szerinti vegyületet nyerjük, op.: 121–123 °C, kitermelés 28%.

UV (nm) pH 1-nél $\lambda_{\max} = 327$ ($\epsilon = 5900$), $\lambda_{\min} = 269$ ($\epsilon = 820$); pH 13-nál $\lambda_{\max} = 322$ ($\epsilon = 17200$), $\lambda_{\min} = 251$ ($\epsilon = 850$);

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 δ): 8,48 (d, J = 3,12Hz, 1H, H4), 7,88 (d, J = 3,27Hz, 1H, H6), 6,02 (t, J = 6,25Hz, 1H, H1'), 4,48–4,39 (m, 1H, H3'), 4,31–4,28 (m, 2H, H5'), 4,20–4,14 (m, 1H, H4'), 2,62–2,50 (m, 1H, H2), 2,41–2,27 (m, 1H, H2'), 2,04 (s, 3H, 5- CH_3), 1,12 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

Analízis a $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_5\text{O}_4 \times 0,1\text{H}_2\text{O}$ képletű vegyületre:

számított: C: 53,42, H: 6,34, N: 20,77%,
mért: C: 53,46, H: 6,36, N: 20,72%.

12. példa

1-[3-Azido-5-(3-klór-benzoil)-2-dezoxi- β -D-ribofuranozil]-5-metil-2-pirimidinon

A cím szerinti vegyületet a 11. példában leírtak szerint állítjuk elő 3-klór-benzoilkloridból kiindulva és gumiszertű anyag formájában nyerjük, kitermelés 6,8%.

UV (nm) pH 1-nél $\lambda_{\max} = 327$ ($\epsilon = 6200$), $\lambda_{\min} = 264$ ($\epsilon = 1700$), pH 123-nál $\lambda_{\max} = 318$ ($\epsilon = 8500$), $\lambda_{\min} = 257$ ($\epsilon = 1600$).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 δ): 8,43 (d, J = 1,27Hz, 1H, H4), 7,93–7,52 (m, 5H, H6, benzoil), 6,06 (t, J = 5,28Hz, 1H, H1'), 4,67–4,51 (m, 3H,

H3', H5'), 4,30 (q, J = 4,25, 1H, H4'), 2,59 – 3,29 (m, 2H, H2'), 1,85 (s, 3H, 5-CH₃).

Analízis a C₁₇H₁₆N₅O₄Cl képletű vegyületre:
számított: C: 52,38, H: 4,14, N: 17,97%,
mért: C: 52,52, H: 4,19, N: 17,82%.

Az (I) képletű vegyület zidovudiná alakulása

Az (I) képletű vegyületet orálisan vizes oldat formájában patkányoknak adagolva zidovudint nyerünk átlagosan 51%-os mennyiségben.

13. példa

1-(3-azido-2,3-didezoxi-5-O-hexadekanoil-β-D-pentofuranozil)-5-metil-2-pirimidinon

0,25 g (1 mmól) 1-(3-azido-2,3-didezoxi-β-D-pentofuranozil)-5-metil-2-pirimidinont feloldunk 11 ml vízmentes piridinben 0 °C hőmérsékleten nitrogénatmoszférában, hozzáadunk egy adagban 2,5 ml frissen készített palmitoilkloridot és 2 órán át keverjük. Ezután az oldószert elpárologtatjuk, a visszamaradó anyagot szilikagélen kromatografáljuk (EtOAc/hexán = 1/6), a megfelelő frakciókat egyesítjük, betöményítjük, amikoris 0,14 g (0,29 mmól, 29%) cfm szerinti vegyületet nyerünk, op.: 65–67 °C; UV (nm) EtOH: λ_{max} = 228 (ε = 13400), λ_{min} = 212 (ε = 10300).

¹H-NMR (DMSO-d₆ δ): 7,03 (d, J = 1,37Hz, 1H, H6), 5,90 (dd, J = 1,76Hz, 6,45Hz, 1H, H₁), 5,34 (s, 1H, H₃), 4,0–4,42 (m, 1H, H₄), 3,93–3,70 (m, 2H, H₅), 2,91 (t, J = 12,7Hz, 2H, -C(O)CH₂-), 2,57–2,26 (m, 2H, H₂), 1,73 (s, 3H, 5-CH₃), 1,54–0,80 (m, 29H, palmitoil).

Elemanalízis a C₂₆H₄₃N₅O₄ x 0,05 C₁₆H₃₂O₂ összegképletű vegyületre:

számított: C: 64,06, H: 8,95, N: 13,94%,
mért: C: 64,28, H: 8,92, N: 13,93%.

3-Azido-dezoxitimidin (AZT és 1-(3-azido-2,3-dezoxi-β-D-erito-pentafuranozil)-5-metil-2-(1H)-pirimidinon (4-dezoxi-AZT) összehasonlító vizsgálata

6–6 kísérleti patkánynak 10 mg/kg AZT-t és

10 mg AZT/kg mennyiségnek megfelelő 4-dezoxi-AZT-t adagoltunk orálisan, majd összegyűjtöttük a vizeletet és a V. jugularisba ültetett kanulón keresztül vérmintát vettünk, és a vizeletből és a plazmamintából egyaránt HPLC segítségével meghatároztuk az AZT és 4-dezoxi-AZT-tartalmat.

A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy az orálisan adagolt AZT esetében a legkorábban levetett vérmintában (20 perc) 6,9–11,7 μmol AZT mutatható ki, 6 óra elteltével azonban már semmi (1. ábra). A vizeletben a dózis 84,4%-a mutatható ki változatlan formában (1. 1. táblázat) és az átlag AUC érték 14,0 μmol x óra (1. 2. táblázat). A 4-dezoxi-AZT esetében nyújtott felszabadulás figyelhető meg. A beadagolást követően a max. plazma-koncentráció 2,0–2,8 μmol, amely érték még 3 óra után is fennáll (1. 1. ábra). 20 perc és 3 óra közötti időben 1,3–2,3 μmol közötti érték és az AZT még 8 óra eltelté után is fennáll. A vizeletben 51,3% AZT mutatható ki, az átlagos AUC érték pedig 9,6 μmol x óra (1. 1–2. táblázatok).

A fenti eredmények azt bizonyítják, hogy a 4-dezoxi-AZT AZT-vé alakul a szervezetben orális adagolás után. Bár az AUC értéke és a vizeletben kimutatható AZT mennyiség nem olyan magas mint az AZT adagolás esetén, a plazma-profil szerint az AZT nyújtott felszabadulással kerül az érbe és így elkerülhető az orális AZT adagolás esetén megfigyelhető kezdeti magas érték és a gyors lebomlás ill. kiürülés.

1. Táblázat

Vizelet AZT tartalma AZT, ill. 4-dezoxi-AZT adagolás után

Vegyület	Patkányok száma	AZT mennyiség a beadagolt dózis %-ban
AZT	6	84,4±3,1
4-dezoxi AZT	6	51,3±8,7

2. Táblázat

Plazma farmako-kinetikai vizsgálatok orálisan adagolt AZT és 4-dezoxi-AZT esetében

Vegyület	Patkányok száma	T _{max} [*] (adagolás után)	C _{max} ^{**} (μM)	AUC ^{***} (μM x óra)
4-dezoxi AZT	1	20 perc	2,47	6,26
	2	3 óra	2,01	8,42
	3	3 óra	2,26	9,85
	4	3 óra	2,81	12,48
	5	3 óra	2,62	11,05
	6	–	–	–
	átlag (SD)	2,43 (0,31)	9,61 (2,15)	–
AZT	1	20 perc	9,41	12,72
	2	20 perc	7,85	13,74
	3	20 perc	6,88	14,51
	4	20 perc	11,03	14,00
	5	40 perc	11,68	14,96
	6	20 perc	7,28	–
	átlag (SD)	9,02 (2,01)	14,0 (0,8)	–

* T_{max} = A C_{max} -nak megfelelő idő

** C_{max} = Max. plazma konc.

***AUC = Plazma konc. – idő görbe alatti terület

– = Mintavétel nem történt.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás 1-(3-azido-2,3-didezoxi- β -D-eritropentofuranozil)-5-metil-2(1H)-pirimidinon és gyógyászatilag elfogadható 5'-észterszármazékainak, úgy mint 1–18 szénatomos alkanoil-, vagy halogén-benzoil-származékainak előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy (III) általános képletű vegyületet vagy annak 5'-észter-származékát – a képletben R jelentése a hidrogénatom megfelelő prekursor csoportja – egy a prekursor csoport hidrogénné való alakításához szükséges szerrel reagáltatjuk, és kívánt esetben a fenti lépésekkel egyidejűleg vagy azt követően legalább egy alábbi átalakítást végzünk:

i) ha az (I) képletű vegyület 5'-észter származékát nyerjük, azt dezacilezzük, és

ii) ha az (I) képletű vegyületet nyerjük, azt

acilezéssel valamely fenti 5'-észterszármazékká alakítjuk.

(Elsőbbség: 1987. 03.16.)

5 2. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyületként 5'-acetát-származékot alkalmazunk.

(Elsőbbség: 1987. 03.16.)

10 3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy olyan (III) általános képletű vegyületet alkalmazunk, amelynek képletében R jelentése 1,2,4-triazol-1-il-csoport.

(Elsőbbség: 1987. 12.28.)

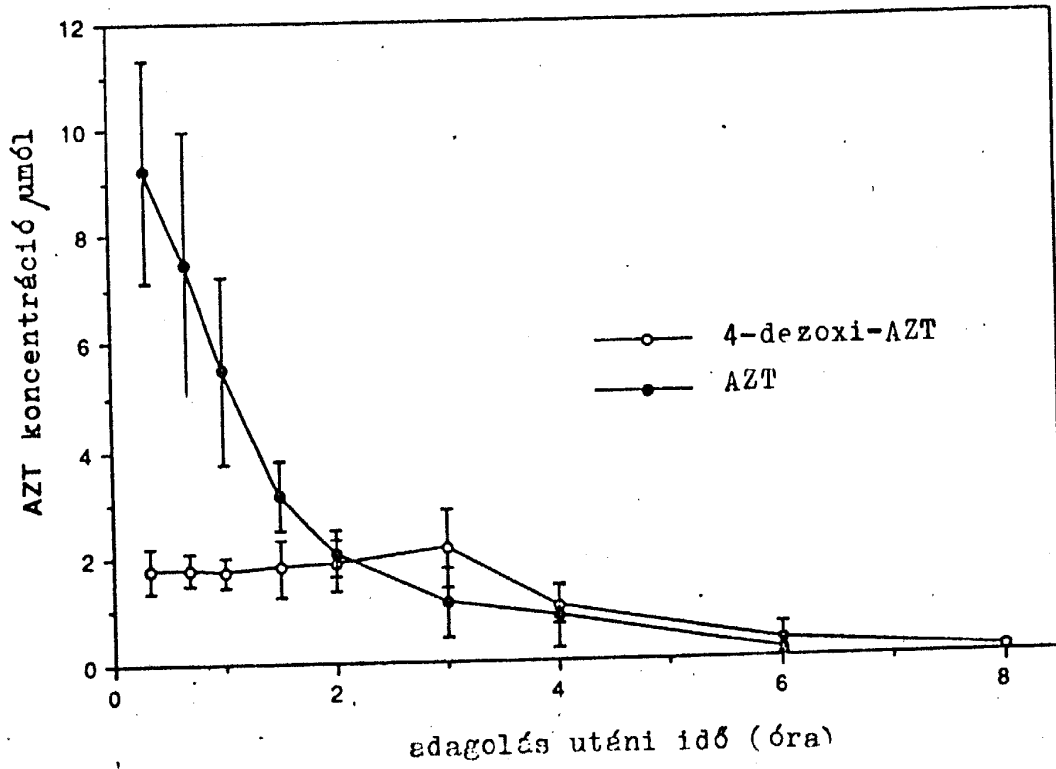
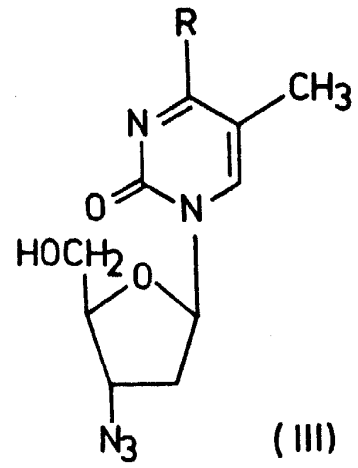
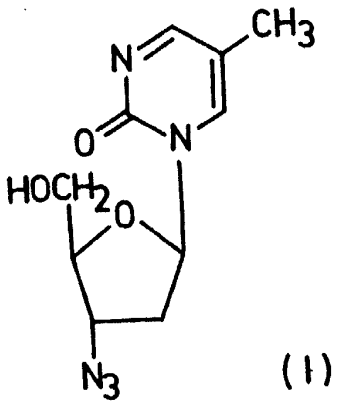
15 4. A 3. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyületet hidrazin-hidráttal és ezüst-oxiddal reagáltatjuk.

(Elsőbbség: 1987. 03.16.)

20 5. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerint előállított (I) képletű vegyületet vagy 5'-észterszármazékát gyógyszerészetileg elfogadható inert hordozóanyaggal és/vagy segédanyaggal összekeverjük és adagolásra alkalmas gyógyszerkészítménnyé alakítjuk.

(Elsőbbség: 1987.03. 16.)

25



1. ábra