

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

B

(11)192 472

A bejelentés napja: (22) 84. 10. 12.
(A módosítás napja:) 85. 10. 11. (20839/85)

(21) 3821/84

Nemzetközi
osztályjelzet:
(51) NSZO₄

C 07 H 19/09
A 61 K 31/70

A közzététel napja: (41) (42) 86. 06. 30

Megjelent: (45) 89. 04. 20.



Feltaláló(k): (72)

dr. SZABOLCS Ottóné 35%, dr. ÖTVÖS László 30%, dr.
SZEMZŐ Attila 18%, dr. SÁGI János 7%, okl. vegyészek, dr.
TÜDŐS Ferencné okl. vegyészmérnök, 10%, Budapest

Szabadalmas: (73)

MTA Központi Kémiai Kutató Intézete, Budapest

(54)

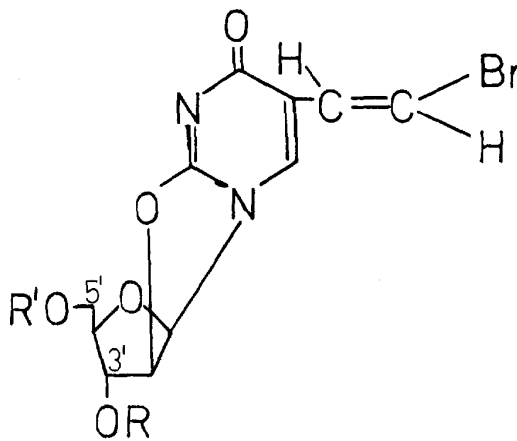
ELJÁRÁS (E)-(2-BRÓM-VINIL)-URACIL-SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás az (I) általános képletű új (E)-5-(2-bróm-vinil)-uracil-származékok és gyógyászati lag alkalmazható savaddíciós sóik előállítására – a képletben

R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyeses vagy elágazó láncú, adott esetben fenilcsoporttal helyettesített 1–8 szénatomos alkanoilcsoport, adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített 4–9 szénatomos cikloalkanoilcsoport, adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített benzoilcsoport, vagy 5–7 tagú, egy oxigén- vagy egy nitrogén-heteroatomot tartalmazó heteroaróil-csoport → oly módon, hogy a (II) képletű (E)-5-(2-bróm-vinil)-uridint valamely (III) általános képletű szalicilsavszármazékkal – a képletben R'' jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik R jelentésével – reagáltatják, és kívánt esetben a kapott terméket dezacilezéssel és/vagy acilezéssel más (I) általános képletű vegyületekké alakítják.

Az (I) általános képletű vegyületek antiherpetikus hatású gyógyszerek hatóanyagaiként használhatók fel.



A találmány tárgya eljárás új (E)-5-(2-bróm-vinil)-uracil-származékok és gyógyászati alkalmazható savaddíciós sóik, valamint az új vegyületeket hatóanyagokként tartalmazó, antiherpetikus hatású gyógyászati készítmények előállítására.

Ismert, hogy az 5-szubsztituált uracilbázis 2'-deoxi-nukleozidjai mind *in vitro*, mind *in vivo* körülmények között jelentős antivirális hatással rendelkeznek (Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol. 2, 253 (1980)). Az ismert nukleozidok közül különösen az (E)-5-(2-bróm-vinil)-uracil 2'-deoxi-nukleozidjai tűntek ki figyelemre méltó antiherpetikus (Herpes simplex vírusfajtákkal szembeni) hatékonyságukkal (Proc. Natl. Acad. Sci USA 76, 2947 (1979)). Ismert az is, hogy ezek a vegyületek *in vivo* körülmények között gyorsan bomlanak és hatástalan vegyületekké alakulnak, ugyanis az élő szervezetben lezajló biokémiai folyamatok következtében a β -glükozidos kötés elhasad (Biomed. Biochim. Acta 42, 35-38 (1983); Biochem. Pharmacol. 32, 3583-3590 (1983)).

Ezek a vegyületek különféle kémiai módszerekkel *in vivo* körülmények között stabilabb származékaikká alakíthatók. Ilyen lehetőség például a 2,2'-anhidro-szerkezet kialakítása a molekulán. Ismert azonban, hogy a vegyületek ezen módosítása a biológiai aktivitás nagymértékű csökkenésével vagy teljes megszűnésével jár, amiért azt például az 5-etil-, 5-n-propil- és 5-izopropil-2,2'-anhidro-1- β -D-arabino-furanoziluracil esetében tapasztalták (J. Carbohydrates, Nucleosides, Nucleotides, 6, 295-308 (1979)).

Meglepő módon azt tapasztaltuk azonban, hogy ha az (E)-5-(2-bróm-vinil)-uracil bázis ribonukleozidját 2,2'-anhidro-vegyületté, illetve annak származékává alakítjuk át, az alapvegyülethez hasonlóan erős antiherpetikus hatású és ugyanakkor stabil – azaz *in vivo* körülmények között nem bomlól – glükozid kötéssel tartalmazó vegyületekhez jutunk.

A találmány tárgya tehát eljárás az (I) általános képletű (E)-5-(2-bróm-vinil)-uracil-származékok és gyógyászati alkalmazható savaddíciós sóik előállítására – a képletben

R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben fenilcsoporttal helyettesített 1-8 szénatomos alkanoilcsoport, adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített 4-9 szénatomos cikloalkanoilcsoport, adott esetben 1-6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített benzoilcsoport, vagy 5-7 tagú, egy oxigén- vagy egy nitrogén-heteroatomot tartalmazó heteroaróil-csoport.

Ezeket a vegyületeket a találmány szerint úgy állítjuk elő, hogy a (II) képletű (E)-5-(2-bróm-vinil)-uridint valamely (III) általános képletű szalicilsav-származékkal – a képletben R'' jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik R fenti jelentésével – reagáltatjuk, majd

(i) kívánt esetben valamely így kapott (I) általános képletű vegyületet – a képletben R' hidrogénatomot jelent és R jelentése megegyezik R'' jelentésével – lúgos reagenssel, előnyösen alkálifém-alkoxidtal dezacilezzük,

(ii) kívánt esetben az (i) lépés szerint kapott, R és R' helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) ál-

talános képletű vegyületet, vagy a (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatásával kapott (I) általános képletű vegyületet valamely (IV) vagy (V) általános képletű vegyülettel acilezzük – a képletben Y jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik R fenti jelentésével –,

(iii) kívánt esetben az (ii) lépés szerint kapott (I) általános képletű vegyületeket – a képletben R és R' jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik a fentiekkel – lúgos reagenssel, célszerűen alkálifém-alkoxidtal vagy ammóniával részlegesen vagy teljesen dezacilezzük,

(iv) kívánt esetben az (iii) lépés szerint kapott (I) általános képletű vegyületeket – a képletben R hidrogénatomot jelent és R' jelentése a fenti – (IV) vagy (V) általános képletű vegyületekkel acilezve olyan (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk, amelyek képletében R és R' jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik a fentiekkel,

(v) kívánt esetben az (i) vagy (iii) lépés szerint kapott, R és R' helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket X-Z általános képletű vegyülettel – a képletben X alkil- vagy szubsztituált alkilcsoportot és Z kilépő csoportot je-

lent –, célszerűen *a,a*-difenil-4-metoxi-benzil-kloriddal reagáltatjuk, a kapott, R helyén hidrogénatomot és R' helyén X védőcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket valamely (IV) vagy (V) általános képletű vegyülettel acilezzük – a képletben Y jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik R fenti jelentésével –,

és az így kapott vegyületeket az X védőcsoport lehasításával olyan (I) általános képletű vegyületekké alakítjuk, amelyek képletében R' hidrogénatomot jelent és R jelentése a hidrogénatom kivételével a fenti, és/vagy

(vi) kívánt esetben a bázis formájában kapott (I) általános képletű vegyületeket gyógyászati alkalmazható savaddíciós sóikká alakítjuk, illetve az (I) általános képletű vegyületek sóiból felszabadítjuk a bázist.

A (II) képletű (E)-5-(2-bróm-vinil)-uridint rendszerint oldószerben vagy hígítószerben enyhe melegítés közben reagáltatjuk a (III) általános képletű szalicilsav-származékokkal.

A találmány szerinti eljárás (i) és (iii) lépésében a dezacilezés reakcióközegként célszerűen alkoholokat használunk. A reakció rendszerint szobahőmérsékleten is végbemegy, kívánt esetben azonban a reakciót az elegy melegítésével gyorsíthatjuk vagy tehetjük teljessé.

Ha a találmány szerinti eljárás (ii) és (iv) lépésében az acilezést (V) általános képletű savanhidridekkel végezzük, reakcióközegként a savanhidrid főlegét is felhasználhatjuk, vagy a reakciót inert oldószerben végezzük. A reakcióelegyhez előnyösen bázikus katalizátort, például szerves aminbázisokat, így trietilamint vagy 4-(dimetil-amino)-piridint adhatunk. A reakció szobahőmérsékleten is végbemegy, kívánt esetben azonban a reakciót az elegy melegítésével gyorsíthatjuk vagy tehetjük teljessé. Ha acilezőszerként (IV) általános képletű savkloridokat használunk, a reakciót rendszerint az elegy hűtése közben kezdjük meg. A reakciót savmegkötőszer, például piridin jelenlétében hajtjuk végre.

(i) kívánt esetben az (i) lépés szerint kapott, R és R' helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) ál-

(ii) kívánt esetben az (ii) lépés szerint kapott, R és R' helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) ál-

(iii) kívánt esetben az (iii) lépés szerint kapott, R és R' helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) ál-

A találmány szerinti eljárás (v) lépésében a kiindulási (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-1-(β -D-arabinofuranozil)-uracilt rendszerint szobahőmérsékleten reagáltatjuk az X-Z általános képletű vegyülettel. A reakciót bázikus kondenzálószert, például piridin jelenlétében végezhetjük, ami adott esetben a reakcióközeg szerepét is betöltheti. Az így kapott védett vegyületeket a korábban ismertetett körülmények között acilezzük (IV) vagy (V) általános képletű vegyületekkel, majd a védőcsoportot például savas kezeléssel hasítjuk le.

Az (I) általános képletű vegyületeket ismert módon, a megfelelő savakkal reagáltatva alakíthatjuk át gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóikká, illetve a só formájában kapott (I) általános képletű vegyületekből lúgos kezeléssel szabadíthatjuk fel az (I) általános képletű bázisokat.

Miként már közöltük, az (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóik antiherpetikus hatással rendelkeznek. A vegyületek antiherpetikus hatását a következőképpen vizsgáltuk:

A vizsgálatokhoz a Herpes simplex vírus 1-es és 2-es típusú törzseit (HVS-1 (HIL), illetve HVS-2 (NAH) használtuk. A vírustörzsek generációs ideje a vizsgált rendszerben 24–26 óra, titerük 10^6 TCID₅₀ volt.

A vizsgálatokhoz szövetkultúráként humán embrióból származó, diploid kromoszómaszámú fibroblaszt-tenyészetet használtunk. A frissen izolált sejteket a nyolcadik szubkultúra kialakításakor folyékony nitrogénben lefagyaszta tároltuk. Az innen felolvasztással kapott sejteket folyamatos szubkultúrák létesítésével tartottuk fenn. Ezekben a sejteken mind a HVS-1, mind a HVS-2 vírustörzs jól szaporodik. A szövetkultúrákban mycoplasmákat nem észleltünk.

A vizsgálatokhoz tápfolyadékként Gibco gyártmányú, MEM jelű, „Minimal Essential Eagle with Earles Salts” nevű táptalajt használtunk, amit 10 térfogat % újszülött borjú savóval, 10 mg/ml penicillinnel és 100 mg/ml streptomycinnel egészítettük ki. A tápfolyadék pH-ja 7,4 volt.

A vírustörzsek propagálása során a sejtek fiatal, közel konfluens kultúráit kis multiplicitással (0,01 TCID₅₀/sejt) fertőztük. A vírusokat 2 órán át 37°C-on végzett inkubálással adszorbeáltattuk, a nem adszorbeálódott vírusokat dekantálással eltávolítottuk, és a sejtenyészetre friss tápfolyadékot töltöttünk. A 75%-os citopatogén hatás kialakulása után a sejteket háromszori olvasztással-fagyasztással feltártuk, majd a sejttörmelékét 15 percig 30 000 fordulat/perc sebességgel végzett centrifugálással eltávolítottuk. Az így kapott vírusszuszpenziót felhasználásig -70 °C-on tároltuk.

A vírusszuszpenziók infektív egységtartalmát a következőképpen határoztuk meg: A vírusszuszpenzióból a fenti összetételű tápfolyadékban 10-es léptékkel hígítási sort készítettünk. Minden egyes hígítással négy-négy sejtenyészetet fertőztünk meg. A vírus titerét az a legnagyobb hígítás – az a vírudózis – jelenti, amely a beoltott sejtenyészetek 50%-áig hoz létre citopatogén hatást (TCID₅₀).

Az (I) általános képletű vegyületek in vitro körülmények között kifejtett vírusellenes aktivitásának meghatározása során azt mértük, hogyan módosítja a vizsgált vegyület a vírus infektív titerét. A vírusszuszpenzió 10-es léptékű hígításait 2 órán át 37 °C-on adszorbeáltattuk a sejtenyészeten. A nem adszorbeálódott vírusokat foszfátpuffert tartalmazó fiziológiás sóoldattal (pH = 2,4) lemostuk, és az így megfertőzött sejtenyészetekre a vizsgálandó vegyületek tápfolyadékkal készített, különböző koncentrációjú oldatait vittük fel. Minden egyes vírushígítással négy-négy sejtenyészetet fertőztünk. Az inkubációs idő addig tartott, amíg a kezeletlen, de vírussal fertőzött sejtenyészetekben (azaz a kontrollokban) a vírus a maximális titerét elérte.

Ezzel a módszerrel meghatároztuk azt a legkisebb vegyületkoncentrációt, amely a vírus TCID₅₀ egységekben kifejezett titerét 1 log egységgel csökkentette. Az így kapott minimális gátló koncentráció-értékek a vizsgált körülmények között jól jellemzik a vegyületek hatásosságát, és összehasonlításra is lehetőséget adnak. A mért értékeket az I. táblázatban közöljük.

I. táblázat

Hatóanyag	Minimális gátló koncentráció µg/ml	
	HSV-1 (HIL)	HSV-2 (NAH)
(E)-5-(2-bróm-vinil)-dezoxi-uridin (összehasonlító anyag)	0,1	–
(E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-1-(β -D-arabinofuranozil)-uracil	1,0	25
(E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-acetil-1-(β -D-arabinofuranozil)-uracil. HCL	0,5	25
(E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3', 5'-diacetil-1-(β -D-arabinofuranozil)-uracil	2,5	50

A vegyületek víruszaporodásra gyakorolt hatásának vizsgálatával párhuzamosan vizsgáltuk a fertőzeten sejttenyészetekre gyakorolt toxicitást is, amit kezeletlen kultúrákhoz hasonlítva naponta mikroszkóposan értékeltünk.

A vizsgált vegyületeknél az alkalmazott legnagyobb koncentrációban (100 µg/ml) sem észleltünk toxikus hatást.

A vegyületek in vivo körülmények között kifejtett hatását egereken kísérletesen előidézett herpes encephalitis szemben vizsgáltuk. A kísérletekhez átlagosan 18 g testsúlyú, Balb/C törzsbeli egereket használtunk.

Az egereket altatás nélkül intracerebrálisan fertőztük 667 jelzésű vírus 10^2 ID₅₀ dóziséval. Az egereknek 0,05 ml MEM tápfolyadékkal hígított víruszuszpenziót adtunk be. A 667 jelzésű vírus egerekben mért ID₅₀ értéke $10^6/0,1$ ml. A kontrollként visszatartott egereket csak tápfolyadékkal oltottuk be. Az oltás napján és ezt követően minden nap 140 mg/kg

hatóanyagot adtunk az egereknek egyszeri dózisban, 0,2 ml térfogatban intraperitoneálisan. A hatóanyagokat fiziológiás nátrium-klorid oldatban feloldva adtuk be; a kontroll csoportba tartozó állatokat csak fiziológiás nátrium-klorid oldattal kezeltük. A vizsgálatokat a következő vegyületekkel végeztük:

„A” vegyület: (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-acetil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil,

„B” vegyület: (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil, és

BrVdU: (E)-5-(2-bróm-vinil)-2'-dezoxi-uridin (összehasonlításként használt, ismert antiherpetikus hatóanyag).

A kezeléshez használt 140 mg/kg-os napi dózist a szakirodalom alapján (Antiviral Research 2, 255 (1983) mint várhatóan hatásos dózist választottuk meg. A vizsgálatot nyolc napon át folytattuk, és mindennap megszámáltuk a túlélő egereket. Az eredményeket a II. táblázatban közöljük.

II. táblázat

Oltást követő napok száma	Túlélő/oltott egerek száma			
	Kontroll	BrVdU	„A” vegyület	„B” vegyület
1.	5/5	5/5	5/5	5/5
2.	5/5	5/5	5/5	5/5
3.	5/5	5/5	5/5	5/5
4.	5/5	5/5	5/5	5/5
5.	5/5	5/5	5/5	5/5
6.	5/5	4/5	5/5	5/5
7.	2/5	4/5	5/5	3/5
8.	1/5	3/5	5/5	2/5

Ebben a kísérletsorozatban a vizsgált vegyületek az alkalmazott koncentrációkban nem mutattak toxikus hatást.

Az (I) általános képletű vegyületeket, illetve azok gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóit a szokásos gyógyszerészeti hordozó-, hígító- és/vagy segédanyagok felhasználásával ismert módon gyógyászati készítményekké, például tablettákká, pirulákká, kapszulákká, kúpokká, injekciós oldatokká, szuszpenziókká vagy emulziókká alakíthatjuk. Kívánt esetben a gyógyászati készítményekhez az (I) általános képletű vegyületeken, illetve azok savaddíciós sóin kívül a készítmény hatásspektrumát szélesítő, a beteg állapotát javító, azonban az (I) általános képletű vegyületekkel szinergista hatást nem mutató egyéb ismert gyógyhatású anyagokat (például ismert gyulladásgátlókat, ismert vírusellenes hatóanyagokat, vitaminokat, roboráló anyagokat, lázcsökkentőket, fájdalomcsillapítókat stb.) is adhatunk.

A találmány szerinti eljárást az oltalmi kör korlátozása nélkül az alábbi példákban részletesen ismertetjük.

1. példa

(E)-5-(2-Bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-acetil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil-hidroklorid (1. sz. vegyület) előállítása

25 g (0,071 mol) (E)-5-(2-bróm-vinil)-uridin 250

ml vízmentes acetonitrillel készített szuszpenziójához 35,5 g (0,179 mol) acetil-szalicilsav-kloridot adunk, és az elegyet 10 percig 50–60 °C külső hőmérsékleten keverjük. 10 perc elteltével éles, tiszta oldatot kapunk. A melegítőfűrdőt eltávolítjuk, és az elegyet szobahőmérsékleten még 1 órán át keverjük.

15–20 perc elteltével megindul a kristályok kiválása. A kivált kristályokat kiszűrjük, majd az anyalúgot csökkentett nyomáson 50 °C-os fűdőhőmérsékleten bepároljuk. A szirupszerű maradékot 100 ml éterrel eldörzsöljük. Az eldörzsölés hatására kivált kristályokat kiszűrjük és 20 ml éterrel mossuk. 25 g nyers terméket kapunk; op.: 120–130 °C.

A nyers terméket 50 ml, 2–3 tömeg% hidrogén-kloridot tartalmazó metanolban oldjuk, az oldatot szükség esetén szűrjük, majd ötszörös térfogatú étert adunk hozzá. Az elegyet éjszakán át hűtőszekrényben tároljuk. Másnap a kivált kristályokat kiszűrjük és szárítjuk. 20–22 g (74–81%) (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-acetil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil-hidrokloridot kapunk; op.: 152–155 °C.

Elemzés a C₁₃H₁₃BrN₂O₆·HCl képlet alapján: számított: C: 35,53%, H: 3,76%, N: 7,68%, Br: 21,32%, Cl: 9,46%, talált: C: 35,35%, H: 4,10%, N: 7,50%, Br: 21,62%, Cl: 9,50%.

2. példa

(E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3',5'-di-O-acetil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil (2. sz. vegyület) előállítás

7 g, az 1. példában közöltek szerint előállított nyers (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-acetil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilhoz 40 ml ecetsav-anhidridet, 2 ml trietil-amint és 20 mg 4-(dimetil-amino)-piridin katalizátort adunk. A szilárd anyag nagy része azonnal feloldódik. Az elegyet éjszakán át szobahőmérsékleten állni hagyjuk, majd csökkentett nyomáson 50–60 °C fűrdőhőmérsékleten bepároljuk. A szirupszerű maradékot 50 ml kloroformban oldjuk, és az oldatot kétszer 20 ml telített vizes kálium-hidrogén-karbonát oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztjuk, vízmentes magnézium-szulfát fölött szárítjuk, majd az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A kapott kristályos maradékot etanolból átkristályosítjuk. 5–5,5 g (64–70%) (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3',5'-di-O-acetil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilt kapunk; op.: 177 °C.

Elemzés a C₁₅H₁₅BrN₂O₇ képlet alapján: számított: C: 43,28%, H: 3,8%, N: 6,73%, Br: 19,19%; talált: C: 43,54%, H: 4,1%, N: 6,79%, Br: 19,20%.

3. példa

(E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil (3. sz. vegyület) előállítás

10 g, az 1. példa szerint kapott nyers termékhez 100 ml 0,5 mol/l koncentrációjú metanolos nátriummetilát oldatot adunk. Éles, tiszta oldatot kapunk, amit 3 órán át szobahőmérsékleten állni hagyunk. Ezután az elegyet H⁺ formájú Dowex 50 ioncserélő gyantával semlegesítjük. A gyantát kiszűrjük, mossuk, majd a szűrletet és a mosófolyadékot csökkentett nyomáson 50 °C fűrdőhőmérsékleten bepároljuk. A kapott kristályos maradékot vízből átkristályosítjuk. 5–6 g (63–79%) (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilt kapunk; op.: 193 °C.

Elemzés a C₁₁H₁₁BrN₂O₅ képlet alapján: számított: C: 39,66%, H: 3,33%, N: 8,60%, Br: 23,99%; talált: C: 39,80%, H: 4,1%, N: 8,59%, Br: 24,00%.

4. példa

(E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-propionil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil (4. sz. vegyület) előállítás

5 3,49 g (10 mmol) (E)-5-(2-bróm-vinil)-uridin 30 ml vízmentes acetonitrillel készített szuszpenziójához 6,38 g (30 mmol) propionil-szalícilsav-kloridot adunk. A reakcióelegyet 10 percig 50–60 °C külső hőmérsékleten keverjük. 10 perc elteltével éles, tiszta oldatot 10 kapunk. Ekkor a melegítőfürdőt eltávolítjuk, és az oldatot még 1 órán át szobahőmérsékleten keverjük. Az elegyet csökkentett nyomáson 50 °C fűrdőhőmérsékleten bepároljuk. A maradékhoz 20 ml abszolút metanol adunk, és a bepárlást a savklorid feleslegének elbontása céljából megismételjük. A szirupszerű maradékhoz 100 ml étert adunk, és az elegyet szobahőmérsékleten 2 órán át keverjük. A kivált kristályos anyagot kiszűrjük és szárítjuk. 3 g (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-propionil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil-hidrokloridot kapunk; a nyers só 150–160 °C-on olvad.

3 g, a fentiek szerint kapott nyers sót 15 ml metanolban oldunk, és az oldat pH-ját szilárd nátriumhidrogén-karbonáttal 5-re állítjuk. Az oldatot bepároljuk. A maradékhoz 20 ml etil-acetátot adunk, az oldhatatlan részt kiszűrjük, és kétszer 5 ml etil-acetáttal mossuk. A szűrletet és a mosófolyadékokat egyesítjük és csökkentett nyomáson, 50 °C fűrdőhőmérsékleten bepároljuk. A bepárlási maradékot 5 ml etanolban oldjuk, és az oldatot szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Lassan megindul a kristályos végtermék kiválása. A kivált kristályos anyagot másnap kiszűrjük és szárítjuk. 2,5 g (64,43%) (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-propionil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilt kapunk; op.: 191–192 °C, R_f = 0,56 (szilikagél lemezen 95:5 térfogatarányú etil-acetát: metanol eleggyel futtatva).

Elemzés a C₁₄H₁₅BrN₂O₆ képlet alapján: számított: C: 43,42%, H: 3,90%, N: 7,23%, Br: 20,63%; talált: C: 43,13%, H: 4,03%, N: 7,00%, Br: 20,40%.

III. táblázat

A vegyület sor-száma	R	R'	Hozam %	Op. °C	R _f	Tapasztalati képlet	Elemzési adatok, % számított talált			
							C	H	N	Br
5.	benzoil-	H	8	240–241	0,50	C ₁₈ H ₁₅ O ₆ N ₂ Br	49,67 49,78	3,47 3,38	6,44 6,41	18,36 18,52
6.	4-metil-benzoil	H	5	219–220	0,54	C ₁₉ H ₁₇ O ₆ N ₂ Br	50,79 50,85	3,82 3,75	6,42 6,30	17,78 17,55
7.	ciklohexanoil	H	10	180	0,51	C ₁₈ H ₂₆ O ₆ N ₂ Br	49,00	4,80	6,30	17,90
8.	4-metil-ciklohexanoil	H	6	220–221	0,54	C ₁₉ H ₂₃ O ₆ N ₂ Br	49,63 50,13	4,86 5,09	6,21 6,16	18,12 17,55
9.	2-furanoil	H	6	216–217	0,44	C ₁₆ H ₁₄ O ₇ N ₂ Br	50,31 45,19	5,15 3,08	6,20 6,59	17,34 19,91
10.	izobutiril-	H	15	205	0,45	C ₁₅ H ₁₇ O ₆ N ₂ Br	45,22 44,90 44,96	3,00 4,27 4,29	6,60 6,98 6,88	19,86 18,74 18,58

IV. táblázat

A vegyület sor-száma	Mód-szer	R és R'	Hozam %	Op. °C	R _f	Tapasztalati képlet	Elemzési adatok, % számított talált			
							C	H	N	Br
11	a)	n-propionil-	59,77	215	0,64	C ₁₇ H ₁₉ O ₇ N ₂ Br	46,04 46,40	4,32 4,65	6,32 6,44	18,02 16,76
12.	b)	i-butiril-	66,18	221–222	0,72	C ₁₉ H ₂₃ O ₇ N ₂ Br	48,84 48,26	4,91 5,14	5,94 5,93	16,78 16,64
13.	b)	i-valeroil-	46,09	212–214	0,81	C ₂₁ H ₂₇ O ₇ N ₂ Br	50,49 50,44	5,45 5,74	5,61 5,54	16,00 16,28
14.	b)	ciklohexanoil-	81,61	263	0,75	C ₂₅ H ₃₁ O ₇ N ₂ Br	54,44 54,71	5,66 5,90	5,08 4,96	14,49 15,01
15.	b)	furoil-	92,29	242	0,67	C ₂₁ H ₁₅ O ₉ N ₂ Br	48,57 48,82	2,91 3,20	5,39 5,24	15,38 16,08
16.	b)	benzoil-	91,97	261	0,73	C ₂₅ H ₁₉ O ₇ N ₂ Br	56,67 56,22	3,55 4,43	5,14 4,92	14,82 14,90
17.	b)	4-metil-benzoil-	67,86	260	0,73	C ₂₇ H ₁₃ O ₇ N ₂ Br	57,68 57,38	4,08 4,32	4,93 4,72	14,08 14,13
18.	b)	nikotinoil-	85,71	235	0,65	C ₂₃ H ₁₇ O ₇ N ₂ Br	51,02 50,94	3,16 3,38	10,35 10,23	14,76 14,81
19.	b)	4-metil-ciklohexanoil-	81,11	266–267	0,85	C ₂₇ H ₃₅ O ₇ N ₂ Br	56,41 56,23	6,08 6,42	4,83 4,68	13,78 13,82

V. táblázat

A vegyület sor-száma	R	R'	Hozam %	Op. °C	R _f	Tapasztalati képlet	Elemzési adatok, % számított talált			
							C	H	N	Br
20.	acetyl-	benzoil-	83,18	261	0,52	C ₂₀ H ₁₇ O ₇ N ₂ Br	50,33 50,42	3,59 3,65	5,87 5,84	16,74 16,54
21.	acetyl-	furoil-	79,87	238	0,52	C ₁₈ H ₁₅ O ₈ N ₂ Br	46,26 46,45	3,23 3,73	5,99 5,92	17,10 17,20
22.	acetyl-	ciklohexanoil-	63,14	235	0,52	C ₂₀ H ₂₃ O ₇ N ₂ Br	49,67 49,72	4,79 4,84	5,79 6,00	16,53 16,48
23.	acetyl-	i-valeroil-	73,70	226	0,53	C ₁₇ H ₂₁ O ₇ N ₂ Br	45,86 46,01	4,75 4,49	6,29 6,30	17,51 17,84

VI. táblázat

A kiindulási anyag sorszáma	A végtermék jellemzői					
	Sor-szám	R	R'	Hozam %	Op. °C	R _f *
16.	24.	H	benzoil-	82	228–229	0,4
**	25.	H	β-fenil-propionil-	84	250–251	0,8
15.	26.	H	2-furoil-	80	193–195	0,44

*Az R_f-értékeket szilikagél lemezen, vékonyréteg-kromatográfiás úton határozzuk meg; eluálószerként 9:1 térfogatarányú benzol: mentanol elegyet használtunk.

**A kiindulási anyagként felhasznált (E)-5-(2-brom-vinil)-2,2'-anhydro-3', 5'-di-O-(β-fenil-propionil)-1-(β-D-arabino-furanozil)-uracilt a 8. példa b) pontjában leírt eljárással állítjuk elő, és közvetlenül felhasználtuk a reakcióban.

5. példa

(E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-acil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilok előállítás

Az 1. példában leírt eljárással állítjuk elő a III. táblázatban felsorolt vegyületeket a megfelelő kiindulási anyagokból.

6. példa

(E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-benzoil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil (5. sz. vegyület) előállítása

(a) (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-5'-(α,α-difenil-4-metoxi-benzil)-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil előállítás

3,31 g (10 mmol) (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil 20 ml vízmentes piridinnel készített oldatához keverés közben 3,12 g (11,4 mmol) α,α-difenil-4-metoxi-benzil-kloridot adunk. Az oldatot 20 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot kloroformban oldjuk. A kloroformos oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, és az oldószert lepároljuk. A maradékot metanolban oldjuk, az oldathoz 20 g szilikagélt adunk, és az elegyből lepároljuk az oldószert. A szilikagéltre ily módon felhordott terméket szilikagéllal töltött oszlopra rétegezzük, és az oszlopot 8:2 térfogatarányú etil-acetát: petroléter eleggyel, majd 8:2 térfogatarányú etil-acetát: metanol eleggyel eluáljuk. A kívánt terméket tartalmazó frakciókat egyesítjük, bepároljuk, és a bepárlási maradékot ciklohexán és metanol elegyből kristályosítjuk. 2,5–2,8 g (80–90%) (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-5'-(α,α-difenil-4-metoxi-benzil)-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilt kapunk; op.: 121 °C.

Elemzés a C₃₁H₂₈BrN₂O₆ képlet alapján: számított: C: 61,7%, H: 4,51%, N: 4,64%; talált: C: 62,2%, H: 4,39%, N: 4,80%.

(b) A végtermék előállítás:

3,02 g (5 mmol) (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-5'-(α,α-difenil-4-metoxi-benzil)-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil 10 ml abszolút piridinnel készített oldatába keverés és jéghűtés közben 1,28 ml (11 mmol) benzoil-kloridot csepegtetünk. A reakcióelegyet éjszaka át szobahőmérsékleten keverjük, majd 50 ml metanollal hígítjuk, és az oldószert csökkentett nyomáson lepároljuk. A maradékot kloroformban oldjuk, az oldatot vízzel mossuk, szárítjuk, majd az oldószert lepároljuk. A maradékot keverés közben 150 ml 80%-os ecetsavban oldjuk. 4 óra elteltével az oldatot csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékból a víznyomokat etanol jelenlétében végzett azeotrop desztillációval távolítjuk el. A kapott kristályos anyagot kloroformból átkristályosítjuk. 1,6 g (75%) (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-benzoil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilt kapunk; op.: 240–214 °C. R_f = 0,50 (szilikagél lemezen 95:5 térfogatarányú etil-acetát: metanol eleggyel futtatva).

Elemzés a C₃₁H₁₅BrN₂O₆ képlet alapján: számított: C: 49,67%, H: 3,47%, N: 6,44%; talált: C: 49,78%, H: 3,38%, N: 6,41%.

7. példa

(E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-acil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilok előállítás

A 6. példa (b) lépésében leírt módon állítjuk elő a III. táblázatban felsorolt 6–10. sz. vegyületeket (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-5'-(α,α-difenil-4-metoxi-

benzil)-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilból és a megfelelő savkloridból kiindulva. A kapott termékek fizikai állandói megegyeznek a III. táblázatban közöltekkel, a hozamok azonban a következőképpen módosulnak:

5	6. sz. vegyület	80%
	7. sz. vegyület	63%
	8. sz. vegyület	50%
	9. sz. vegyület	72%
10	10. sz. vegyület	75%

8. példa

(E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3',5'-di-O-acil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilok előállítás (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil acilezésével

15 a) Acilezés savanhidridekkel:
1 mmol (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilhoz 5 mmol savanhidridet, 0,2 ml trietil-amint és 4–5 mg 4-(dimetil-amino)-piridin katalizátort adunk, és az elegyet nedvesség kizárása mellett 60–80 °C-ra melegítjük. Amikor az elegyből éles, tiszta oldat képződik, a melegítést megszüntetjük, és az oldatot szobahőmérsékleten állni hagyjuk. Fél órán belül megindul a kristályos termék kiválása. 5–6 órás állás után a kivált kristályokat kiszűrjük, kevés éterrel átmoszuk, és a nyers terméket alkohollal átkristályosítjuk.

b) Acilezés savkloriddal:

30 1 mmol (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilhoz 3 ml vízmentes piridint és 2,5 mmol savkloridot adunk, és az elegyet nedvesség kizárása mellett 60–80 °C-ra melegítjük. Éles, tiszta oldatot kapunk. Körülbelül 1 órás reakcióidő után megindul a kristályok kiválása. 3–4 óra elteltével a kivált kristályokat kiszűrjük, kevés hideg etanollal mossuk, majd etanollal vagy dimetil-formamidból átkristályosítjuk.

A fenti eljárással állítjuk elő a IV. táblázatban felsorolt, R és R' helyén azonos acilcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületeket (E)-5-(2-brómvinil)-2,2'-anhidro-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilból és a megfelelő savanhidridből (a) módszer) vagy savkloridból (b) módszer) kiindulva.

9. példa

45 (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3',5'-di-O-acil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilok előállítás (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-acetil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracil acilezésével

50 1 mmol (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-acetil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilt a 8. példa b) pontjában leírt körülmények között 1,25 mmol savkloriddal reagáltatunk. Az V. táblázatban felsorolt (I) általános képletű vegyületeket kapjuk.

10. példa

55 (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-5'-O-acil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilok előállítás

60 10 mmol (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3',5'-di-O-acil-1-(β-D-arabinofuranozil)-uracilt 100 ml ammóniás metanolban oldunk (a metanolt 0 °C-on telítjük ammóniával, és használat előtt metanollal tisztesítésére hígítjuk). A lombikot dugóval lezárva 10–20 percig szobahőmérsékleten tartjuk, majd az elegyet forgó bepárlókészülékben szárazra pároljuk. A kapott szilárd terméket metanollal átkristályosítjuk.

65 A felhasznált kiindulási anyagokat és a kapott termékeket a VI. táblázatban soroljuk fel.

11. példa

Gyógyszertári készítmények előállítása

Önmagukban ismert gyógyszer technológiai mód szerekkel a következő összetételű gyógyszer készítményeket állítjuk elő:

a) Tabletta:		
1. sz. vegyület		140 mg
keményítő	q. s. ad	500 mg
b) Tabletta:		
1. sz. vegyület		500 mg
kalcium-karbonát	q. s. ad	1000 mg
c) Tabletta:		
3. sz. vegyület		140 mg
kalcium-karbonát	q. s. ad	500 mg
d) Kapszula:		
3. sz. vegyület		300 mg
Nátrium-aszkorbínát		30 mg
laktóz	q. s. ad	500 mg
e) Cseppek:		
2. sz. vegyület hidrokloridja		600 mg
C-vitamin		3 mg
fiziológias sóoldat	q. s. ad	1000 ml
f) Injekciós oldat:		
1. sz. vegyület hidrokloridja		6,00 g
fiziológias sóoldat	q. s. ad	1000 ml

A sterilre szűrt oldatot 2,0, illetve 5,0 ml térfogatú ampullákban kiserelve hozzuk forgalomba.

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás az (I) általános képletű (E)-5-(2-bróm-vinil)-uracil-származékok és gyógyszerileg alkalmazható savaddíciós sóik előállítására – a képletben

R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben fenilcsoporttal helyettesített 1–8 szénatomos alkanoilcsoport, adott esetben 1–6 szénatomos alkanoilcsoporttal helyettesített 4–9 szénatomos cikloalkanoilcsoport, adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített benzoilcsoport, vagy 5–7 tagú, egy oxigén- vagy egy nitrogén-heteroatomot tartalmazó heteroail-csoport –,

azzal jellemezve, hogy (II) képletű (E)-5-(2-bróm-vinil)-uridint valamely (III) általános képletű szalicilsav-származékkal – a képletben R'' jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik R tárgyi kör szerinti jelentésével – reagáltatjuk, majd kívánt esetben

(i) valamely így kapott (I) általános képletű vegyületet – a képletben R' hidrogénatomot jelent és R jelentése megegyezik R'' jelentésével – lúgos reagenssel, előnyösen alkálifém-alkoxiddal dezacilezzük,

(ii) az (i) lépés szerint kapott, R és R' helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, vagy a (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatásával kapott (I) általános képletű vegyületet valamely (IV) vagy (V) általános képletű vegyülettel acilezzük – a képletekben Y jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik R tárgyi kör szerinti jelentésével –,

(iii) és (ii) lépés szerint kapott (I) általános képletű vegyületet – a képletben R és R' jelentése a hidrogén-

atom kivételével a tárgyi kör szerinti – lúgos reagenssel, célszerűen alkálifém-alkoxiddal vagy ammóniával részlegesen vagy teljesen dezacilezzük,

(iv) az (iii) lépés szerint kapott (I) általános képletű vegyületet – a képletben R hidrogénatomot jelent és R' jelentése a tárgyi kör szerinti – (IV) vagy (V) általános képletű vegyülettel – a képletekben Y jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik R tárgyi kör szerinti jelentésével – acilezve olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelynek képletében R és R' jelentése a hidrogénatom kivételével a tárgyi kör szerinti,

(v) az (i) vagy (iii) lépés szerint kapott, R és R' helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet X–Z általános képletű vegyülettel – a képletben X alkil – vagy szubsztituált alkilcsoportot és Z kilépő csoportot jelent –, célszerűen a,a-difenil-4-metoxi-benzil-kloriddal reagáltatjuk, a kapott, R helyén hidrogénatomot és R' helyén X védőcsoportot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet valamely (IV) vagy (V) általános képletű vegyülettel acilezzük – a képletekben Y jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik R tárgyi kör szerinti jelentésével –, és az így kapott vegyületet az X védőcsoport lehasításával olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelynek képletében R' hidrogénatomot jelent és R jelentése a hidrogénatom kivételével a tárgyi kör szerinti, és/vagy

(vi) a bázis formájában kapott (I) általános képletű vegyületeket gyógyszerileg alkalmazható savaddíciós sóikká alakítjuk, illetve az (I) általános képletű vegyületek sóiból felszabadítjuk a bázist. (Elsőbbsége: (85. 10. 11.))

2. Eljárás az (I) általános képletű (E)-5-(2-bróm-vinil)-uracil-származékok és gyógyszerileg alkalmazható savaddíciós sóik előállítására – a képletben

R és R' jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, egyenes vagy elágazó láncú, adott esetben fenilcsoporttal helyettesített 1–8 szénatomos alkanoilcsoport, adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal helyettesített 4–9 szénatomos cikloalkanoil csoporttal helyettesített benzoilcsoport, vagy 5–7 tagú, egy oxigén- vagy egy nitrogénheteroatomot tartalmazó heteroail-csoport –,

azzal jellemezve, hogy (II) képletű (E)-5-(2-bróm-vinil)-uridint valamely (III) általános képletű szalicilsav-származékkal – a képletben R'' jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik R tárgyi kör szerinti jelentésével – reagáltatjuk, majd kívánt esetben

(i) valamely így kapott (I) általános képletű vegyületet – a képletben R' hidrogénatomot jelent és R jelentése megegyezik R'' jelentésével – lúgos reagenssel, előnyösen alkálifém-alkoxiddal dezacilezzük,

(ii) az (i) lépés szerint kapott, R és R' helyén egyaránt hidrogénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet, vagy a (II) és (III) általános képletű vegyületek reagáltatásával kapott (I) általános képletű vegyületet valamely (IV) vagy (V) általános képletű vegyülettel acilezzük – a képletekben Y jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik R tárgyi kör szerinti jelentésével –,

(iii) az (ii) lépés szerint kapott (I) általános képletű vegyületet – a képletben R és R' jelentése a hidrogénatom kivételével a tárgyi kör szerinti – lúgos reagenssel, célszerűen alkálifém-alkoxiddal vagy ammóniával részlegesen vagy teljesen dezacilezzük,

(iv) az (iii) lépés szerint kapott (I) általános képletű vegyületet – a képletben R hidrogénatomot jelent és R' jelentése a tárgyi kör szerinti – (IV) vagy (V) általános képletű vegyülettel – a képletekben Y jelentése a hidrogénatom kivételével megegyezik R tárgyi kör szerinti jelentésével – acilezve olyan (I) általános képletű vegyületté alakítjuk, amelynek képletében R és R' jelentése a hidrogénatom kivételével a tárgyi kör szerinti, és/vagy

(v) a bázis formájában kapott (I) általános képletű vegyületeket gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóikká alakítjuk, illetve az (I) általános képletű vegyületek sóiból felszabadítjuk a bázist. (Elsőbbsége: 84. 10. 12.)

3. A 2. igénypont szerinti eljárás (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-acetil-1-(β-D-arabino-furanozil)-uracil előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (E)-5-(2-bróm-vinil)-uridint acetil-szalicilsav-kloriddal reagáltatunk. (Elsőbbsége: 84. 10. 12.)

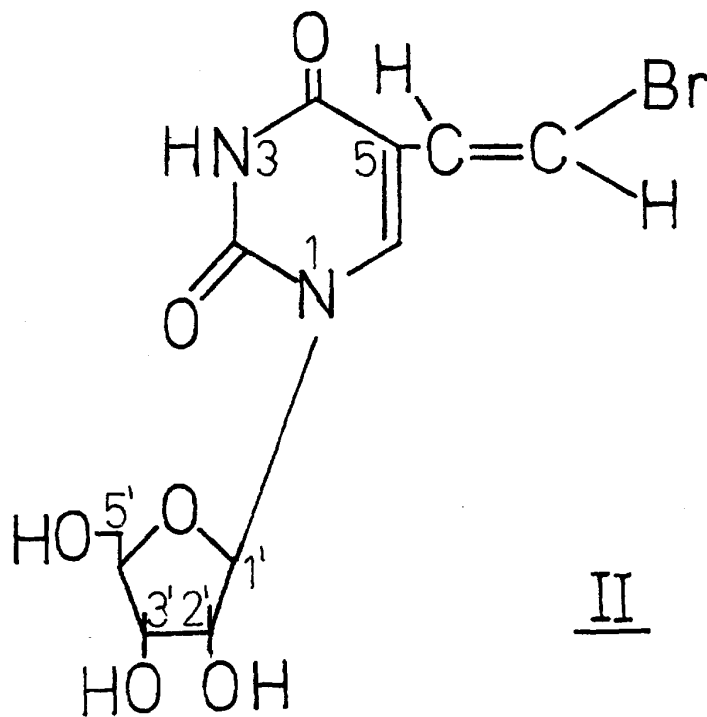
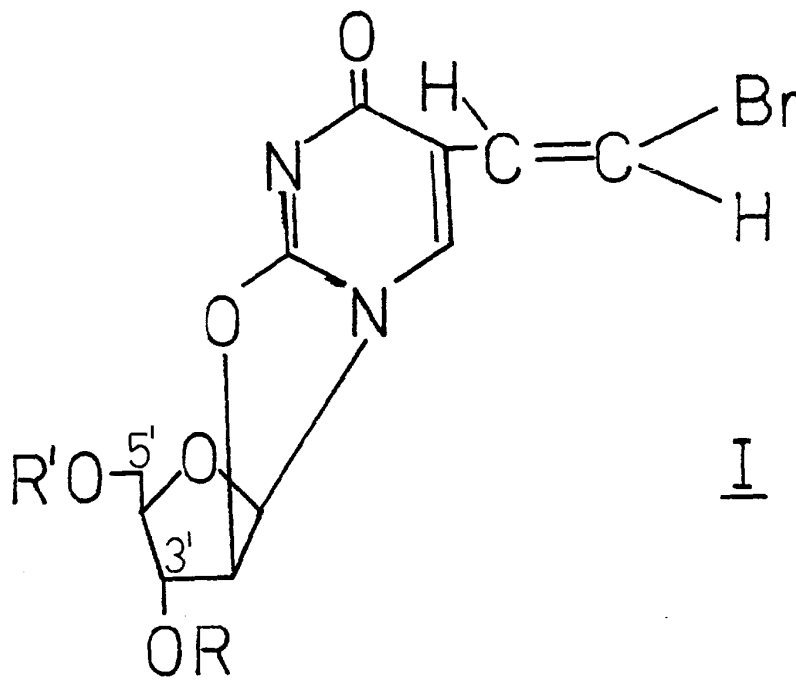
4. A 2. igénypont szerinti eljárás (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3', 5'-di-O-acetil-1-(β-D-arabino-furanozil)-uracil előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-acetil-1-(β-D-arabino-furanozil)-uracilt ecetsav-anhidriddel reagáltatunk. (Elsőbbsége: 84. 10. 12.)

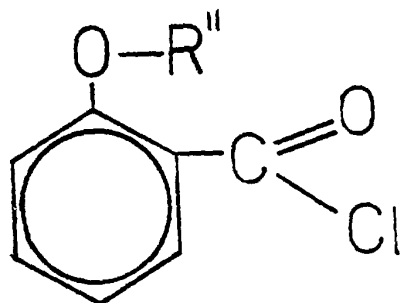
5. A 2. igénypont szerinti eljárás (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-1-(β-D-arabino-furanozil)-uracil előállítására, *azzal jellemezve*, hogy (E)-5-(2-bróm-vinil)-2,2'-anhidro-3'-O-acetil-1-(β-D-arabino-furanozil)-uracilt nátrium-metiláttal dezacilezzük. (Elsőbbsége: 84. 10. 12.)

6. Eljárás antiherpetikus hatású gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, az 1. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület – a képletben R és R' jelentése az 1. igénypontban megadott – vagy gyógyászatiilag alkalmazható savaddíciós sóját mint hatóanyagot gyógyszerészeti hordozó-, hígító- és/vagy segédanyagokkal összekeverve és adott esetben egy vagy több ismert, szinergista hatást nem mutató más gyógyhatású anyaggal kombinálva gyógyászati készítménnyé, célszerűen tablettává, kapszulává, cseppekké vagy injekciós oldattá alakítjuk. (Elsőbbsége: 84. 10. 12.)

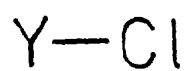
25

5 ábra

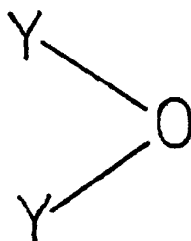




III



IV



V