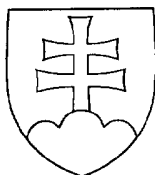


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

## PATENTOVÝ SPIS

- (21) Číslo prihlášky: **951-93**  
(22) Dátum podania: **05.03.92**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9104740.7**  
(32) Dátum priority: **06.03.91**  
(33) Krajina priority: **GB**  
(40) Dátum zverejnenia: **12.01.94**  
(45) Dátum zverejnenia udelenia vo Vestníku: **12.03.99**  
(86) Číslo PCT: **PCT/GB92/00389, 05.03.92**

(11) Číslo dokumentu:

# 279 767

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl. 6:

**A 61K 31/505**

**A61K 31/70**

(73) Majiteľ patentu: **THE WELLCOME FOUNDATION LTD., Londýn, GB;**

(72) Pôvodca vynálezu: **Painter George Robert III, Chapel Hill, NC, US;**  
**Furman Phillip Allen, Durham, NC, US;**

(54) Názov vynálezu: **Farmaceutická kombinácia na použitie pri ošetrovaní vírusových infekcií a farmaceutický prostriedok s jej obsahom**

(57) Anotácia:

Opisujú sa synergické kombinácie nukleozidových derivátov, obsahujúce: a) 1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozín alebo jeho fyziologicky funkčný derivát, b) 3'-azido-3'-deoxytymidín alebo jeho fyziologicky funkčný derivát, v molárnom pomere 600 : 1 až 1 : 1 zložky a) ku zložke b) a farmaceutické prostriedky obsahujúce tieto kombinácie vhodné na ošetrovanie infekcií spôsobených retrovírusmi.

### Oblasť techniky

Tento vynález sa týka farmaceutickej kombinácie protívirusovo účinných nukleozidových derivátov, farmaceutických prostriedkov obsahujúcich tieto kombinácie a ich použitia v liečebnej terapii, najmä pri ošetrovaní vírusových infekcií a predovšetkým infekcií spôsobených retrovírusmi.

### Doterajší stav techniky

Syndróm získanej imunitnej nedostatočnosti (AIDS) je imunosupresívna alebo imunodeštruktívna choroba, ktorá spôsobuje, že pacienti sú náchylní na fatálne príležitostné infekcie. Príznačne je AIDS spojený s progresívnym vyčerpaním T buniek, najmä zo skupiny indukujúcej pomoc, ktorá nesie povrchový znak OKT<sup>4</sup>.

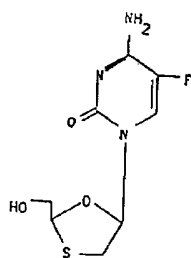
Vírus ľudskej imunitnej nedostatočnosti (HIV) sa reprodukovateľne izoluje od pacientov, ktorí trpia AIDS alebo príznakmi, ktoré často predchádzajú AIDS. HIV je cytopatický a zdá sa, že prednostne infikuje a ničí T bunky obsahujúce znak OKT<sup>4</sup>. Teraz sa všeobecne zistilo, že HIV je etiologickým prostriedkom AIDS.

Od zistenia, že HIV je etiologickým prostriedkom AIDS, bol navrhnutý rad chemoterapeutických prostriedkov pôsobiach proti HIV, ktoré môžu byť účinné pri ošetrovaní pacientov trpiacich na AIDS. Tak napríklad Európsky patentový spis č. 0 382 526 uvádza substituované 1,3-oxatiolány, ktoré sú účinné proti HIV. US patentový spis č. 4 724 232 a Európsky patentový spis č. 0 196 185 opisujú 3'-azido-3'-deoxytimidín, (ktorý má schválené označenie zidovudín) a jeho použitie pri ošetrovaní AIDS.

### Podstata vynálezu

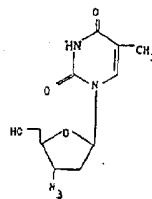
Pôvodcovia tohto vynálezu teraz zistili, že 1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozín v kombinácii s 3'-azido-3'-deoxytimidínom (zidovudínom) má za následok prekvapujúco vysoké zvýšenie účinku zlúčenín proti HIV. Použitie 1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozínu v kombinácii so zidovudínom spôsobuje synergické zvýšenie účinku proti HIV, v porovnaní s účinkami proti HIV pri jednotlivých zlúčeninách.

Preto prvý znak tohto vynálezu sa týka kombinácie: a) 1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozínu vzorca (I)



(I)

alebo jeho fyziologicky funkčného derivátu, b) 3'-azido-3'-deoxytimidínu (zidovudínu) vzorca (II)



(II)

alebo jeho fyziologicky funkčného derivátu, pričom zložky a) a b) kombinácie sa používajú spolu tak, že sa dosiahne synergický protívirusový účinok. Výraz "synergický protívirusový účinok" sa tu používa na označenie protívirusového účinku, ktorý je väčší, ako sú predpokladané čisto aditívne účinky jednotlivých zložiek a) a b) kompozície.

Je vhodné poznamenať, že zlúčenina vzorca (I) obsahuje dva chirálne stredy a preto môže byť vo forme dvoch párov optických izomérov, (to znamená enantiomérov), alebo ich zmesi vrátane racemickej zmesi. Tak zlúčenina vzorca (I) môže byť buď cis-izomérom alebo trans-izomérom alebo môže tvoriť ich zmesi. Každý cis-izomér alebo trans-izomér sa môže vyskytovať ako jeden z dvoch enantiomérov alebo ako ich zmes vrátane zmesi racemickej.

Všetky takéto izoméry alebo ich zmesi zahrnujúce tiež racemické zmesi, patria do rozsahu vynálezu, ktorý tiež zahŕňa tautoméne formy zlúčenín vzorca (I) a (II). cis-izoméry zlúčeniny vzorca (I) sú výhodné.

Výrazom "fyziologicky funkčný derivát" sa rozumie farmaceuticky prijateľná soľ, ester alebo soľ esteru základnej zlúčeniny vzorca (I) alebo (II), farmaceuticky prijateľný amid zlúčeniny vzorca (I) alebo akákoľvek iná zlúčenina, ktorá po podaní príjemcovi (pacientovi) je schopná poskytnúť (priamo alebo nepriamo) základnú zlúčeninu alebo jej aktívny metabolit alebo zvyšok odvodený od základnej zlúčeniny.

Medzi výhodné estery podľa tohto vynálezu sa zahrnujú estery karboxylových kyselín, v ktorých nekarboxylová časť esterového zoskupenia je zvolená z priamych alebo rozvetvených alkylových reťazcov, napríklad n-propylu, terc.-butylu alebo n-butylu, alkoxyalkylovej skupiny (napríklad metoxymetylu), aralkylovej skupiny (napríklad benzylu), aryloxyalkylovej skupiny (napríklad fenoxymetylu) a arylovej skupiny (napríklad fenylu), sulfonátových esterov ako alkylsulfonylu alebo aralkylsulfonylu (napríklad metánsulfonylu), esterov aminokyselín (napríklad L-valylu alebo L-izoleucínu), esterov dikarboxylových kyselín (napríklad hemisukcinátu) a mono-, di- alebo trifosfátových esterov. Fosfátové estery môžu byť ďalej esterifikované, napríklad alkoholom s 1 až 20 atómami uhlíka alebo jeho reaktívnym derivátom, alebo 2,3-diacylglycerolom s 6 až 24 atómami uhlíka v acylovej časti.

Ľubovoľná alkylová časť prítomná v takýchto esteroch výhodne obsahuje 1 až 18 atómov uhlíka, predovšetkým 1 až 4 atómy uhlíka. Akákoľvek arylová časť prítomná v takýchto esteroch výhodne obsahuje fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná, napríklad atómom halogénu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxykupinou s 1 až 4 atómami uhlíka alebo nitroskupinou.

Uvedené farmaceuticky prijateľné amidy zlúčeniny vzorca (I) zahrnujú deriváty, v ktorých aminoskupina cytozínu je prítomná vo forme amidu, napríklad ako skupina vzorca NHCOR, kde R predstavuje alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo arylovú skupinu (napríklad fenylovú skupinu, ktorá je prípadne substituovaná atómom halo-

génu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, alkoxy skupinou s 1 až 4 atómami uhlíka, nitroskupinou alebo hydroxyskupinou).

Príklady farmaceuticky prijateľných solí zahrnujú základné soli, napríklad odvodené od príslušnej bázy ako soli alkalických kovov (napríklad sodné), kovov alkalických zemín (napríklad horečnaté), soli amónne alebo obsahujúce  $NX_4^+$  (kde X znamená alkylovú skupinu a 1 až 4 atómami uhlíka). Farmaceuticky prijateľné adičné soli s kyselinami zahrnujú soli organických karboxylových kyselín, ako je kyselina octová, kyselina mliečna, kyselina vínna, kyselina jablčná, kyselina izetionová (2-hydroxy-etánsulfónová), kyselina laktobionová a kyselina jantárová, organických sulfónových kyselín, ako je kyselina metánsulfónová, kyselina etánsulfónová, kyselina benzénsulfónová a kyselina p-toluénsulfónová a anorganických kyselín, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a kyselina sulfamová.

Príklady vírusových infekcií a súvisiacich klinických stavov, ktoré sa môžu ošetrovať alebo ktorým sa dá zabrániť podľa tohto vynálezu, zahrnujú infekcie človeka spôsobené retrovírusmi ako vírusom imunitnej nedostatočnosti (HIV), napríklad HIV-1 alebo HIV-2 a lymfotropným vírusom T-buniek človeka (HTLV), napríklad infekcií spôsobených HTLV-I alebo HTLV-II. Kombinácie podľa tohto vynálezu sú predovšetkým vhodné na ošetrovanie AIDS a príbuzných klinických stavov, ako je komplex súvisiaci s AIDS

(ARC), progresívne generalizovaná lymfadenopatia (PGL), neurologické stavy príbuzné AIDS, ako je roztrúsená skleróza alebo lokálna paraparéza, anti-HIV stavy pozitívne na protilátku a stavy pozitívne na HIV, ako je trombocytopenická purpura. Kombinácie podľa tohto vynálezu sa môžu tiež používať na ošetrovanie lupienky. Bolo zistené, že kombinácie podľa tohto vynálezu sú predovšetkým použiteľné na ošetrovanie asymptomatických infekcií alebo chorôb, ktorých príčinou sú retrovírusy človeka alebo s týmito retrovírusmi súvisia.

Preto druhý znak tohto vynálezu sa týka tu opísaných kombinácií na použitie v lekárskej terapii, najmä na ošetrovanie alebo profylaxiu niektorej z uvedených vírusových infekcií, predovšetkým infekcií vyvolaných HIV vrátane AIDS.

Tento vynález sa ďalej týka spôsobu výroby tu opísaných kombinácií, ktorý zahŕňa uvedenie zložiek a) a b) kombinácie do styku v liečive, na dosiahnutie synergického protívirusového účinku.

Další znak tohto vynálezu sa týka použitia kombinácie podľa tohto vynálezu na výrobu liečiva na ošetrovanie niektorej z uvedených vírusových infekcií alebo stavov. Konečne ďalším znakom tohto vynálezu je farmaceutický prostriedok, ktorý obsahuje vymedzenú farmaceutickú kombináciu.

Tento vynález sa ďalej týka spôsobu ošetrovania alebo profylaxie vírusových infekcií, (najmä infekcií spôsobených HIV) u cicavcov (vrátane človeka), ktorý zahŕňa podávanie účinného množstva opísanej kombinácie cicavcom. Vysoko sa hodnotí, že sa podľa tohto vynálezu zložky a) a b) kombinácie môžu podávať súčasne alebo postupne. V prípade postupného podávania sa však zlúčeniny podávajú v dostatočne krátkom intervale, aby sa zaistilo, že sa dosiahne synergický protívirusový účinok.

Týmto vynálezom sa dosahuje zosilnenia protívirusového účinku zložiek a) a b) kombinácie pre cicavce (vrátane

človeka) trpiacich vírusovou infekciou, ktorý spočíva v tom, že sa cicavcovi podáva synergicky účinné množstvo a) súčasne s podaním zložky b) alebo pred podaním tejto druhej zložky alebo po jej podaní.

Výhoda kombinácie podľa tohto vynálezu spočíva v tom, že umožňuje dosiahnuť zlepšenú protívirusovú účinnosť pri jednotlivéj dávke jednej z protívirusovo účinných zložiek (v porovnaní s použitím samotnej zložky), pričom sa zlepšuje terapeutický index zložky. Tak napríklad sa kombinácia môže používať na ošetrovanie stavov, ktoré by inak vyžadovali relatívne vysoké dávky protívirusovo účinnej zložky a ktoré by mohli spôsobiť problémy s toxicitou. Menšie dávky kombinácie môžu zabezpečovať zvýšenú výhodnosť pre pacienta a zvýšené harmonické doplnenie.

### Priemyselná využiteľnosť

Kombinácie podľa tohto vynálezu sa môžu podávať cicavcom obvyklým spôsobom. Ako je uvedené, zložky a) a b) sa môžu podávať súčasne, (napríklad v komplexnom farmaceutickom prostriedku) alebo oddelene, (napríklad v oddelených farmaceutických prostriedkoch). Všeobecne sa kombinácie môžu podávať lokálne, orálne, rektálne alebo parenterálne, (napríklad intravenóznou, subkutánnou alebo intramuskulárnou) cestou. Je zrejme, že cesta podania sa môže meniť, napríklad podľa závažnosti stavu a identity príjemcu.

Je potrebné vziať do úvahy, že i keď sa obvykle použije optimálny pomer zložiek na dosiahnutie maximálneho zvýšeného účinku, jednak malé zmeny jednej zložky môžu postačovať na zvýšenie účinku druhej zložky do rovnakého stupňa a tak akýkoľvek pomer oboch zložiek spôsobujúcich zosilnenie účinku bude stále mať požadovaný synergický účinok. No najväčšia synergia sa obvykle pozoruje, pokiaľ sú obidve zložky prítomné vo zvláštnych pomeroch.

Optimálne molárne pomery zidovudinu k 1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytosínu alebo ich príslušných fyziologicky funkčných derivátov, na použitie podľa tohto vynálezu sú od 1 : 1 do 1 : 600, výhodne od 1 : 10 do 1 : 250 a predovšetkým výhodne 1 : 25.

Ďalej tu zložky kombinácie môžu byť tiež označované výrazom "účinné zložky".

Dávka kombinácie bude závisieť od stavu určeného na ošetrovanie a od iných okolností, ako je hmotnosť a stav pacienta a spôsob podania zložiek kombinácie. Príklady rozmedzia dávok a pomerov zložiek sú tieto:

Všeobecne vhodná dávka kombinácie podľa tohto vynálezu vo vzťahu k celkovej hmotnosti zložiek a) a b) bude v rozmedzí od 3 do 120 mg na kilogram telesnej hmotnosti príjemcu za deň, výhodne v rozmedzí od 6 do 90 mg na kilogram telesnej hmotnosti príjemcu za deň, predovšetkým výhodne v rozmedzí od 15 do 60 mg na kilogram telesnej hmotnosti príjemcu za deň. Požadovaná dávka sa výhodne predkladá ako dve, tri, štyri, päť alebo šesť čiastkových dávok podávaných vo vhodných intervaloch v priebehu dňa. Tieto čiastkové dávky sa môžu podávať vo forme dávkovej jednotky, napríklad obsahujúcej od 10 do 1500 mg, výhodne od 20 do 1000 mg a najvýhodnejšie od 50 do 700 mg účinných zložiek na formu dávkovej jednotky.

I keď je možné účinné zložky podávať samotné, je vý-

hodné predkladať ich vo forme farmaceutických prostriedkov. Farmaceutické prostriedky podľa tohto vynálezu obsahujú kombináciu podľa vynálezu spolu s jednou alebo s väčším počtom farmaceuticky prijateľných nosných alebo pomocných látok a prípadne iných terapeuticky účinných prostriedkov. Ak sa jednotlivé zložky kombinácie podávajú oddelene, každá z nich je obvyčajne prítomná ako farmaceutický prostriedok. V súvislosti s ďalej uvedenými údajmi sa prostriedky vzťahujú, pokiaľ nie je uvedené inak, na prostriedky obsahujúce buď kombináciu alebo jej zložky. Prostriedky zahrnujú také prostriedky, ktoré sú vhodné na perorálne, rektálne, nasálne, lokálne (vrátane transdermálneho, bukálného a sublinguálneho), vaginálne alebo parenterálne (vrátane subkutánneho, intramuskulárneho, intravenózneho a intradermálneho) podania. Prostriedky môžu byť obvyčajne prítomné vo forme komplexnej dávky a môžu sa vyrábať ľubovoľnými spôsobmi, ktoré sú dobre známe v odbore farmácie. Takéto spôsoby zahrnujú stupeň uvedenia účinných látok s nosnými látkami, ktoré pozostávajú z jedného alebo väčšieho počtu vedľajších zložiek.

Zo všeobecného hľadiska sa prostriedky môžu vyrábať rovnomerným a dôkladným uvedením účinných látok do styku s kvapalnými nosnými látkami alebo jemne rozomletými pevnými nosnými látkami, prípadne s obidvoma týmito typmi nosných látok a potom, ak je to potrebné, tvarovaním produktu.

Prostriedky podľa tohto vynálezu, vhodné na perorálne podanie, môžu byť prítomné ako oddelené jednotky, ako napríklad kapsuly, tobolky alebo tablety, z ktorých každá obsahuje vopred stanovené množstvo účinných látok, ako prášky alebo granuly, ako roztoky alebo suspenzie vo vodnej alebo nevodnej kvapaline alebo ako kvapalné emulzie typu olej vo vode alebo voda v oleji. Účinná zložka môže byť tiež prítomná vo forme bolusu (veľká pilulka), lieku so sirupom alebo pasty.

Tablety sa môžu zhotovovať lisovaním alebo odlievaním, prípadne s jednou alebo s väčším počtom vedľajších zložiek. Lisované tablety sa môžu vyrábať vo vhodnom prístroji lisovaním účinných látok vo voľne tečúcej forme, ako prášku alebo granúl, ktoré sú prípadne zmiešané so spojivom, (napríklad povidonom, želatínou, hydroxypropylmetylcelulózou), mazivom, inertným riedidlom, konzervačnou látkou, látkou napomáhajúcou štiepeniu, (napríklad natriumglykolátom škrobu, zosieťovaným povidonom alebo zosieťovanou natriumkarboxymetylcelulózou), povrchovo aktívnou látkou alebo činidlom napomáhajúcim dispergovaniu. Odlievané tablety sa môžu vyrábať na vhodnom stroji zo zmesi práškových účinných látok zvlhčených inertným kvapalným riedidlom. Tablety sa môžu prípadne poťahovať alebo opatriť zárezom a môžu sa pripravovať tak, aby sa dosiahlo pomalé alebo regulované uvoľňovanie účinných látok pri ich použití, napríklad zavedením hydroxypropylmetylcelulózy v meniacich sa pomeroch na získanie požadovaného profilu uvoľňovania. Tablety sa môžu prípadne opatriť enterickým poťahom, aby sa dosiahlo uvoľňovanie v inej časti črevného traktu ako žalúdok.

Prostriedky vhodné na lokálne podanie do úst zahrnujú pastilky, obsahujúce účinné zložky vo vhodnej báze, obvyčajne v sacharóze a akácii alebo kozinec, pastilky, ktoré obsahujú účinnú látku a inertnú bázu, ako je želatína alebo glycerín, alebo sacharóza a akácia a ústne vody, ktoré obsahujú účinnú látku vo vhodnej kvapalnej nosnej látke. Prostriedky na rektálne podanie môžu byť prítomné ako

čapíky, ktoré napríklad obsahujú kakaové maslo alebo salicylát.

Lokálne podávanie sa môže tiež uskutočňovať pomocou transdermálneho iontoforézneho zariadenia.

Prostriedky vhodné na vaginálne podávanie môžu byť prítomné ako pesary, tampóny, krémy, želé, pasty, peny alebo sprejové formulácie, ktoré obsahujú okrem účinných látok látku nosnú, o ktorých je v odbore známe, že sú vhodné na tento účel.

Prostriedky vhodné na parenterálne podávanie zahrnujú vodné a nevodné izotonické sterilné injekčné roztoky, ktoré môžu napríklad obsahovať antioxidantné činidlá, pufrý, bakteriostatické prípravky a rozpustené látky, pomocou ktorých sa dosahuje izotonický stav krvi zamýšľaného príjemcu a vodné a nevodné sterilné suspenzie, ktoré môžu obsahovať napríklad suspenzačné činidlá a zahusťovadlá a lipozómy alebo iné mikroparticulárne systémy, ktoré sú navrhnuté na dosiahnutie toho, že sa zlúčenina stane zložkou krvi alebo sa dostane k jednému alebo väčšiemu počtu orgánov. Prostriedky môžu byť prítomné v zásobníkoch na jednú dávku alebo na väčší počet dávok, napríklad v uzavretých ampulkách alebo fľaštičkách a môžu sa skladovať za lyofilných podmienok vyžadujúcich iba prídavok sterilnej kvapalnej nosnej látky, napríklad vody na injekcie, bezprostredne pred použitím. Extemporálne injekčné roztoky a suspenzie sa môžu vyrábať zo sterilných práškov, granúl a tabliet opísaných druhov.

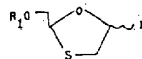
Výhodné prostriedky tvorené dávkovou jednotkou sú prostriedky, ktoré obsahujú dennú dávku alebo dennú čiastkovú dávku účinných zložiek, ako je opísané, alebo jej príslušnú časť.

Je treba rozumieť, že okrem uvedených zložiek, prostriedky podľa tohto vynálezu môžu zahŕňať tiež iné látky bežné, obvyklé v odbore, s ohľadom na typ príslušného prostriedku, napríklad prostriedky vhodné na perorálne podávanie môžu zahŕňať ďalšie látky, ako sú sladidlá, zahusťovadlá a aromatické činidlá (esencie).

Zlúčeniny z kombinácie podľa tohto vynálezu sa môžu vyrábať obvyklým spôsobom. Zidovudin sa môže vyrábať napríklad spôsobom opísaným v US patente č. 4 724 232, ktorý sa uvádza ako súčasť známeho stavu techniky. Zidovudin sa môže tiež získať od firmy Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin 53233, USA.

1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolan-5-yl]-5-fluórcytozín sa môže vyrobiť napríklad tým, že

a) prípadne chránený 5-fluórcytozín sa nechá reagovať s 1,3-oxatiazolanom všeobecného vzorca (IIIA)



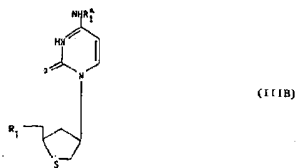
(IIIA).

v ktorom

R<sub>1</sub> znamená atóm vodíka alebo skupinu chrániacu hydroxyskupinu a

L predstavuje odštiepiteľnú skupinu, alebo

b) zlúčenina všeobecného vzorca (IIIB),

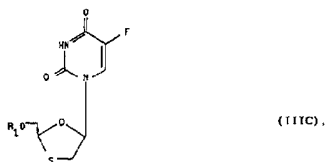


v ktorom

R<sub>1</sub> má uvedený význam a

R<sub>1</sub><sup>a</sup> predstavuje skupinu chrániacu aminoskupinu, sa nechá reagovať s fluoračným činidlom slúžiacim na zavedenie atómu fluóru do polohy 5 cytozínového kruhu alebo

c) zlúčenina všeobecného vzorca (IIIC)



v ktorom

R<sub>1</sub> má uvedený význam,

sa nechá reagovať s činidlom slúžiacim na prevedenie oxoskupiny v polohe 4 uracilového kruhu na aminoskupinu a ľubovoľné chrániace skupiny sa odstránia za vzniku požadovanej zlúčeniny.

S ohľadom na spôsob a), skupina chrániaca hydroxyskupinu zahŕňa chrániace skupiny, ako je acyl (napríklad acetyl), arylacyl (napríklad benzoyl alebo substituovaný benzoyl), trityl alebo monometoxytrityl, benzyl alebo substituovaný benzyl, trialkylsilyl (napríklad dimetyl-terc-butylsilyl) alebo difenylmetylsilyl. 5-Fluórcytozínová zlúčenina môže byť prípadne chránená silylom, napríklad trimetylsilylovými skupinami. Takéto skupiny sa môžu odstrániť zvyčajným spôsobom. Odštiepiteľná skupina L je odštiepujúca sa skupina typu známeho v odbore chémie nukleozidov, napríklad halogén, ako atóm chlóru alebo atóm fluóru, alkoxykupina, ako metoxykupina alebo etoxykupina alebo acyl, ako je acetyl alebo benzoyl.

Reakcia pri spôsobe b) sa môže uskutočňovať v organickom rozpúšťadle (napríklad 1,2-dichlórétáne alebo acetonitrile) v prítomnosti Lewisovej kyseliny, ako je chlorid ciničitý alebo trimetylsilyltriflát.

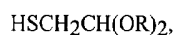
Zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIA) sa môžu získať z vhodne chráneného 2-hydroxyacetaldehydu všeobecného vzorca (IV)



v ktorom

R<sub>1</sub> má uvedený význam,

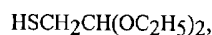
ako je opísané v Can. J. Research, 8, 129 (1933) a v Európskom patentovom spise č. 0 382 526. Reakcia zlúčenín všeobecného vzorca IV s merkptoacetátom všeobecného vzorca



v ktorom

R znamená alkoxykupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

ako so zlúčeninou vzorca



známa v odbore (Chem. Ber. 85, 924-932 (1952)), poskytne zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIA), v ktorom L predstavuje skupinu vzorca OR (alkoxykupinu), napríklad metoxykupinu alebo etoxykupinu. Podľa iného uskutočnenia sa zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIA), v ktorom L znamená alkoxykupinu, môžu previesť na zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIA), v ktorom L znamená atóm halogénu alebo acylóvu skupinu, spôsobmi známymi v odbore chémie cukrov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca (IV) sa môžu vyrobiť z 1,2-O-izopropylidénoglycerolu zavedením substituentu R<sub>1</sub> (napríklad trisubstituovaného silylu, benzylu alebo tritylu) a odstránením izopropylidénovej skupiny pôsobením miernej kyseliny (napríklad kyseliny mravčej alebo kyseliny octovej) alebo bromidu zinočnatého v acetonitrile a následnou oxidáciou alkoholového zvyšku s vodným roztokom jodistanu.

Podľa spôsobu b) sa fluór ako substituent polohy 5 môže zaviesť spôsobmi známymi v odbore (M. J. Robin a kol. v Nucleic Acid Chemistry, časť 2, L. B. Townsend a R. S. Tipson, vyd. J. Wiley and Sons, New York, str. 895 až 900 (1978) a odkazy tam uvedené, R. Duschinsky v Nucleic Acid Chemistry, časť 1, L. B. Townsend a R. S. Tipson, vyd. J. Wiley a Sons, New York, str. 43 až 46 (1978) a odkazy tam uvedené). Fluoračným činidlom môže byť napríklad trimetylhypo fluorit v fluórtrichlórmetáne.

S ohľadom na spôsob c) sa uvádza, že sa zlúčenina všeobecného vzorca (IIIC) výhodne spracuje s 1,2,4-triazolom, výhodne spolu s 4-chlórphenyldichlórfosfátom, za vzniku zodpovedajúcej 4-(1,2,4-triazolylovej) zlúčeniny, ktorá sa potom prevedie na požadovanú 4-amino(cytidínovú) zlúčeninu reakciou napríklad s metanolom.

Východiskové zlúčeniny všeobecného vzorca (IIIB) a (IIIC) sa môžu vyrobiť napríklad reakciou vhodnej (prípadne chránenej) bázy so zlúčeninou všeobecného vzorca (IIIA) analogickým spôsobom, ako je opísaný pod spôsobom a). 5-Fluóruuracyl a 5-fluórcytozín sú obchodne dostupné zlúčeniny firmy Aldrich Chemical Co., Milwaukee, Wisconsin 53233, USA.

Oddelenie (+/-)-cis-izoméru a (+/-)-trans-izoméru zlúčeniny vzorca (I), napríklad v chránenej forme, sa môže uskutočňovať chromatograficky na silikagéli s použitím zmesi organických rozpúšťadiel ako zmesi etylacetátu a metanolu, etylacetátu a hexánu alebo dichlórmetánu a metanolu. Akákoľvek chrániaca skupina sa môže potom odstrániť s použitím príslušného reakčného činidla pre každú skupinu.

Estery zlúčenín vzorca (I) a (II), ktoré tvoria zložku, sa môžu vyrobiť obvyklým spôsobom, reakciou s príslušným esterifikačným činidlom, ako je halogenid alebo anhydrid kyseliny. Zlúčeniny vzorca (I) alebo (II) alebo ich estery sa môžu previesť na svoje farmaceuticky prijateľné soli spracovaním s vhodnou bázou. Ester alebo soľ zlúčeniny, tvoriace zložku, sa môžu previesť na pôvodnú zlúčeninu hydrolýzou.

Farmaceuticky prijateľné amidy zlúčenín vzorca (I) sa môžu vyrobiť napríklad reakciou s príslušným acylačným činidlom, napríklad halogenidom alebo anhydridom kyseliny, slúžiacim na acyláciu hydroxyskupiny v polohe 5' a

aminokyseliny v polohe 4. Acylová skupina sa môže potom selektívne odstrániť z hydroxyskupiny v polohe 5 alebo z aminoskupiny v polohe 4 alebo z obidvoch týchto skupín. Napríklad spracovaním diacylovej zlúčeniny za kyslých podmienok, napríklad pôsobením Lewisovej kyseliny, ako bromidu zinočnatého v metanole, sa odstráni 4N-acylová skupina za vzniku zodpovedajúceho 5'-OH esteru, zatiaľ čo spracovaním diacylovej zlúčeniny za alkalických podmienok, napríklad pôsobením metoxidu sodného, sa odstráni 5'-OH acylová skupina za vzniku zodpovedajúceho 4N amidu. Acylové skupiny sa tiež môžu odstrániť selektívne spracovaním s komerčne dostupnými esterázovými alebo lipázovými enzýmami, napríklad esterázou z pečene ošípaných alebo lipázou z podžalúdkovej žľazy, alebo spracovaním podľa spôsobov, ktoré sú opísané v US patentovom spise č. 5 071 983. Zlúčenina vzorca I sa môže previesť na svoju farmaceuticky prijateľnú soľ obvyklým spôsobom, napríklad spracovaním s vhodnou bázou.

#### Príklady uskutočnenia vynálezu

Ďalej uvedené príklady sú určené len na ilustráciu a žiadnym spôsobom nie sú mienené ako obmedzenie rozsahu vynálezu. "Účinná zložka" označuje zmes zlúčenín zidovudínu a cis-1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozínu v molárnom pomere 1 : 25.

##### Príklad 1

Prostriedky vo forme tabliet

Ďalej uvedené prostriedky A, B a C sa vyrábajú granuláciou zložiek za vlhka s roztokom povidonu, potom pridaním stearátu horečnatého a zlisovaním.

Prostriedok A

	mg/tableta
účinná zložka	250
laktóza B. P.	210
povidon B. P.	15
natriumglykolát škrobu	20
stearát horečnatý	5
celkom	500

Prostriedok B

	mg/tableta
účinná zložka	250
laktóza B. P.	150
Avicel PH 101	60
povidon B. P.	15
natriumglykolát škrobu	20
stearát horečnatý	5
celkom	500

Prostriedok C

	mg/tableta
účinná zložka	250
laktóza B. P.	200
škrob	50
povidon	5
stearát horečnatý	4
celkom	359

Ďalej uvedené prostriedky D a E sa vyrábajú priamym zlisovaním premiešaných zložiek. Laktóza v prostriedku E je typu určeného na priame zlisovanie ("Zeparox" - Dairy

Crest).

Prostriedok D

	mg/tableta
účinná zložka	250
predželatinizovaný škrob NF15	150
celkom	400

Prostriedok E

	mg/tableta
účinná zložka	250
laktóza B.P.	150
Avicel	100
celkom	500

Prostriedok F (Prostriedok s regulovaným uvoľňovaním)  
\*\*

Prostriedok sa vyrobí granuláciou zložiek za vlhka s roztokom povidonu, potom pridaním stearátu horečnatého a zlisovaním.

	mg/tableta
účinná zložka	500
hydroxypropalmetylcelulóza (Methocel K4M Premium)	112
laktóza B. P.	53
povidon B. P.	28
stearát horečnatý	7
celkom	700

Uvoľňovanie účinnej látky nastáva v priebehu 6 až 8 hodín a je ukončené po 12 hodinách.

##### Príklad 2

Prostriedok vo forme kapsúl

Prostriedok A

Prostriedok vo forme kapsúl sa vyrobí zmiešaním zložiek z prostriedku D uvedeného v príklade 1 a naplnením zmesi do dvojdielných tvrdých želatínových kapsúl. Prostriedok B (opísaný ďalej) sa vyrobí podobným spôsobom.

Prostriedok B

	mg/kapsula
účinná zložka	250
laktóza B. P.	143
natriumglykolát škrobu	25
stearát horečnatý	2
celkom	420

Prostriedok C

	mg/kapsula
účinná zložka	250
Macrogel 4000 B. P.	350
celkom	600

Kapsuly z prostriedku C sa vyrobia roztavením Macrogeľu 4000 B. P., dispergovaním účinnej zložky v tavenine a plnením taveniny do dvojdielných tvrdých želatínových kapsúl.

## Prostriedok D

	mg/kapsula
účinná zložka	250
lecitín	100
arašidový olej	100
celkom	450

Kapsuly z prostriedku D sa vyrobia dispergovaním účinnnej zložky v lecitíne a arašidovom oleji a plnením disperzie do mäkkých elastických želatínových kapsúl.

## Prostriedok E (Kapsuly s regulovaným uvoľňovaním)

Ďalej uvedený prostriedok tvorený kapsulami s regulovaným uvoľňovaním sa vyrobí vytlačovaním zložiek a), b) a c) s použitím extrudéra, potom feronizáciou extrudátu a vysušením. Vysušené granuly sa potom potiahnu membránou d) regulujúcou uvoľňovanie a plnia sa do dvojdielných tvrdých želatínových kapsúl.

	mg/kapsula
a) účinná zložka	250
b) mikrokryštalická celulóza	125
c) laktóza B. P.	125
d) etylcelulóza	13
celkom	513

## Príklad 3

Prostriedok na zavedenie injekcie

## Prostriedok A

	mg
účinná zložka	250
0,1 M roztok kyseliny chlorovodíkovej alebo	
0,1 M roztok hydroxidu sodného	
podľa potreby na úpravu hodnoty pH na 4,0 až 7,0	
sterilná voda podľa potreby do 10 ml	

Účinná látka sa rozpustí ako je najviac možné vo vode (s teplotou 35 až 40 °C) a hodnota pH sa upraví na 4,0 až 7,0 podľa potreby pridaním kyseliny chlorovodíkovej alebo hydroxidu sodného. Násada sa potom doplní na potrebný objem vodou, filtruje cez sterilný mikroporézny filter do sterilných sklenených fľaštičiek jantárového sfarbenia s objemom 10 ml (typu 1), uzatvorí sterilným uzáverom a opatrí záklopkou na fľaštičky.

## Prostriedok B

účinná látka	125 mg
sterilný fosfátový tlmivý roztok,	
neobsahujúci pyrogénne látky.	
s hodnotou pH 7 podľa potreby do 25 ml	

## Príklad 4

Intramuskulárna injekcia

účinná látka	200 mg
benzylalkohol	0,10 g
Glycofurol 75	1,45 g
voda na injekcie podľa potreby do 3,00 ml	

Účinná zložka sa rozpustí v glukofurole. Potom sa pridá benzylalkohol a rozpustí sa a ďalej sa pridá voda do 3 ml. Zmes sa potom filtruje cez sterilný porézny filter a u-

zatvorí sa do sterilných sklenených fľaštičiek jantárového sfarbenia s objemom 3 ml (typu 1).

## Príklad 5

Sirup

účinná látka	250 mg
roztok sorbitolu	1,50 g
glycerol	2,00 g
benzoát sodný	0,005 g
príchuť, Peach 17.42.3169	0.0125 ml
čistená voda podľa potreby do 5,00 ml	

Účinná zložka sa rozpustí v zmesi glycerolu a väčšej časti čistej vody. Potom sa k roztoku pridá vodný roztok benzoátu sodného, ďalej roztok sorbitolu a napokon príchuť. Objem sa upraví čistenou vodou a všetko sa dobre premieša.

## Príklad 6

Čapík

	mg/čapíková kapsula
účinná látka	250
tvrdý tuk, B. P. (Witepsol H15 -	1770
-Dynamit Nobel)	
celkom	2020

Jedna pätina Witepsolu H15 sa roztaví v panvici opatnenej parným plášťom pri maximálnej teplote 45 °C. Účinná zložka sa preoseje cez sito s veľkosťou otvorov 200 µm a pridá sa k roztavenej báze za miešania, pri použití Silversonovho miešadla s reznou hlavou, pričom miešanie pokračuje pokiaľ sa nezíska hladká disperzia. Zmes sa udržiava pri teplote 45 °C, k suspenzii sa pridá zvyšný Witepsol H15 a všetko sa mieša, aby sa získala homogénna zmes. Celá suspenzia sa nechá prejsť cez sito z nehrdzavejúcej ocele s veľkosťou otvorov 250 µm a za nepretržitého miešania sa nechá ochladiť na teplotu 40 °C. Pri teplote 38 °C až 40 °C sa 2,02 g zmesi plní do vhodných foriem s objemom 2 ml z plastickej hmoty. Čapíky sa nechajú vychladnúť na teplotu miestnosti.

## Príklad 7

Pesar

	mg/pesar
účinná látka	250
bezvodá dextróza	380
zemiakový škrob	363
stearát horečnatý	7
celkom	1000

Opísané zložky sa priamo zmiešajú a pesary sa pripravujú priamym zlisovaním výslednej zmesi.

## Príklad 8

Spôsob výroby 1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolan-5-yl]-5-fluórcytozínu

## Spôsob A

Vyrobí sa zmes (+/-)-cis- a (+/-)-trans-2-benzoyloxy-metyl-5- (N<sub>4</sub>-acetylcytosín-1-yl)-1,3-oxatiolánu a rozdelí sa na (+/-)-cis-a(+/-)-trans-izomér, ako je opísané v Európe-

skom patentovom spise č. 0 382 526. (+/-)-cis-Izomér sa fluóruje pôsobením trifluórmetylhyopfluoritu v fluórtrichlórmetáne a chloroforme pri teplote -78 °C podľa spôsobu, ktorý opísal Robins a kol. v Nucleic Acid Chemistry, časť 2, str. 895 až 900 (1978). N<sub>4</sub>-Acetylová a 2-benzoylová skupina sa odstráni pôsobením dimetylamínu v etanole a izoluje sa výsledná zlúčenina, (+/-)-cis-1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozín.

#### Spôsob B

Zmes (+/-) cis- a (+/-)-trans-2-benzoyloxymetyl-5-(uracil-1-yl)-1,3-oxatiolánu sa vyrobí, ako je opísané v Európskom patentovom spise č. 0 382 526. Po odstránení 2-hydroxyskupiny nasýteným metanolickým roztokom amoniaku sa izoméry oddelia na silikagéli s použitím zmesi etylacetátu a metanolu ako elučného činidla (Európsky patentový spis č. 0 382 526). (+/-)-cis-Izomér sa nechá reagovať s anhydridom kyseliny octovej v pyridíne za laboratórnej teploty na 2-acetát. Rozpúšťadlo sa odtráni za zníženého tlaku pri teplote nižšej ako 30 °C. 2-Acetát sa potom rozpustí v chloroforme a premyje vodným roztokom hydrogénuhlíčitánu. Oddelená organická vrstva sa vysuší a chloroform sa odparí za zníženého tlaku. (+/-)-cis-2-Acetyloxymetyl-5-(uracil-1-yl)-1,3-oxatiolán sa fluóruje ako je opísané (spôsob A) spôsobom, ktorý opísal Robins a kol. Konverzia 5-fluóruracilovej bázy na 5-fluórcytozínovú bázu sa uskutoční tým, že sa pripraví 4-(1,2,4-triazol-1-yl)ový derivát podľa spôsobu, ktorý uviedol C. B. Reese v J. Chem. Soc., Perkins I, 1171 (1984) a W. L. Sung v Nucleic Acids Res., 9, 6139 (1981) s použitím 1,2,4-triazolu a 2 ekvivalentov 4-chlórfenyldichlórfosfátu v suchom pyridíne pri laboratórnej teplote. Po tejto konverzii sa uskutoční reakcia s metanolom vopred nasýteným amoniakom pri teplote 0 °C a 2-acetát sa hydrolyzuje, čím sa získa (+/-)-cis-1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozín.

#### Protivírusový účinok

Kombinácie podľa tohto vynálezu sa testujú na účinok proti HIV pri teste na MT4 bunkách infikovaných HIV, ako opísal D. R. Averett v J. Virol. Methods 23, 263-276 (1989). Bunky sa vystavia pôsobeniu HIV počas jednej hodiny pred pridaním protivírusovo účinnej zložky alebo zložiek. Zložky sa testujú pri 2,5-násobnom sériovom riedení. Po piatich dňoch inkubácie pri teplote 37 °C sa stanoví počet buniek. Vypočíta sa inhibícia HIV indukovaná cytopatickým účinkom a synergizmus sa stanoví tým, že sa do grafu vynesú frakčné koncentrácie inhibítora (FIC), ako opísal Elion, Singer a Hitchings v J. Biol. Chem. 208, 477 (1954).

Frakčné koncentrácie inhibítora (FIC) zidovudínu a cis-1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozínu sa vypočítajú podľa metódy Eliona a kol., citované (pozri tabuľka 1).

Tieto hodnoty sa môžu vyniesť do grafu, z ktorého sa dá zistiť, že kombinácie cis-1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozínu a zidovudínu pôsobia silne synergicky.

#### Tabuľka 1

Výpočet frakčnej koncentrácie inhibítora (FIC)  
70 % inhibície

Zidovudín (μM)	Zlúčenina 1* (μM)	FIC zidovudínu	FIC zlúčeniny 1
0,004	2,5	0,018	0,48
0,01	2,0	0,045	0,38
0,0256	1,6	0,12	0,31
0,06	1,4	0,27	0,26
0,22	-		
-	5,2		

\* Zlúčeninou 1 je cis-1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozín

#### PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutická kombinácia na použitie pri ošetrovaní vírusových infekcií, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje zložky

a) 1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozín alebo jeho fyziologicky funkčný derivát a

b) 3'-azido-3'-deoxytymidín alebo jeho fyziologický funkčný derivát,

pričom zložky a) a b) kombinácie sa používajú v molárnom pomere 600 : 1 až 1 : 1 zložky a) ku zložke b).

2. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že zložkou a) je 1-[2-(hydroxymetyl)-1,3-oxatiazolán-5-yl]-5-fluórcytozín a zložkou b) je 3'-azido-3'-deoxytymidín.

3. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 1, **v y z n a ě u j ú c a s a t ý m**, že zložky sa používajú v molárnom pomere v rozmedzí od 250 : 1 do 10 : 1 zložky a) ku zložke b).

4. Farmaceutická kombinácia podľa niektorého z predchádzajúcich nárokov na použitie v humánnej terapii.

5. Farmaceutická kombinácia podľa nároku 4 na použitie pri ošetrovaní alebo profylaxii infekcií spôsobených vírusom ľudskej imunitnej nedostatočnosti.

6. Farmaceutický prostriedok na liečenie vírusových infekcií, **v y z n a ě u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje farmaceutickú kombináciu podľa niektorého z nárokov 1 až 3 spolu s aspoň jednou farmaceuticky prijateľnou alebo pomocnou látkou, alebo farmaceutickým nosičom.

**Koniec dokumentu**