

(19)



(10) **LT IP863 A**

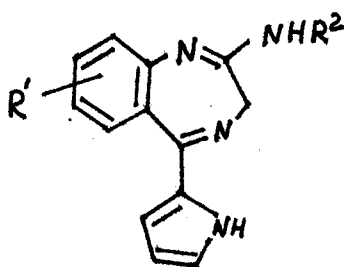
(12) **PARAIŠKOS APRAŠYMAS**

- (21) Paraiškos numeris: **IP863** (51) Int. Cl. (2006): **A61K 31/55**
A61K 45/00
A61P 31/00
C07D 243/00
C07D 403/00
- (22) Paraiškos padavimo data: **1993 08 16**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 03 27**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: —
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: —
- (30) Prioritetas: **539500, 1990 06 18, US**
4895715, 1991 06 17, SU
- (71) Pareiškėjas:
F. Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, CH-4002 Basle, CH
- (72) Išradėjas:
Anne Roberte BELLEMIN, US
James Valentine EARLEY, US
Ming Chu HSU, US
Steve Yik Kai TAM, US
- (74) Patentinis patikėtinis/atstovas:
Liudmila GERASIMOVICH, IĮ „Liudmila Gerasimovič, Patentinis patikėtinis“,
Vingrių g. 13-42, LT-01141 Vilnius, LT

- (54) Pavadinimas:
Aminobenzodiazepinai, jų gavimo būdas ir pritaikymas virusinių susirgimų
gydymui ir profilaktikai
- (57) Referatas:
—

AMINO BENZODIAZEPINAI, JŲ GAVIMO BŪDAS IR PRITAIKYMAS
VIRUSINIŲ SUSIRGIMŲ GYDYMUI IR PROFILAKTIKAI

Šis išradimas skirtas aminobenzodiazepinams, kurių bendra formulė



kur R^1 - H, NO_2 , halogenas, CF_3 , žemesnysis alkilas, OH, alkoksi grupė arba CN, o R^2 - H arba CH_3 , bei jų farmaciškai priimtinioms druskoms.

Šio išradimo objektu yra tiek patys aukščiau minėti junginiai, tiek ir jų panaudojimas kaip terapiškai aktyvių preparatų, daugiausia virusinių, tame tarpe ir retrovirusinių infekcijų, tokių kaip HIV 1 ir/arba HIV 2, gydymui ir profilaktikai, arba ląstelių apsaugai nuo tokių infekcijų; be to, šių junginių bei vaistinių preparatų, į kurių sudėtį įeina vienas iš tokių junginių ir, gal būt, kitas antivirusinis agentas - atvirkštinės transkriptazės inhibitorius, toksai kaip, pavyzdžiui, ddc, AZT, HIV-proteazės inhibitorius, α -, β - ir/arba γ -interferonas, interleikinas - 2 ir/arba GM-CSF, gavimo būdas bei šių junginių panaudojimas vaistinių preparatų - skirtų pirmiausia virusinių, tame tarpe ir retrovirusinių, infekcijų, tokių kaip, pavyzdžiui, HIV 1 ir/arba HIV 2 gydymui ir profilaktikai, arba ląstelių apsaugai nuo šių infekcijų - gavimui.

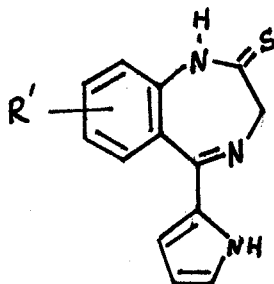
Čia panaudotą terminą "žemesnysis" reikia suprasti kaip linijinių arba šakotų angliavandenilių grandines, turinčias iki 7 anglies atomų, kaip, pavyzdžiui, metilas, etilas, propilas ir izopropilas.

Farmaciškai priimtiniomis druskomis gali būti organinių rūgščių, pavyzdžiui, pieno rūgšties, acto rūgšties, obuolių rūgšties arba p-toluolsulfoninės rūgšties druskos; arba mineralinių rūgščių, tokių kaip, pavyzdžiui, druskos arba sieros rūgšties druskos.

Aukščiau minėti junginiai gali egzistuoti stereoizomerinėje arba tautomerinėje formoje, o taip pat ir būti nagrinėjami šio išradimo rėmuose.

Geriausi šio išradimo junginiai yra tokie, kur R^1 - Cl, pavyzdžiui, 7-chlor-N-metil-5-(1H-pirol-2-il)-3H-1,4-benzodiazepin-2-aminas.

Junginiai, kurių bendra formulė I, gali būti gaunami reaguojant benzodiazepintionui, kurio bendra formulė II



kur R^1 reikšmė tokia, kaip nurodyta aukščiau, arba atitinkamam jo amidui, kur vietoj S yra O, su junginiu, kurio formulė R^2-NH_2 . Šią reakciją galima įvykdyti įprastu būdu, pavyzdžiui: benzodiazepintiono reakcija su amoniaku tetrahidrofurane arba metanolyje $-78^\circ C$ temperatūroje, arba atitinkamo amido reakcija su aminu R^2-NH_2 inertiniame tirpiklyje, pavyzdžiui, tetrahidrofursile, toluole arba dioksane, esant Liujiso rūgščiai, pavyzdžiui, $TiCl_4$ arba $SnCl_4$. Benzodiazepintionai II gali būti gaunami reaguojant atitinkamam amidui su fosforo pentasulfidu arba su 2,4-bis/4-metoksifenil/-1,3-ditio-2,4-difosfetan-2,4-disulfidu /Laveseno reagentas/, pavyzdžiui, THF, toluole, piridine arba dioksane, dažniausiai $50-100^\circ C$ temperatūroje.

Junginiai I ir jų druskos pasižymi naudingu antivirusiniu, tame tarpe ir anti-retrovirusiniu aktyvumu, ypač nukreiptu prieš HIV virusą, dalyvaujanti vystantis AIDS ir susijusi su ligomis, tokiomis kaip, pavyzdžiui, ARC (AIDS giminingas kompleksas). Šie junginiai taip pat inhibuoja HIV replikaciją, inhibuojant tokias svarbias virusines HIV funkcijas, kaip TAT (transaktyvuojantis transkripcinis) aktyvumas.

Junginiai I buvo testuojami, kaip jie inhibuoja HIV-citopatetinį efektą; ląstelinių asocijuotų virusinių antigenų sumažėjimas bandymo metu vyko taip:

Aukšto titro virusiniai štamai (HIV-1 NIT štamai) buvo išauginti CD_4 + CRIO ląstelėse RMPI-1640 terpėje (Cibco laboratorija), pridedant 10 % embrioninio veršiukų serumo ir 0,1 mg/ml gentamicino. Gauta terpė buvo filtruojama, o virusiniai izoliatai 100 kartų koncentruojami ir saugomi - 80°C temperatūroje. CD_4 + CEM ląstelės, išaugintos toje pačioje terpėje, buvo inkubuojamos 60 minučių 37°C temperatūroje su praskiestu virusiniu štamu, esant infekcijų dauginimuisi (MOI) = 1. Ląstelės buvo plaunamos fiziologiniu tirpalu, į kurį buvo pridėta fosfatinio buferio, ir resuspenduojamos į terpę (2×10^5 ląstelių/ml). Buvo pridedami įvairūs kiekiai testuojamų junginių, ištirpintų DMSO. Praėjus po infekcijos keturioms dienoms, žydrojo tripano pagalba buvo suskaičiuotos gyvos ląstelės (Proc. Natl. Acad. Sci., 83, 1986, 1911). Tuo pat metu ląstelių dalintojus fiksavo acetonu ir nudažė sergančiojo AIDS antikūniais, po to antrą kartą nudažė fluorescentiniu - konjuguotu goat nežmogiškos kilmės IgG (Cappe L). Ląstelės, nudažytos fluorescentiniu antikūniu, buvo skaičiuojamos, panaudojant fluorescentinį mikroskopą, o rezultatai išreiškiami procentais nuo bendro suskaičiuotų ląstelių skaičiaus (J. Med. Viral., 19, 1986, 325).

Rezultatai, išreikšti ID_{50} (M), t.y. eksperimentinio junginio koncentracija, kuri sumažina pozityvios imunofluorescencijos ląstelių skaičių iki 50 %; kiekis - 0,5 vienas mikromoliui (μM) pavyzdžio 1 atveju (junginys A) ir 0,5 vienas mikromoliui (μM) pavyzdžio 2 atveju (junginys B).

Citotoksiniam testavimui, CEM ląstelės buvo veikiamos atitinkamų koncentracijų junginiu, kurio bendra formulė I, o junginio toksiškumas buvo išmatuotas gyvų ląstelių kiekiu.

Junginio A anti-HIV aktyvumą parodo 1 ir 2 pav. 1 Pav. parodo CEM-ląstelių, infekuotų HIV-1 ir apdorotų junginiu A, atsparumo normą. 1 Pav. taip pat parodo, kad ląstelių apdorojimas didėjančiu junginio A kiekiu sumažina, procentiniu atžvilgiu, skaičių tų ląstelių, kurios vėliau nusidažo fluorescenciškai-teigiamai HIV-antikūniais. 2 Pav. pateikiamas anti-HIV aktyvumo, išmatuoto išlikusių ląstelių skaičiumi, p24 antigeno, junginio A su AZT ir ddC virusinės RNR palyginimas. Junginiai A ir B taip pat buvo testuojami, siekiant nustatyti jų anti-HIV ir TAT aktyvumą eksperimente, kurį sudarė šie etapai:

(a) išskirtos šsrminės fosfatazės (SeAP) geno ir virusinio transaktyvatoriaus TAT geno ekspresija, LTP kontroliuojant HIV promotorių, reaguojanti į TAT poveikį, transaktyvuojanti HIV;

(b) išaugintų ląstelių mammatian transfektavimas plazmidais, kurie turi genų konstrukcijas, nurodytas aukščiau punkte (a), ir yra transaktyvuojančio faktoriaus TAT ir SeAP ląstelinės gamybos priežastimi;

(c) agento pridėjimas į čia testuojamus junginius A ir B; bei pagaminto SeAP kiekio nustatymas, matuojant encimatinį SeAP aktyvumą, kurio pagalba SeAP gamybos inhibicija koreliuojasi su anti-TAT inhibicijos aktyvumu. SeAP inhibicija šiame eksperimente teigiamai koreliuojasi su anti-TAT aktyvumu. Pačiu didžiausiu agento sugebėjimu inhibuoti SeAP yra jo anti-TAT aktyvumas.

Atsižvelgiant į rezultatus, kurie pateikiami toliau, anti-HIV eksperimentas buvo atliekamas taip:

Praėjus po transfekcijos 24 valandoms, eksperimentinio junginio, kurio bendra formulė I, 1, 10, 25 ir 50 μ M pridėjo į CO ląstelių kultūrinę terpę, transfekuotą dviem plazmidėmis; viena, turinti gen-korespondentą, kuris koduoja SeAP, esant HIV-LTP kontrolei, ir kita, turinti gen-HIV-TAT, taip pat esant HIV-LTP kontrolei. Šarminis-fosfatazinis terpės aktyvumas buvo analizuojamas praėjus 48 valandoms po testuojamo junginio pridėjimo kolorimetrinės analizės pagalba, substratu naudojant p-nitrofenilfosfatą. Anti-TAT aktyvumas buvo matuojamas SeAP genų ekspresijos procentine inhibicija, esant HIV-LTP kontrolei, lyginant su SeAP geno procentine inhibicija, esant RSV-LTP kontrolei, kurie nereaguoja į TAT. Inhibicija, didesnė kaip 60 %, išmatavo kaip kiekvieno eksperimentinio junginio A ir B trijų nepriklausomų analizių vidurkį.

Šie rezultatai rodo, kad junginiai A ir B buvo specifiniais genų ekspresijos, reguliuojamos HIV-TAT, inhibitoriais, be nespecifinių citotoksinių efektų.

Junginių A ir B, kaip TAT inhibitorių, specifiškumą demonstruoja lygiagrečiai atliekamas eksperimentas, kuriame SeAP ir genų ekspresiją kontroliuoja virusas (RSV)-LTP, kuris nereaguoja į TAT. Tokiu būdu, šis eksperimentas atmeta galimybę, kad junginiai A ir B yra bet kurie baziniai agentai arba kad jie inhibuoja SeAP aktyvumą.

Eksperimentinių junginių anti-HIV-TAT aktyvumas buvo nustatomas matuojant šarminės fosfatazės kiekį ląstelinių kultūrų viršnuosėdinėje terpėje, kur SeAP-genų ekspresiją kontroliavo HIV-LTP promotorius. Eksperimentinių junginių specifiniai inhibicijos aktyvumai buvo apskaičiuoti pagal formulę

$$100/(1 - A/B) - (1 - C/D)/$$

kur A ir B - šarminės fosfatazės aktyvumai, kurie seka iš HIV-LTP/SeAP, esant ir nesant, atitinkamai, eksperimentiniam junginiui, o C ir D - šarminės fosfatazės aktyvumai, kurie seka iš RSV-LTP/SeAP, esant ir nesant, atitinkamai, eksperimentiniam junginiui. Koncentracijos eksperimento metu svyravo intervale 1-50 μ M. Pateikti rezultatai buvo mažiausiai trijų eksperimentų vidurkis. Eksperimentinis junginys buvo pridedamas praėjus 24 valandoms, ląstelės buvo transfektuojamos plazmidėmis, jau esant SeAP specifinei mRNR ir proteinui, ir proteinas buvo labai stabilus. Todėl eksperimento metu negalima buvo stebėti 100 % inhibicijos. 3 PAV. pateikti eksperimentų rezultatai junginio A atveju.

Buvo tiriamas taip pat ir junginio A anti-HIV-TAT aktyvumas, panaudojant ląstelines linijas, kas iš esmės ekspresuoja SeAP-geną, esant HIV-LTP kontrolei. Ląstelių linijos 193C, 191F ir 199F buvo gautos iš CHO ląstelių (ląstelinė linija paimta iš kinietiško žiurkėno kiaušidės). Kiekviena linija yra kilmės (клеточного происхождения), jai būdingas HIV-LTP/SeAP ir HIV-LTP/TAT nuoseklumas, integruotas į ląstelės chromosomą. Praėjus dienai, ląstelės planširavosi (susiliejinimas maždaug 30 %), į kultūrinę terpę buvo pridedama reikiamos koncentracijos junginio A, ištirpinto DMSO (koncentracija 0,05 %). Ląstelės buvo plaušamos ir sekančią dieną papildomai buvo pridedama junginio A. SeAP aktyvumas buvo analizuojamas praėjus dviems dienoms po eksperimentinio junginio antro pridėjimo. Citotoksiško matavimo rezultatai, pateikti 4 pav., rodo, kad junginys A stipriai inhibuoja SeAP ekspresiją, esant HIV-LTP promotoriaus (nustatytas pagal aukštesnės eilės linijas) kontrolei, ląstelėms nepastebimas joks citotoksiškas efektas (žemesnės eilės pridėtinės linijos)

Kalbant apie HIV infekuotus ligonius ir ligonius, kuriems pasireiškia arba nepasireiškia HIV simptomai, tai efektyvus priešvirusinio junginio, kurio bendra formulė I, arba jo druskos kiekis svyruoja maždaug nuo 0,1 iki 10 mg/kg, geriau maždaug nuo 0,3 iki 5 mg/kg ir geriausia nuo maždaug 1 iki 3 mg/kg kūno svorio per dieną. Dozavimas gali būti parenteralinis arba peroralinis, viena arba keliomis dozėmis skirtingais intervalais kasdien, geriausia peroraliniu būdu vieną kartą per dieną. Junginiai taip pat gali būti naudojami ir su kitais antivirusiniais ir/arba biologiškai aktyviais modifikatoriais. Pavyzdžiui, jie gali būti naudojami su žinomos RT/reversinės transkriptazės inhibitoriais, tokiais kaip, pavyzdžiui, ddC, AZT, ddI arba su kitais inhibitoriais, kurių veikimas nukreiptas prieš kitus HIV proteinus, tokius kaip, pavyzdžiui, proteazė, be to, su biologiniais modifikatoriais, tokiais kaip, pavyzdžiui, α , β ir/arba γ -interferonas, interleikinas-2 ir/arba GM-CSF. ddC-Atveju, intervalas maždaug 0,005 - 0,25 mg/kg kūno svorio daugeliui ligonių yra virusostatinis. Preliminarinės dozavimo ribos, vartojant oraliu būdu, buvo kiek praplėstos, pavyzdžiui, 0,001-0,25 mg/kg, duomenys esant vienai arba kelioms dozėms, intervalai 2, 4, 6, 8 arba 12 valandų. Pirmenybė teikiama 0,01 mg/kg kūno svorio, duomenys kas 8 valandos. Kombinuotos terapijos atveju, kiti anti-HIV junginiai gali būti naudojami tuo pat metu, kaip ir junginiai, aprašyti šiame išradime, arba jų dozavimas gali būti keičiamas pagal pageidavimą. Mišinyje taip pat gali būti kombinuojamos ir dvi (arba trys) vaistinės medžiagos. Kiekvienos vaistinės medžiagos dozės gali būti mažesnės, vartojant jas mišinyje, negu kad vartojant jas kaip atskiras priemones.

Šiame išradime aprašytus junginius galima vartoti vien tik

tirpale. Tačiau aktyvius ingredientus daugiausia naudoja farmacinuose mišiniuose arba kombinacijose. Šių mišinių sudėtyje yra bent vienas aktyvus ingredientas, kuris visada maišomas su vienu arba keliais farmaciškai priimtinais nešėjais bei užpildais; tokių mišinių sudėtyje taip pat gali būti ir kitų terapinių priemonių, tokių kaip, pavyzdžiui, proteazės inhibitorius. Šių nešėjų sudėtyje yra ingredientai, tinkami oraliniam, rektaliniam, nosies, vietiniam, vidiniam burnos, po liežuvio, vaginaliniam arba parenteraliniam (įskaitant poodinį, į raumenis, į veną ir į odą) panaudojimui.

Kombinacijų pavyzdžiais, atitinkančiais išradimą, buvo aktyvaus (ių) ingrediento (ų) tirpalai, pavyzdžiui, vandenyje arba fiziologiniame tirpale; kapsulės, pavyzdžiui, minkštos želatino kapsulės; oblatės arba tabletės, kurių sudėtyje yra iš anksto nustatytas aktyvaus ingrediento kiekis, pavyzdžiui, granulių pavidale; tirpalai arba suspensijos vandeniniame skystyje arba vandens-aliejaus emulsijoje arba aliejaus-vandens skystoje emulsijoje. Į tablečių sudėtį gali įeiti vienas arba keli užpildai, tokie kaip laktozė, mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis silicio anhidridas, natrio stearatas, stearino rūgštis ir kiti, dažai ir farmakologiškai priimtini nešėjai. Tinkami vietiniam naudojimui vaistiniai preparatai - tai tabletės, į kurių sudėtį įeina aktyvus ingredientas ir priedai, paprastai sacharozė ir arabiški sakai arba tragakantas; pastilės, į kurių sudėtį įeina aktyvus ingredientas inertiniu pagrindu, tokiu kaip, pavyzdžiui, želatinas ir glicerinas, arba sacharozė ir gumiarabikas; skysčiai burnai skalauti, į kurių sudėtį įeina aktyvus komponentas tinkamo skysto nešėjo pavidalu. Vaistinių priemonių mišiniais, skirtais rek-

taliniam naudojimui, gali būti žvakutės su tinkamu pagrindu, į kurio sudėtį įeina kokoso aliejus arba salicilatas. Vaistinių preparatų mišiniai, tinkami vaginaliniam naudojimui, gali būti gimdos žiedai, tamponai, kremai, žele, pastos, putos arba aerozoliai. Vaistinių preparatų mišiniai, tinkami parenteraliniam naudojimui, yra vandeniniai ir nevandeniniai, izotoniškai sterilūs injekciniai tirpalai, į kurių sudėtį gali įeiti antioksidantai, buferiai, bakteriostatai ir kietos medžiagos, kurios izotoniškai aprūpina vaistinę formą tariamo recipientų krauju; vandinės ir nevandinės sterilios suspensijos, į kurių sudėtį gali įeiti suspenduojamos bei tirštėjančios medžiagos. Vaistinės formos gali būti pateiktos hermetiniuose įpakavimuose, skirtuose vienam arba keliems paėmimams, pavyzdžiui, ampulėse arba buteliukuose, ir gali būti laikomos liofilizuotame būvyje, kai betarpiškai prieš panaudojimą tereikia tik pridėti sterilaus skysto nešėjo, pavyzdžiui, vandens injekcijoms. Paruošti skubiam panaudojimui tirpalai ir suspensijos gali būti gaunami iš granulių bei aukščiau aprašytų tablečių sterilių miltelių.

1 Pavyzdys

Tirpalas, paruoštas iš 0,5 g 7-chlor-1,3-dihidro-5-(1H-pirrol-2-il)-1,4-benzodiazepin-2-ono ir 25 ml THF, atšaldomas ledo/acetono vonioje. Į šį tirpalą buvo leidžiamas metilaminas. Po to, į gautą tirpalą maišant sulašina 0,29 ml $TiCl_4$, o praėjus 5 valandoms, kambario temperatūroje papildomai sulašina 0,2 ml $TiCl_4$. Po 18 valandų prideda mažą gabalėlį ledo, mišinį nufiltruoja, praplauna THF ir koncentruoja. Kristalina iš CH_2Cl_2 /metanolio ir perkristalina iš etanolio, gauna 0,25 g (40 %) 7-chlor-

-N-metil-5-(1H-pirol-2-il)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amino, lydimosi temperatūra 251°C.

2 Pavyzdys

a) Į tirpalą, paruoštą iš 10 g 7-chlor-1,3-dihidro-5-(1H-pirol-2-il)-1,4-benzodiazepin-2-ono ir 400 ml THF, maišant prideda 10 g P_4S_{10} ir veikia gautą mišinį ultragarsu 40°C temperatūroje. Po 2,5 valandos į mišinį papildomai prideda 10 g P_4S_{10} . Reakcija buvo vykdoma 2 valandas. Po to mišinį atšaldė iki aplinkos temperatūros ir filtravo. Praplovus kietą produktą CH_2Cl_2 , iš kombinuoto filtrato vakuume pašalino 80 % tirpiklio. Likęs tirpalas buvo šarminamas iki laisvos bazės, veikiant sočiu natrio bikarbonato tirpalu. Iškritusias produkto nuosėdas filtravo. Filtratą ekstrahavo CH_2Cl_2 ir koncentravo vakuume. Kietą medžiagą kristalino iš THF/petrolinio eterio. Gauta 9,9 g (94 % išeiga) 7-chlor-1,3-dihidro-5-(1H-pirol-2-il)-1,4-benzodiazepin-2-tiono, lydimosi temperatūra 258-260°C.

b) Į tirpalą, paruoštą iš 0,5 g produkto a), 5 ml THF ir 200 ml metanolio - 78°C temperatūroje leido amoniaką. Po to mišinys buvo šildomas iki kambario temperatūros ir maišomas 12 valandų. Išgarinus tirpiklį, gauta kietą medžiagą - 7-chlor-5-(1H-pirol-2-il)-3H-1,4-benzodiazepin-2-aminas, išeiga 40 %, lydimosi temperatūra 177-179°C.

Toliau pateikiamos galeninės kompozicijos, kurias galima paruošti įprastu būdu, į kurių sudėtį kaip aktyvūs ingredientai įeina šiame išradime aprašyti junginys I arba jo druska:

tabletės sudėtis:

komponentai: -----	mg tabletėje -----
aktyvus komponentas	20 mg
laktozė	180 mg
gelio tipo krakmolos	15 mg

skystas mišinys oraliniam vartojimui:

komponentai: -----	mg mišinyje -----
aktyvus komponentas	20,0 mg
metilparabenas	20,0 mg
sacharozė	pagal poreikį
citratinis buferis	pagal poreikį
distiliuotas vanduo	5,0 ml
aromatinė medžiaga	pagal poreikį

tabletės sudėtis:

komponentai: -----	mg tabletėje -----
aktyvus komponentas	20 mg
krakmolos	40 mg
avicelas	80 mg
magnio stearatas	2 mg
laktozė	274 mg

	416 mg

Minkštos želatino kapsulės sudėtis:

komponentai:

mg kapsulėje

aktyvus komponentas

20 mg

etoksilintos riebiosios rūgštys

500 mg

PEG-4000

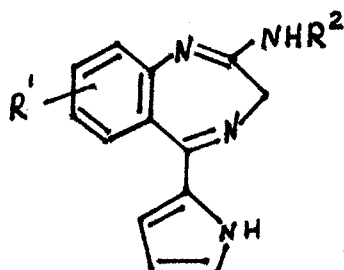
100 mg

augaliniai aliejai

pagal poreikį iki 1,0
miligramo

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Aminobenzodiazepinai, kurių bendra formulė



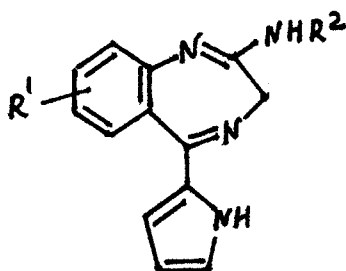
I

kur R^1 - vandenilis, NO_2 , halogenas, CF_3 , žemesnysis alkilas, OH, žemesnysis alkoksi arba CN;

R^2 - vandenilis arba CH_3 ;

bei jų farmaciškai priimtinos druskos, pasižyminčios antivirusiniu aktyvumu.

2. Aminobenzodiazepinų, kurių bendra formulė I

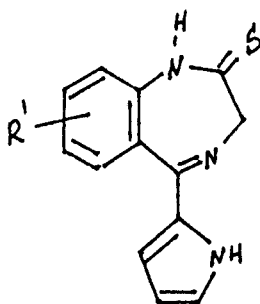


I

kur R^1 - vandenilis, NO_2 , halogenas, CF_3 , žemesnysis alkilas, OH, žemesnysis alkoksi arba CN;

R^2 - vandenilis arba CH_3 ;

bei jų farmaciškai priimtinių druskų gavimo būdas, b e s i s k i -
riantis tuo, kad benzodiazepinas, kurio bendra formulė II



II

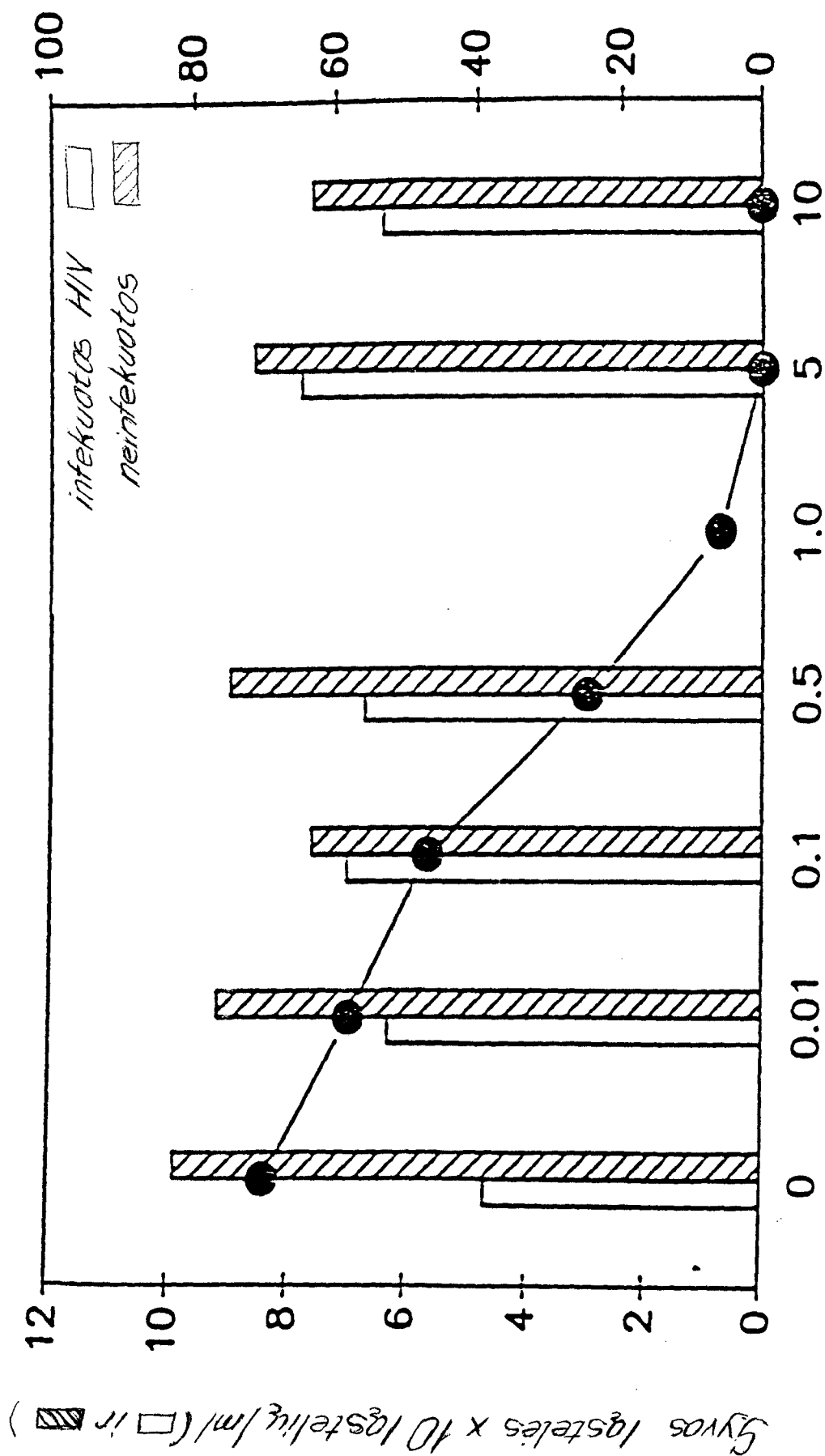
arba jo atitinkamas amidas, kur vietoje S yra O, veikiamas junginiu, kurio bendra formulė R^2-NH_2 .

3. Vaistinis preparatas, ypač tinkamas virusinių infekcijų, tame tarpe ir retrovirusinių infekcijų, tokių kaip, pavyzdžiui, HIV I ir/arba HIV 2, gydymui ir profilaktikai, arba ląstelių apsaugai nuo tokių infekcijų, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jo sudėtyje yra junginys, kurio bendra formulė I, arba druskos, pagal I, 2 ir 3 punktus, ir, gal būt, kitas antivirusinis agentas, pavyzdžiui, ddC, AZT, HIV-proteazės inhibitorius, α, β ir/arba γ -interferonas, interleukinas-2 ir/arba GM-CSF, galėtinėje formoje.

4. Junginio pagal I punktą panaudojimas virusinių infekcijų, tame tarpe ir retrovirusinių infekcijų, tokių kaip HIV I ir/arba HIV 2, gydymui ir profilaktikai, arba ląstelių apsaugai nuo tokių infekcijų.

1 Pav.

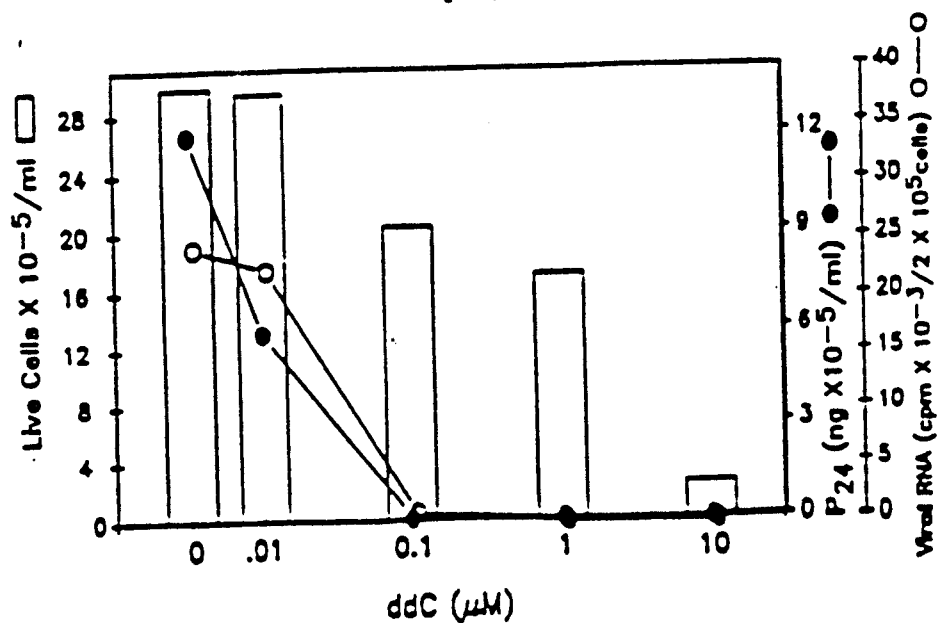
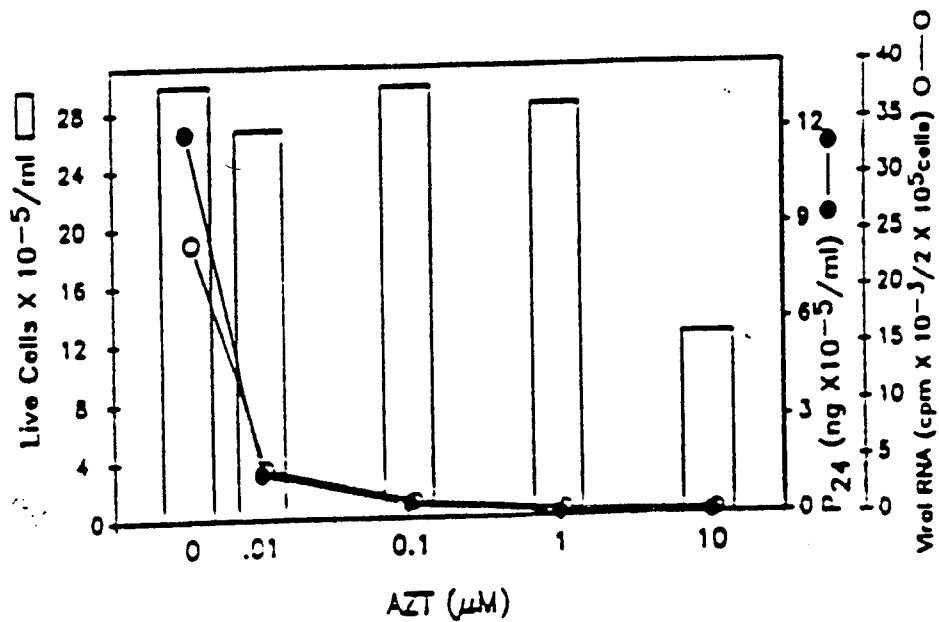
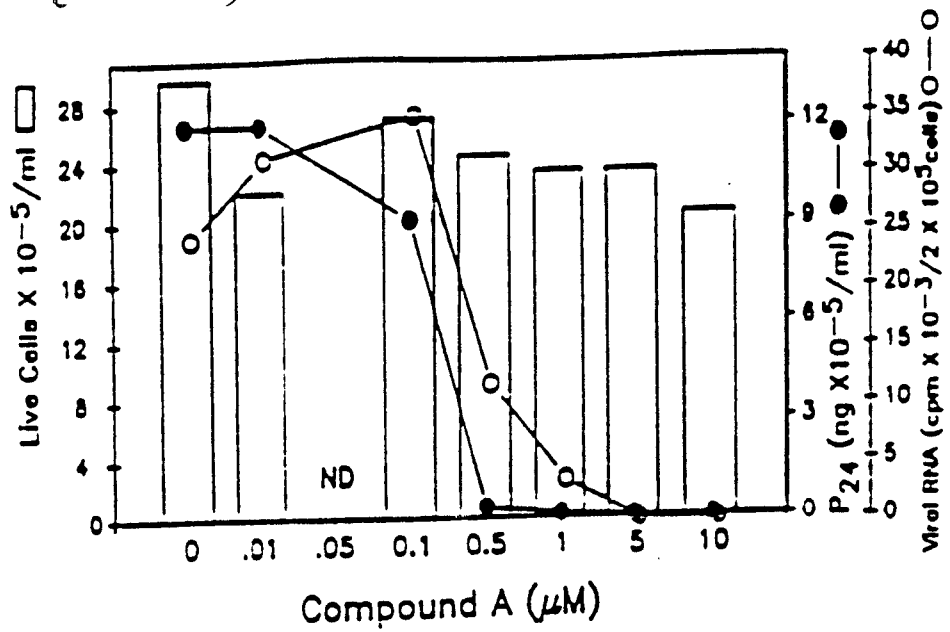
Junginio A anti-HIV aktyvumas CEM ląstelėse,
infekuotose HIV1.



Junginio A (μM)

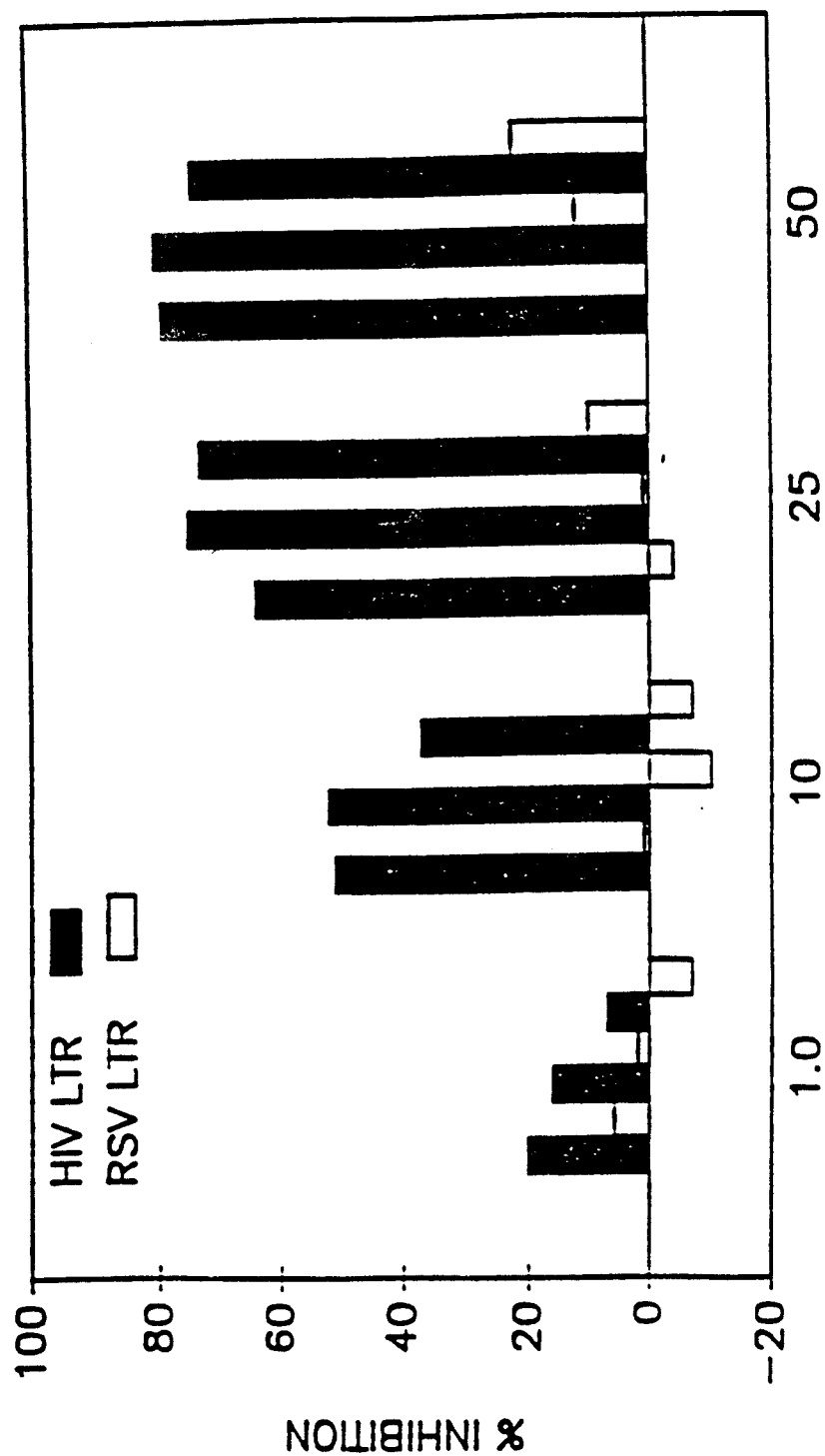
2 Pav.

Junginio A anti-HIV aktyvumas CEM
ląstelėse, infekuotose HIV1.



3 Pav.

Junginio A anti-TAT aktyvumas, nustatytas transfekcija – pagrindiniu tyrimu.



Compound A (μM)

4 Pav.

Junginio A anti-TAT aktyvumas, nustatytas pagrindinėmis ląstelių linijomis

