

(19)



(10) LT 3028 B

(12) PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: 3028

(51) Int.Cl.⁵: C07D 243/06,
A61K 31/395

(21) Paraiškos numeris: IP657

(22) Paraiškos padavimo data: 1993 06 15

(41) Paraiškos paskelbimo data: 1994 05 15

(45) Patento paskelbimo data: 1994 08 25

(31,32,33) Prioritetas: 07/899190, 1992 06 16, US

(72) Išradėjas: Ming-Chu Hsu, US Donna Mary Hury, US Steve Yik-Kai Tam, US

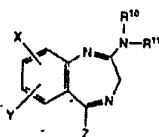
(73) Patento savininkas: F.Hoffmann-La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, 4002 Basel, CH

(74) Patentinis patikėtinis: Liudmila Gerasimovič, 9, Basanavičiaus 16/5-41, 2009 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas: Benzodiazepinai

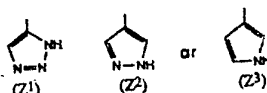
(57) Referatas:

Benzodiazepinai, kurių formulė



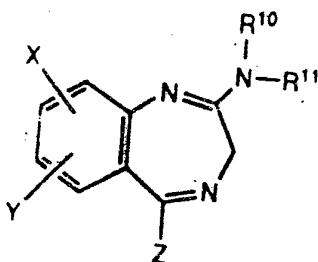
I

kurioje X ir Y gali būti H, halogenas ar žemesnysis alkilas; R¹⁰ ir R¹¹ gali būti H, arba vienas iš jų gali būti H, o kitas - metilas, arba R¹⁰ ir R¹¹ yra -(CH₂)_n-, kur n = 4 ar 5;
Z yra žiedas, atrinktas iš grupės, susidedančios iš:



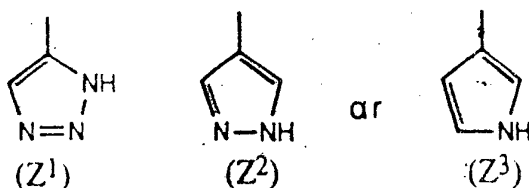
Minėtame Z žiede vienas ar daugiau anglies atomų gali būti pakeisti F, Cl ar žemesniu alkilu, taip pat jų farmacijoje naudojamų rūgščių druskos, karbamatai, karbamidai ar amidai, kurie gali būti naudojami kaip terapiškai veiklios medžiagos, ypač, kaip antivirusinės medžiagos skirtos AIDS ir AIDS giminingų ligų gydymui bei profilaktikai.

Šis išradimas aprašo naujus junginius, kurių formulė



Šioje formulėje X ir Y gali būti H, halogeno ar žemesnysis alkilas; R^{10} ir R^{11} gali būti H arba vienas iš jų gali būti H, o kitas - metilas, arba R^{10} , ir R^{11} yra $-(CH_2)_n-$, kur $n=4$ ar 5;

Z yra žiedas, atrinktas iš grupės, susidedančios iš:



Minėtame Z žiede vienas ar daugiau anglies atomų gali būti pakeisti F, Cl ar žemesniuoju alkilu; taip pat jų farmacijoje naudojamas druskas, karbamatus, šlapalus ar amidus.

Šio išradimo objektas yra aukščiau minėti junginiai kaip aktyvios terapinės medžiagos, skirtos virusinių, ir ypač retrovirusinių infekcijų, tokių kaip ŽIV 1 ir ŽIV 2 gydymui bei profilaktikai, o taip pat ląstelių apsaugai nuo šių infekcijų;

šių junginių ir vaistų, sudarytų iš šių junginių ir, nors nebūtinai, kitos antivirusinės medžiagos, pvz., tokios, kaip atvirkštinės transkriptazės inhibitoriaus (ddC, AZT ar ddI, TIBO vadiniai, tricikliniai diazepinai, ŽIV-proteazės inhibitorius, alfa-, beta-ir/ar gamainterferonas, interleukinas-2 ir/ar GM-CSF)

gamybos procesas;

o taip pat šių junginių panaudojimas vaistų, skirtų virusinių, ir ypač, retrovirusinių infekcijų, tokių kaip ŽIV 1 ir/ar ŽIV 2 gydymui bei profilaktikai ir ląstelių apsaugai nuo šių infekcijų, gamybai.

Visos tautomerinės ir stereoizomerinės junginių (formulė I) formos irgi yra šio išradimo dalys.

10

Farmacijoje naudojamų rūgščių druskos gali būti farmacijoje naudojamų mineralinių rūgščių, tokių kaip druskos ar sieros rūgštis, druskos. Farmacijoje naudojamus amidus galima gauti neutralizuojant išrastus junginius organinėmis rūgštimis (pieno, acto, obuolių ar p-toluolsulfonrūgštis). Farmacijoje naudojamus karbamatus galima gauti junginius, aprašomus formule I, paveikus stechiometrinės reakcijos tarp fosgeno ir alifatinio ar aromatinio alkoholio produktu.

20 Farmacijoje naudojamus šlapalus galima gauti išrastus junginius, aprašomus formule I, paveikus stechiometrinės reakcijos tarp fosgeno ir alifatinio ar aromatinio amino produktu. Junginių, aprašomų formule I, karbamatai, šlapalai ir amidai yra naudingi vaistų pirtakai.

25

Šiame aprašyme naudojamas terminas "žemesnysis alkilas" reiškia radikala, turintį tiesią arba šakotą 1-7 anglies atomų grandinę, geriau - 1-4 anglies atomų, pvz.: metilą, etilą, propilą ir izopropilą. Terminas "acilas" reiškia organinį radikala, gautą iš organinės rūgšties pašalinus hidroksi grupę. Tinkamiausios organinės rūgštys - tai alifatinės ir aromatinės rūgštys, pvz.: acto rūgštis, sulfačio rūgštis ir bezoinė rūgštis.

30

35

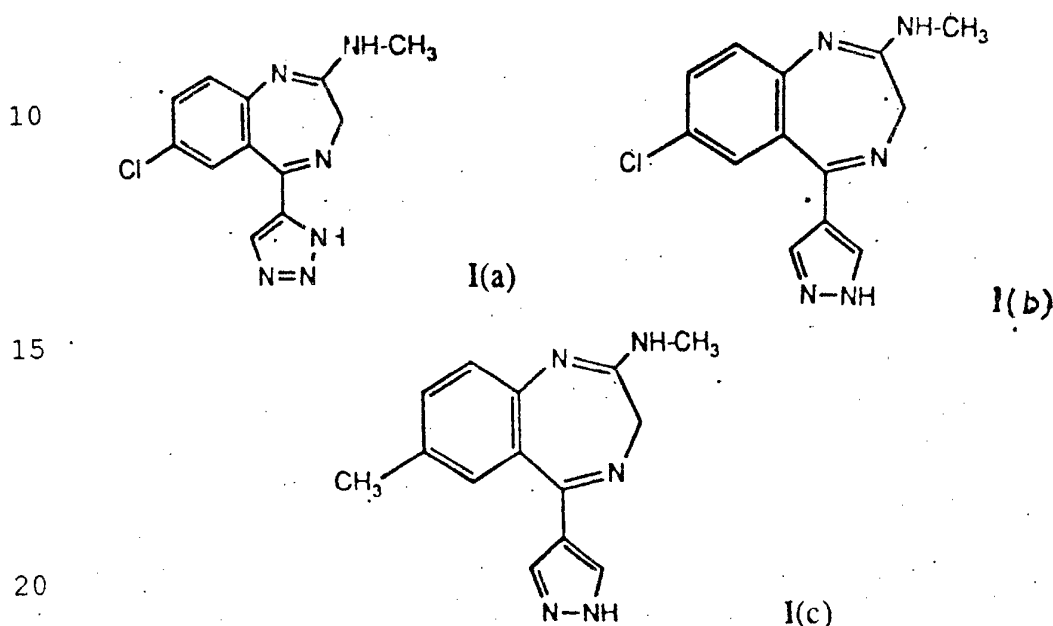
Tinkami junginiai aprašomi formule I, kurioje Y yra H, o X ir Y yra halogenas arba žemesnysis alkilas, ypač

7-oje pozicijoje.

Labai tinkami junginiai aprašomi formule I, kurioje R^{10} yra metilas, R^{11} yra vandenilis, o X gali būti chloru arba metilu, ypač 7-oje pozicijoje.

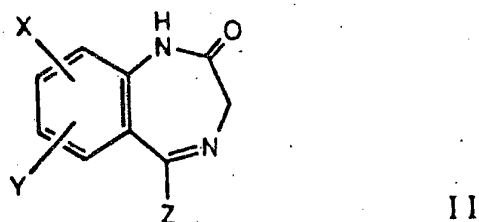
5

Ypatingai tinkami junginiai aprašomi formulėmis I(a), I(b) ir I(c):



Junginiai, aprašomi formule I, gali būti gauti, standartiniu būdu, paveikus 3H-1,4-benzodiazepin-2-(1H)-ą, kurio formulė:

25



30

paeiliui P_2S_5 ir $HN(R^{10}, R^{11})$, arba amido (formulė II) konversijos būdu, atliekant tradicines procedūras. Pavyzdžiui, junginys (formulė II) gali būti sumaišytas su aminu, kurio formulė $HN(R^{10}, R^{11})$ reakcijai inertiškame tirpiklyje, kuriame yra tinkamos Ljuiso rūgšties, pvz., pagal JAV patentą Nr. 3,644,335. Būdingų inertiškų tirpiklių pavyzdžiais galima paminėti

35

tetrahidrofuraną, toluolą bei dioksaną. Tinkamų Ljuiso rūgščių pavyzdžiai - titano tetrachloridas, alavo chloridas ir kiti..

- 5 Junginiai, aprašomi formule II, gali būti paruošti "per se" žinomu būdu, aprašytu JAV patentuose Nr. 3405122, 3398159, 3407211 ir 3400128; J. Org. Chem. 41, 1976, 2720; 35, 1970, 2455 ir 46, 1981, 839; Acta Chem Scan. B 31, 1977, 701; J. Heterocyclic Chem. 12, 1975, 49 ir
10 25, 1988, 1293; Synthesis 1988, 767; Syn. Commun. 15, 1985, 127 ir J.A.C.S. 100, 1978, 4842, o taip pat pagal 1-mą ir 3-čią pavyzdžius, pateiktus žemiau.

- Taigi, junginius, aprašomus formule II, galima paruošti
15 rūgštinės katalizės būdu ciklinant tokius junginius, kaip, pavyzdžiui, junginį, aprašomą formule 6, 1-ame pavyzdyje. Ši ciklinimą galima atlikti kaitinant junginį 6 su rūgštimi (pvz. trimetilacto rūgštimi) tirpiklyje (pvz., toluole, THF arba n-butanolyje)
20 žemesnėje nei virimo temperatūroje. Tokie aminai, kaip, pavyzdžiui, aprašomi formule 6, gali būti paruošti iš atitinkamo bromido (pvz. 5, 10, 10'' ar 17, minimų žemiau), pradedant ketonais, kurių formulės 4, 9 ar 15.

- 25 Išrasti junginiai pasižymi naudingų antivirusiniu, ypač anti-retrovirusiniu aktyvumu, labiausiai prieš ŽIV virusą, dalyvaujanti AIDS ir giminingų ligų, tokių kaip ARC (AIDS relates complex) vystymesi. Be to, šie junginiai stabdo ŽIV replikaciją dėka tokių svarbių
30 funkcijų, kaip TAT (transaktyvuojančio transkripcinio) aktyvumo inhibavimo. TAT užkrėstose ląstelėse stipriai skatina ŽIV replikaciją. Inhibuodami TAT aktyvumą, išrastieji junginiai labai sumažina ŽIV replikaciją ir tuo būdu turėtų susilpninti ardomąjį ŽIV poveikį.

35

Junginių, aprašomų formule I, anti-ŽIV-TAT aktyvumas buvo tikrinamas pagal metodą, aprašytą JAV patente Nr. 5070010. Metodas apima šias pakopas:

(a) konstruojama tokia ekspresijos sistema, kurioje ir sekretorinės šarminės fosfatazės (SeAP), ir virusinio transaktyvatoriaus TAT genų ekspresija yra kontroliuojama ŽIV promotoriaus LTR, kuris yra atsakingas už ŽIV transaktyvatoriaus TAT veikimą;

(b) plazmidės, turinčios aukščiau (a) aprašytą genų konstrukciją, perkeliama į žinduolių ląstelių kultūrą. Tokiu būdu, transaktyvuojantis faktorius TAT ir SeAP ima gamintis šiose ląstelėse.

(c) įdedamas junginys, kurio aktyvumą reikia patikrinti (šiuo atveju junginiai, aprašomi formule I) ir, matuojant SeAP fermentinį aktyvumą, nustatomas pasigaminęs SeAP kiekis. SeAP sintezės sumažėjimas koreliuoja su anti-TAT inhibicijos aktyvumu.

Šioje analizėje SeAP inhibicija teigiamai koreliuoja su anti-TAT aktyvumu. Kuo didesnis junginio sugebėjimas inhibuoti SeAP, tuo didesnis jo anti-TAT aktyvumas.

Anti-ŽIV-TAT analizė atliekama taip:

24-rios valandos po transfekcijos 1, 10 ir 50 μM bandomojo junginio, kurio formulė I, įdedama į COS ląstelių kultūrą. Kiekvienoje šių ląstelių yra dvi plazmidės: viena turi SeAP geną, kontroliuojamą ŽIV-LTR, kita - ŽIV-TAT geną, kurį irgi kontroliuoja ŽIV-LTR. Praėjus 48-nioms valandoms po to, kai buvo įdėtas bandomasis junginys, šarminės fosfatazės aktyvumas ląstelių kultūroje analizuojamas kalorimetrijos būdu. Substratu naudojamas P-nitrofenilfosfatas. Anti-TAT aktyvumas matuojamas procentinę SeAP geno ekspresijos (kontroliuojamos ŽIV-LTR) inhibiciją lyginant su procentine SeAP geno ekspresijos (kontroliuojamos RSV-LTR) inhibicija, nepriklausančia nuo TAT.

Rezultatai, pateikti lentelėje žemiau, rodo, kad junginiai, aprašomi formule I, yra specifiniai ŽIV-TAT-reguliuojamo geno ekspresijos inhibitoriai, neturintys

5 nespecifinio citotoksinio efekto.

Kad junginiai, aprašomi formule 1, yra specifiniai TAT inhibitoriai, buvo parodyta, atliekant lygiagrečią analizę, kurioje SeAP geno ekspresija buvo kontroliuojama Rous sarcoma viruso promotoriaus (RSV)-
 10 LTR, nepriklausančio nuo TAT. Ši analizė atmeta galimybes, kad junginiai, aprašomi formule I, yra citotoksinės medžiagos ir inhibuoja SeAP aktyvumą.

Bandomųjų junginių anti-ŽIV-TAT aktyvumas buvo
 15 nustatytas, išmatavus šarminės fosfatazės kiekį ląstelių kultūrose, kurioje SeAP geno ekspresija kontroliuoja ŽIV LTR promotorius, supernatante. Specifinis šių junginių inhibicijos aktyvumas buvo apskaičiuotas pagal formulę:

20 $100 [(1-A/B) - (1-C/D)],$

kurioje A ir B yra šarminės fosfatazės, susintetintos ŽIV-LTR/SeAP su bandomuoju junginiu ir be jo, atitinkamai, aktyvumai, o C ir D yra šarminės fosfatazės, susintetintos RSV-LTR/SeAP su bandomuoju
 25 junginiu ir be jo, atitinkamai, aktyvumai. Naudojamų koncentracijų intervalas - nuo 1 iki 50 uM. Pateikti rezultatai yra mažiausia trijų bandymų vidurkis. Lentelėje >60% inhibicija yra pavadinta "aukšta", 60-40% - "vidutinė"; žema turėtų būti 40-20% inhibicija.
 30 Bandomasis junginys buvo įdėtas, praėjus 24-ioms valandoms po plazmidžių perkėlimo į ląsteles, kai jose jau buvo susintetinta SeAP specifinė mRNR bei baltymas buvo labai stabilus. Todėl šios procedūros metu neturėtų būti stebima 100% inhibicija.

Lentelė

Produkto numeris	pavyzdžio	Anti-ŽIV-TAT aktyvumas
1		aukštas
2		aukštas/vidutinis
3		aukštas/vidutinis

Kadangi išrasti junginiai taip efektyviai inhibuoja TAT baltymą, kad paveikti virusai negali daugintis šeimininko ląstelėse, šie junginiai turėtų būti efektyvūs AIDS gydymui. Faktiškai, buvo parodyta, kad išrastijunginiai apsaugo CD4+limfocitų kultūrą nuo ŽIV sukeliama citopatinio efekto. Be to, kadangi labai panašūs į TAT baltymai yra randami ir kituose retrovirusuose, pvz., tokiuose, kaip HTVL-I, išrasti junginiai turėtų panašiai inhibuoti ir šių TAT giminingų baltymų aktyvumą. Todėl jie lygiai taip pat turėtų būti naudingi ir kitų retrovirusinių infekcijų gydymui. Šiame išradime taip pat pateikiamas metodas, įgalinantis sumažinti ardomąją retrovirusinių infekcijų poveikį, tame tarpe ir ŽIV poveikį žmonėms. Šis metodas apima pacientų gydymą tam tikru išrasto junginio kiekiu arba biologiškai aktyviu metabolitu, pakankamu sustabdyti retrovirusinės infekcijos progresavimą. Šis išradimas taip pat apima pacientų, užsikrėtusių ŽIV (tame tarpe pacientų, sergančių AIDS ir ARC bei pacientų su simptomine ir asimptomine ŽIV infekcijomis), gydymą bei terapiją. Viena arba daugiau išrastų junginių dozių gali būti vartojama parenteraliai arba per os, kasdien. Tinkamiausias vartojimo būdas – kasdien po vieną dozę per os. Suprantama, kad pacientams, turintiems problemų su inkstų ar kepenų veikla, dozavimas ir vartojimo būdas turi būti pritaikytas, atsižvelgiant į šias sąlygas. Žmonėms efektyvus antivirusinis išrasto junginio kiekis, vartojant, pavyzdžiui, per os, yra intervale nuo apytiksliai 0.5 iki 40 mg/kg kūno svorio per dieną,

geriau - apytiksliai 1-15 mg/kg, o ypač - 4-10 mg/kg kūno svorio per dieną. Vienetinėje dozavimo formoje, pavyzdžiui, vienetinėje dozavimo formoje 70 kg sveriančiam pacientui, vartojant per os, tai turėtų būti kiekis nuo maždaug 35 iki maždaug 2,800 mg per dieną, geriausiai - nuo apytiksliai 210 iki apytiksliai 350 mg per dieną.

Kadangi vartojant daugiau nei vieną veiklią medžiagą galima gauti geresnę terapinę kompoziciją, ir tai ypač pastebima, kai šių medžiagų veikimo mechanizmai yra skirtingi, šis išradimas apima ir antivirusines kompozicijas, sudarytas iš junginio, aprašyto šiame išradime, ir kitos antivirusinės medžiagos, pvz.: ddC, AZT, 2',3'-didezoksiinozinas (ddI), tetrahidroimidazobenzodiazepinas - (TIBO) vediniai, ŽIV-proteazės inhibitoriui ir tricikliniai diazepinonai, ŽIV-integrazė ir RNazės H inhibitorius, o taip pat biologinio atsako modifikatoriai, tokie kaip alfa-, beta- ar gama-interferonai, interleukinas 2, granulocitų-makrofagų koloniją stimuliuojantis faktorius (GM-CSF) bei kiti.

Žmonėms išrasti junginiai gali būti dozuojami įprastiniu būdu, taip, kaip aprašyta šiame patente. Gydimui pasirinktinai galima naudoti junginius, kompozicijas ar jų farmacijoje naudojamų rūgščių druskas, karbamatus, šlapalus bei amidus.

Išrasti junginiai dozuojami žemiau nurodytu būdu, kol pagerėja pacientų savijauta ir/arba sumažėja viremija. Be to, junginiai gali būti skiriami kartu su kita antivirusiniu veikimu pasižyminčia medžiaga ir/ar biologinio atsako modifikatoriumi, kaip nurodyta aukščiau. DdC ir AZT dozavimas AIDS ir ARC gydymui yra paskelbtas spaudoje. Kombinuotos terapijos atveju kiti anti-ŽIV junginiai gali būti skiriami kartu su šio išradimo junginiais, arba atskirai, jei pageidaujama.

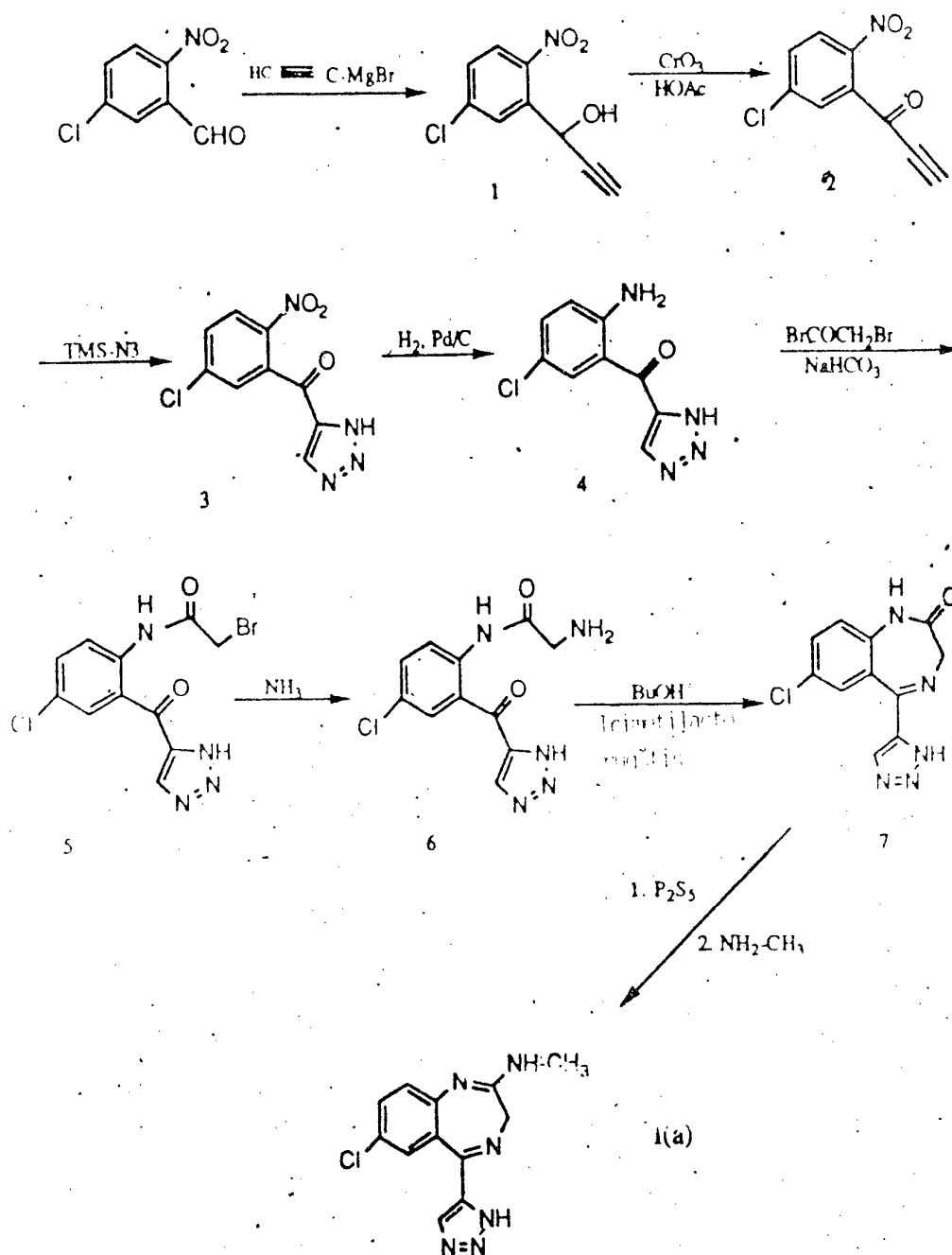
Kompozicija gali būti sudaryta iš dviejų (ar daugiau) vaistų. Vaistų, naudojamų kombinuotoje terapijoje, dozės gali būti mažesnės, nei vartojant atskirai.

5 Šis išradimas apima ir kompozicijas, sudarytas iš terapiškai aktyvaus išrasto junginio kiekio ir farmacijoje naudojamo stabilizatoriaus. Galima naudoti išrastų junginių tirpalus. Vis dėlto geriau, kad aktyvios sudedamosios dalys būtų naudojamos vaistinėje
10 formoje. Šio išradimo kontekste "forma" reiškia "kompoziciją". Šias formas sudaro mažiausiai viena veiklioji medžiaga (išrastas junginys) kartu su vienu ar daugiau farmacijoje naudojamų stabilizatorių ar sorbentų. Vaistinėje formoje gali būti ir kita veikli medžiaga, pvz.: ŽIV-RT ar ŽIV proteazės inhibitorius.
15 Šiame išradime terminas "naudojamas" reiškia suderinamumą su kitais vaistinės formos ingredientais bei nekenksmingumą organizmui ir šeiminingo lastelėms. Tai gali būti tradiciniai stabilizatoriai, vartojami
20 per os, išangę, nosį, vietiškai, bukaliai, po liežuviu, vaginaliai ar leidžiami parenteraliai (po oda, į raumenis, veną, odą). Patogu kompozicijas dozuoti vienetiniu būdu ir paruošti tradiciniais farmacijos metodais. Tokie metodai apima aktyvaus ingrediento
25 paruošimą su stabilizatoriumi, kuris gali turėti papildomą veiklią medžiagą, pvz.: ddC, AZT, ddI, interferoną IL-2 ar ŽIV proteazės inhibitorių.

Išradimo kompozicijų pavyzdžiai yra aktyvių ingredientų
30 tirpalai, pvz.: vandenyje arba fiziologiniame tirpale; kapsulės, pvz.: minkštos želatininės kapsulės; sachetai ar tabletės, kurių kiekviena turi nustatytą veikliosios medžiagos kiekį, granulės; tirpalai ar suspensijos vandenyje, aliejaus-vandenyje emulsijoje arba skystoje
35 vandens-aliejuje emulsijoje. Tabletės gali turėti vieną ar kelias iš šių medžiagų: laktozė, mikrokristalinė celiuliozė, koloidinis silicio dioksidas, natrio kroskarmeliozė, magnio stearatas, stearino rūgštis ir

kiti sorbentai, spalvą suteikiančios medžiagos ir
 farmakologiškai suderinti stabilizatoriai. Oraliniam
 vartojimui tinkamos vaistinės formos apima tabletes,
 turinčias aktyvų ingredientą (paprastai sukrozę arba
 5 akaciją), pastiles, sudarytas iš aktyvaus ingrediento,
 paruošto inertiniu pagrindu, tokiu kaip želatina ar
 glicerinas arba sukrožė bei akacija, tirpalus burnos
 skalavimui, sudarytus iš aktyvaus ingrediento ir
 tinkamo skysto stabilizatoriaus. Vaistinės formos,
 10 skirtos rektaliniam vartojimui - tai žvakutės,
 ruošiamos kakavos sviesto ar salicilato pagrindu.
 Vaginaliniam vartojimui skirtos vaistinės formos gali
 būti tamponų, pesarų, kremų, gelių, pastų, putų ar
 aerozolių formoje. Parenteraliniam vartojimui skirtos
 15 vaistinės formos gali būti vandeniniai ir
 nevandeniniai, sterilūs izotoniniai tirpalai
 injekcijoms, kuriuose gali būti antioksidantų, buferių,
 bakteriostatikų ir tirpalų, kurie sulygintų tirpalo
 izotoniškumą su paciento kraujo izotoniniu slėgiu;
 20 vandeninės ir bevandenės sterilios suspensijos,
 turinčios stabilizuojančių bei klampumą didinančių
 medžiagų. Vaistinė forma gali būti išpilstyta į vien-
 ar daugia-dozius konteinerius, pvz., ampules ir
 flakonus, ir saugoma liofilizuotame pavidale, kurio
 25 galutiniam paruošimui reikia tik sterilaus skysto
 tirpiklio, pvz., vandens injekcijoms. Injekciniai
 tirpalai ir suspensijos ex tempore ruošiami iš sterilių
 miltelių, granulių ar tablečių, aprašytų aukščiau.

Pavyzdys 1



- 35 a) Acetilenos dujos leidžiamas į 75 ml THF. EtMgBr (50 ml) įdedamas į THF/acetilenos mišinį 1 val laikotarpyje, taip, kad reakcijos mišinio temperatūra nepasiektų 40°C. Tuo metu acetilenas nepaliaujamai leidžiamas per mišinį. Mišinys maišomas kambario temperatūroje dar 30

minučių. Po to acetileno srovė sustabdoma ir mišinys atšaldomas iki 0°C. 5-chlor-2-nitrobenzaldehido tirpalas (13.2 g) 70-yje ml THF lašinamas į mišinį. Reakcijos indas paliekamas per naktį kambario temperatūroje. Reakcija sustabdoma prisotintu NH₄Cl tirpalu ir ekstrahuojama EtOAc. Po džiovinimo, filtravimo bei garinimo, liekanos valomos "flash" chromatografijos būdu (10% EtOAc/heksanas). Gaunama 12.26 g 5-chlor-alfa-etinil-2-nitrobenzen-metanolio, IR(KBr) 3290, 2120, 1525, 1338 cm⁻¹.

b) 5-chlor-alfa-etinil-2-nitrobenzen-metanolio tirpalas (1.54 g) 60-yje ml ledinės acto rūgšties buvo pašildytas iki 40°C ir tada paveiktas 1.44 g CrO₃. Sumaišius, tirpalas buvo atšaldytas iki kambario temperatūros ir ekstrahuotas CH₂Cl₂. Organinė frakcija buvo ekstrahuojama H₂O ir prisotintu NaHCO₃, tada džiovinama, filtruojama ir garinama. Naudojant gradientinės eliucijos chromatografijos sistemą (9% EtOAc/heksanas, 17% EtOAc/heksanas) gaunama 0.94 g 1-(5-chlor-2-nitrofenil)-2-propin-1-o, MS išsk. 208.9880; gautas 208.9872.

c) 1-(5-chlor-2-nitrofenil)-2-propin-1-as (0.03 g) buvo sumaišytas su azido trimetilsilanu (0.02 ml) ir CH₃CN (5 ml), mišinys šildomas iki 100°C po argono srovės tris valandas. Tirpalas buvo išgarintas ir išvalytas "flash" chromatografijos būdu, naudojant gradientinės eliucijos sistemą (5% EtOAc/heksanas, 20% EtOAc/heksanas, 50% EtOAc/heksanas). Gauta 0.03 g (5-chlor-2-nitrofenil)-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-metanonas MS 252(M⁺).

d) Mišinys, sudarytas iš (2-nitro-5-chlorfenil)-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-metanono (2.53 g), EtOH (100 ml) ir 10% Pd ant C (50 mg) buvo hidrogenizuotas po 40 psi vandeniliu 16 valandų. Tirpalas buvo filtruojamas, garinamas ir sumaišomas su CH₂Cl₂. Gauti kieti dariniai

buvo atskirti, gauta 1.64 g (2-amino-5-chlorfenil)-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-metanono išeiga. Motininiai tirpalai buvo išgryninti chromatografijos būdu, naudojant gradientinės eliucijos sistemą (9% EtOAc/heksanas, 20% EtOAc/heksanas, 33% EtOAc/heksanas). Gauta dar 0.48 g produkto, mp 148-150°C;

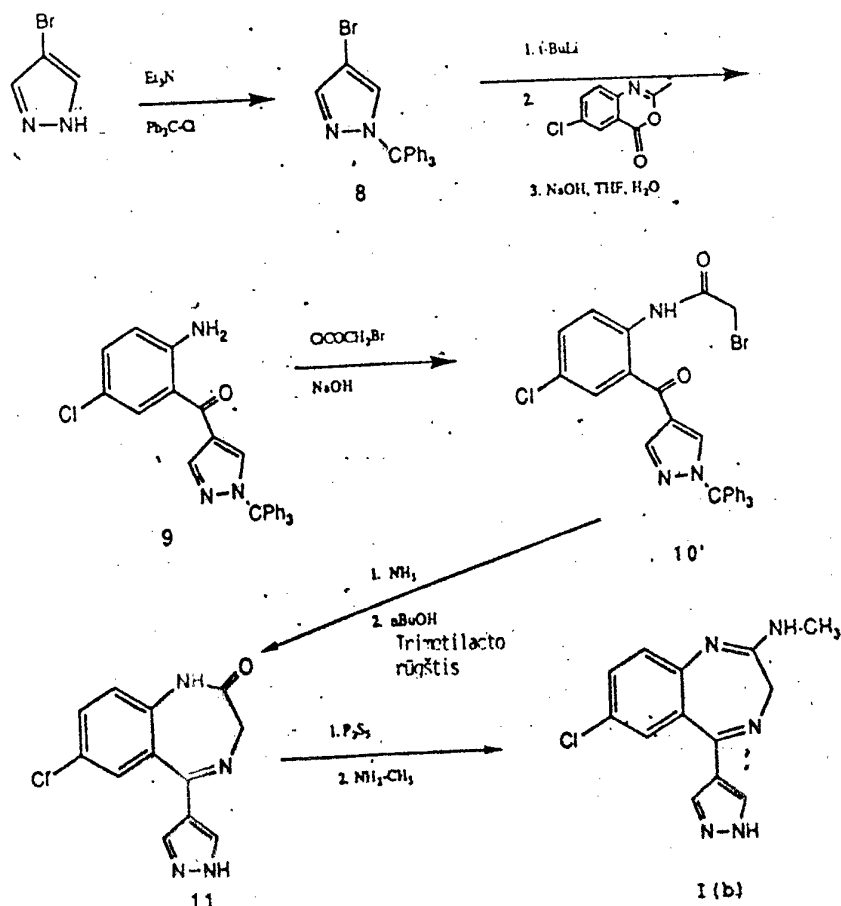
e) 50 ml ledinio veandens ir 2.0 g natrio bikarbonato atitinkamai įdedami į 1.0 g (2-amino-5-chlorfenil)-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-metanono tirpalus 150 ml CH_2Cl_2 ir 60 ml THF. Į suplaktą dvifazį mišinį įdedama 0.98 ml bromacetilo bromido. Reakcijos mišinys maišomas 0.5 valandos. Sluoksniai atsiskiria ir vandeninė porcija ekstrahuojama CH_2Cl_2 . Organiniai ekstraktai plaunami vandeniui, po to druskos tirpalu, tada išdžiovinami ir išgarinami. Liekana gryninama filtracijos būdu, eliuantu naudojant etilo acetato-heksaną, kol gaunama 1.2 g 2-brom-4'-chlor-2'-[(1H-1,2,3-triazol-5-yl)karbonil] acetanilido, mp (lūdimosi temperatūra) = 173-175°C.

f) Į 100 ml skysto amoniako sauso ledo vonioje įdedama 1.2 g 2-brom-4'-chlor-2'-[(1H-1,2,3-triazol-5-yl)karbonil] acetanilido 25 ml-uose THF tirpalas. Reakcijos mišinys inkubuojamas maišant per naktį, amoniakui leidžiama išgaruoti. Likęs THF išgarinamas, o mišrios liekanos išmaišomos 100 ml 10% metanol-etilo acetato ir 20 ml vandens. Vandeninės porcijos ekstrahuojamos 10% metanol-etilo acetatu. Organiniai ekstraktai plaunami druskos tirpalu, tada išdžiovinami ir išgarinami. Kad nusėstų, liekana 16 valandų kaitinama 60 ml n-butanolio su 100 mg trimetilacto rūgšties. Butanolis garinamas ir liekana sausai išsiurbiamo, esant vakuumo atmosferai. Frakcinės kristalizacijos būdu iš 8% metanol-dichlormetano gauta 705 mg 7-chlor-5-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-1,3-dihidro-2H-1,4-benzo-diazepin-2-o, l.t. = 246-249°C po poveikio

anglimi ir perkristalizavimo iš metanolio.

g) Mišinys, sudarytas iš 7-chlor-1,3-dihidro-5-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-2H-1,4-benzodiazepin-2-o (200 g), P_2S_5 (222 mg) ir THF (25 ml) buvo paveiktas ultragarsu, esant 20-40°C temperatūrai, 2 valandas. Tirpiklis buvo išgarintas ir liekana ištirpinta mišinyje, kuri sudaro 200 ml EtOAc ir 100 ml H_2O . Neištirpusios kietos gelsvos spalvos nuosėdos surenkamos ir išdžiovinamos. Ši medžiaga buvo ištirpinta 15 ml THF, tada perkelta į -70°C temperatūros 20 ml THF, per kurią 10 min leidžiamas NH_2CH_3 . Tirpalas buvo maišomas, esant -70°C temperatūrai, ir paliktas kambario temperatūroje, kol sušilo. Nusėdusios kietos medžiagos surenkamos, suberiamos į H_2O ir šildomos garų vonioje. Atšaldžius, nuosėdos surenkamos ir perkristalizuojamos iš metanolio. Gaunama 89 mg 7-chlor-N-metil-5-(1H-1,2,3-triazol-5-il)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amino, l.t. = 232-235°C.

Pavyzdys 2



- a) Mišinys, kurį sudaro 50.8 g 4-brom(1H)-pirazolo, 1300 ml CH_2Cl_2 , 99.5 g trifenilmetilchlorido ir Et_3N (35.3 g) inkubuojamas maišant 24 valandas kambario temperatūroje. Tada tirpalas ekstrahuojamas H_2O ,
5 džiovinamas, filtruojamas ir išgarinamas. Po liekanų kristalizacijos CH_2Cl_2 /heksanu gaunami balti kristalai, l.t. 190-192°C. Procedūra buvo kartojama, kol viso gauta 117.3 g 4-brom-1-(trifenilmetil)-1H-pirazolo.
- 10 b) Mišinys, kurį sudaro 48 g 4-brom-1-(trifenilmetil)-1H-pirazolo, 100 ml Et_2O ir 500 ml THF, buvo laikomas po argono srovės, kol atšalo iki -78°C. Į mišinį įpilama 160 ml tBuLi ir gautas raudonas tirpalas maišomas 2.5 valandas, esant -78°C temperatūrai. Tada tirpalas
15 įpilamas į 2-metil-6-chlor-4H-3,1-benzoksazin-4-o (21 g) tirpalą 500 ml THF, kuris buvo atšaldytas iki -78°C. Mišinys buvo paliktas per naktį kambario temperatūroje, reakcija sustabdoma prisotintu NH_4Cl tirpalu. Praskiedus EtOAc, sluoksniai atskiriami ir organinis
20 sluoksnis plaunamas prisotintu NaCl tirpalu, džiovinamas, filtruojamas ir išgarinamas. Gauta kieta medžiaga sumaišoma su THF (400 ml), MeOH (350 ml), H_2O (250 ml) ir 10 N NaOH (300 ml) ir virinamas su grižtamu šaldytuvu 3 valandas. Atšaldžius iki kambario
25 temperatūros, organinė ir vandeninė fazės yra atskiriamos. Vandeninė fazė ekstrahuojama Et_2O , o organinės frakcijos džiovinamos, filtruojamos bei garinamos. Gautos putos sumaišomos su CH_2Cl_2 ir inkubuojamos maišant per naktį. Po filtravimo likęs
30 filtratas išgarinamas. Gaunama 49 g panašaus į alyvą junginio [9].
- c) Į maišomą junginio [9] mišinį įlašinama THF (450 ml), CH_2Cl_2 (450 ml) ir 1 N NaOH (1400 ml), 10.5 ml
35 bromacetilchlorido. Visa tai atliekama kambario temperatūroje. Dvifazis mišinys maišomas 20 minučių kambario temperatūroje. Po to kai atsiskiria sluoksniai, vandeninis tirpalas ekstrahuojamas CH_2Cl_2 .

Organiniai sluoksniai išdžiovinami ir garinami iki sausumo. Liekanos kristalizuotos iš THF ir heksano. Gaunama 23.5 g 2-brom-4'-chlor-2'-[1-(trifenilmetil)-1H-pirazol-4-il]karbonil]acetanilido, l.t. 197-200°C.

5

d) Į 1 l skysto amoniako sauso ledo vonioje įpilamas 2-brom-4'-chlor-2'-[1-(trifenilmetil)-1H-pirazol-4-il]karbonil]acetanilido tirpalas (23.5 g) THF (200 ml). Reakcijos indas inkubuojamas, maišant, per naktį, amoniakui leidžiama išgaruoti. Likęs tirpiklis distiliuojamas. Liekanos maišomos su EtOAc ir vandeniu. Produktas plaunamas vandeniu ir džiovinamas, kol gaunama 18.3 g kietos medžiagos. Šios medžiagos suspensija 1-butanolyje (600 ml) su 300 mg trimetilacto rūgšties virinama su grįžtamu šaldytuvu 8 valandas. Po 3 ir 5 valandų buvo idėtos papildomos trimetilacto rūgšties porcijos (kiekviena po 300 mg). Lakios medžiagos išgarinamos, sutrynus liekanas gaunama 6.5 g produkto. Produktas buvo ištirpintas MeOH, paveiktas anglimi, filtruojamas ir koncentruojamas. Išsėdęs produktas atskiriamas. Gaunama 5.25 g 7-chlor-1,3-dihidro-5-(1H-pirazol-4-il)-2H-1,4)benzodiazepin-2-o, l.t. 289-291°(d).

15

20

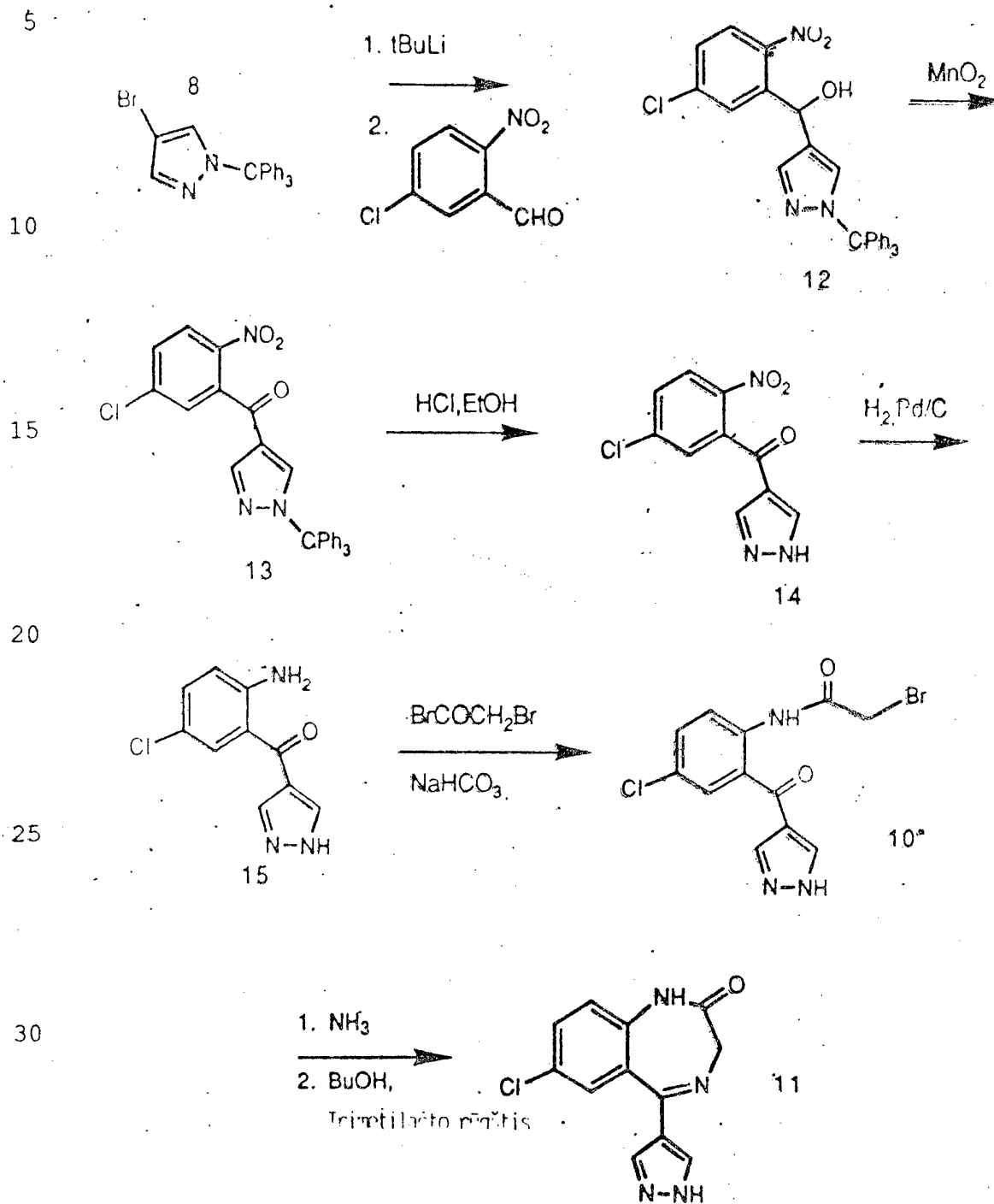
25

e) 7-chlor-1,3-dihidro-5-(1H-pirazol-4-il)-2H-1,4-benzodiazepin-2-o (295 mg), P_2S_5 (327 mg) ir THF (25 ml) mišinys buvo paveiktas ultragarsu 2 valandas, esant 20-40°C. Tirpiklis buvo išgarintas, o liekana sumaišoma su EtOAc (200 ml) ir H_2O (100 ml) mišiniu. Neištirpusios kietos medžiagos buvo atskirtos ir išdžiovinotos. Šios medžiagos buvo ištirpintos THF (15 ml), tada idėtos į 25 ml THF tirpalo, T - 70°C, per kurią 10 min leidžiamas NH_2CH_3 . Esant 70°C temperatūrai, tirpalas maišomas 15 minučių, po to paliekamas sušilti. Išgaravus tirpikliui, liekana maišoma su vandeniu ir kaitinama garų vonioje. Išsėdusios kietos medžiagos atskiriamos, ištirpinamos EtOAc, išdžiovinamos ir išgarinamos. Liekana išgryninama, perkristalizavus $MeOH-CH_3CN$.

30

35

Gaunama 38 mg 7-chlor-N-metil-5-(1H-pirazol-4-il)-3H-1,4-benzodiazepin-2-amino, l.t. 287-289°C. benzodiazepinas, minėtas paragrafe d), buvo paruoštas tokiu būdu:



- a) Mišinys [8] (24 g) buvo sumaišytas su THF (400 ml) ir EtO₂ ir atšaldytas iki -78°C. tBuLi (80 ml) buvo sulašintas į mišinį, o gautas raudonas tirpalas inkubuojamas maišant 2.5 valandas, esant -78°C.
- 5 5-chlor-2-nitrobenzaldehido (11.2 g) tirpalas THF (150 ml) buvo sulašintas į tirpalą ir gautas mišinys buvo paliktas atšilti kambario temperatūroje per naktį. Sustabdžius reakciją prisotintu NH₄Cl tirpalu, mišinys buvo praskiestas EtOAc ir sluoksniai atsiskyrė.
- 10 Organinė frakcija buvo plaunama prisotintu NaCl tirpalu, džiovinama, filtruojama ir garinama. Po chromatografijos, naudojant gradientinę eliuicijos sistemą, sudarytą iš 10% EtOAc/heksanas ir 75% EtOAc/heksanas buvo gauta 20.6 g alfa-(5-chlor-2-nitrofenil)-1-(trifenilmetil)-1H-pirazol-4-metanolio
- 15 baltų putų formoje. MS 495(M⁺).
- b) Mišinys, sudarytas iš produkto a) (27.1 g), CHCl₃ (250 ml) ir MnO₂ (20 g) buvo virinamas su grįžtamu šaldytuvu tris valandas. Tada buvo idėta papildoma MnO₂ (5 g) porcija ir maišoma dar penkias valandas. Atšaldžius, mišinys filtruojamas ir garinamas. Gaunama 26.9 g (5-chlor-2-nitrofenil)[1-(trifenilmetil)-1H-pirazol-4-il]-metanono, MS 493(M⁺).
- 25 c) Mišinys, sudarytas iš produkto b) (26.9 g), EtOH (400 ml) ir NH₄Cl (100 ml) buvo inkubuojamas maišant, esant virimo temperatūrai, tris valandas. Neutralizavus 30% NaOH (50ml), esant 0°C, EtOH buvo išgarintas ir
- 30 gauta vandeninė fazė ekstrahuota EtOAc. Organinės frakcijos išdžiovintos, nufiltruotos ir išgarintos. Liekana buvo išgryninta, filtruojant per silikagelį, naudojant gradientinę eliuicijos sistemą nuo 30% EtOAc/heksanas iki 100% EtOAc/heksanas. Buvo gauta (5-chlor-2-nitrofenil)(1H-pirazol-4-il)-metanonas.
- 35 Pastarasis buvo sumaišytas su EtOH (250 ml) ir 10% Pd ant C (100 mg) ir hidrôgenizuotas, esant 45 psi. Po chromatografijos buvo gauta 10 g (2-amino-5-

chlorfenil)-1H-pirazol-4-il-metanono, MS 221 (M^+).

d) Į produkto c) (10.5 g) tirpalą THF (300 ml) ir CH_2Cl_2 (300 ml) buvo idėta $NaHCO_3$ (25 g) ir ledinio vandens mišinio (300 ml). Suplaktas dvifazis mišinys buvo

5 paveiktas 37.2 ml $BrCOCH_2Br$. Dvi fazės buvo atskirtos ir vandeninė fazė ekstrahuota CH_2Cl_2 . Organinės frakcijos buvo džiovinamos, filtruojamos ir garinamos. Liekana buvo ištirpinta THF (100 ml) ir supilta į skystą NH_3 (200 ml), kuris buvo atšaldytas iki $-78^\circ C$ ir

10 maišomas per naktį kambario temperatūroje. Lakios medžiagos buvo išgarintos, o liekana pasiskirstė tarp $EtOAc$ ir H_2O . Atskyrus sluoksnius, vandeninė frakcija ekstrahuojama $EtOAc$. Organinės frakcijos išdžiovinamos, filtruojamos ir išgarinamos. Liekana sumaišoma su 1-

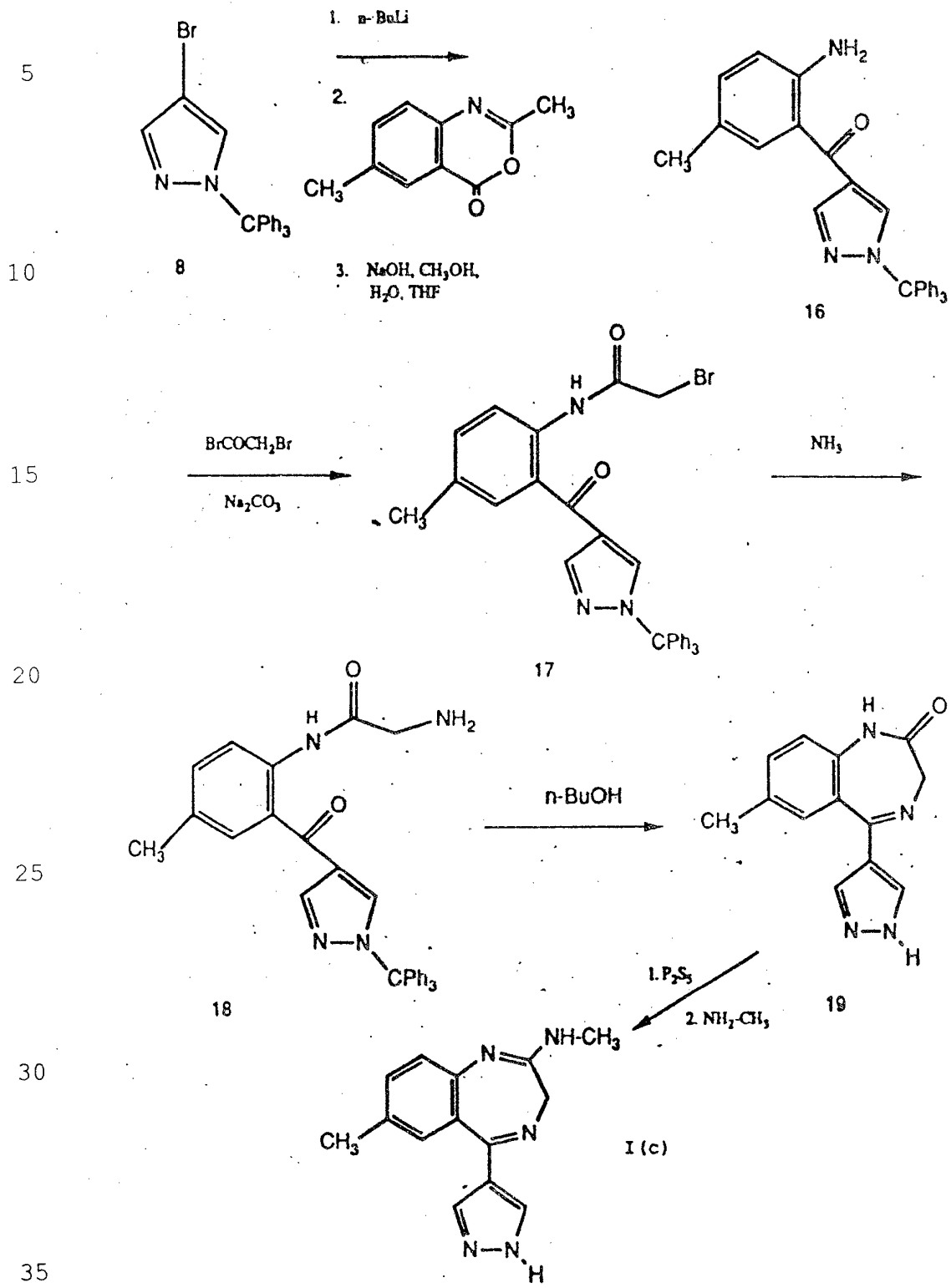
15 $BuOH$ (100 ml), trimetilacto rūgštimi (75 mg) ir mišinys virinamas su grįžtamu šaldytuvu. Tirpiklis išgarinamas, tada produktas gryninamas "flash" chromatografijos būdu (6.5% $MeOH/CH_2Cl_2$). Gaunama 5.5 g norimo benzodiazepino.

20

25

30

35



- a) Brompirazolas (24.0 g) buvo suspenduotas sausame THF (600 ml) ir atšaldytas maišant sauso ledo-acetono vonioje, esant argono atmosferai. Buvo įlašintas N-butillitis (2.5 M heksane). Po maišymo šaldant sauso ledo-acetono vonioje, kuris truko 2 valandas, THF tirpalas buvo supiltas į 2-metil-6-metil-4H-3,1-benzoksazin-4-oną (8.76 g) THF'e (500 ml), ir 10 min šaldomas iki apytiksliai -50°C . Po maišymo, kuris truko 20 minučių, reakcija buvo sustabdyta, pridėjus 15% amonio chlorido vandeninį tirpalą (w/v (svoris/tūris), 300 ml) ir palikta atšilti kambario temperatūroje. Reakcijos mišinys buvo atskiestas EtOAc, o sluoksniai atskirti. Organinis sluoksnis plaunamas prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu. Vandeniniai sluoksniai plaunami EtOAc. Organiniai sluoksniai buvo sumaišyti, išdžiovinti, nufiltruoti ir koncentruoti. Gauta kieta medžiaga buvo suspenduota mišinyje, sudarytame iš THF (300 ml), metanolio (350 ml), vandens (250 ml) ir 10 N natrio hidroksido (270 ml) ir virinama su grįžtamu šaldytuvu, maišant nuo 6 iki 24 valandų. Gautas mišinys paliekamas vesti kambario temperatūroje ir paskirstomas tarp eterio ir vandens. Organiniai sluoksniai plaunami prisotintu vandeniniu natrio chlorido tirpalu, tada maišomi, džiovinami, filtruojami ir koncentruojami. Liekana suspenduojama CH_2Cl_2 ir filtruojama. Nuosėdos plaunamos CH_2Cl_2 . Filtratas buvo koncentruojamas ir praleistas per silikagelį, eliuantu naudojant EtOAc- CH_2Cl_2 mišinį (1:9 v/v). Eliuantas buvo maišomas ir koncentruojamas. Gauta liekana kristalizuojama iš CH_2Cl_2 -heksano. Gaunama 15.18 g (2-amino-5-metilfenil)[1-(trifenilmetil)-1H-pirazol-4-il]metanono, MS išsk: 443.1997; gauta 443.1990.
- b) 2.85 g produkto, gauto punkte a), buvo ištirpinta mišinyje, kurį sudaro THF (150 ml) ir eteris (150 ml) ir atšaldyta ledo vonioje. Tada buvo įpilta prisotinto vandeninio natrio karbonato (100 ml). Bromacetilo bromidas (4 x 0.67 ml) buvo pilamas maišant. Po 4

valandų reakcijos mišinys buvo praskiestas vandeniu ir ekstrahuotas EtOAc. Susiformavusios nuosėdos buvo surinktos filtruojant ir ištirpintos CH_2Cl_2 . EtOAc frakcija buvo sumaišyta su CH_2Cl_2 tirpalu, išdžiovinta, 5 filtruojama, garinama ir koncentruojama. Liekana buvo kristalizuojama iš CH_2Cl_2 -heksano. Gaunama 3.33 g 2-brom-N-[4-metil-2-[[1-trifenilmetil)-1H-pirazol-4-il] karbonil] fenil] acetamido, MS išsk: 563. 1208; gauta 563.1188.

10

c) 2.26 g produkto, gauto punkte b), buvo ištirpinti sausame CH_2Cl_2 (100 ml), mišinys atšaldytas sauso ledo-acetono vonioje. Į reakcijos mišinį supilamas skystas amoniakas (50 ml). Gautas tirpalas maišomas ir 15 paliekamas per naktį kambario temperatūroje, kad atšiltų. Įpilamas vanduo, ištirpinamos likusios nuosėdos. Išmaišius, sluoksniai atsiskiria. Organinis sluoksnis buvo ekstrahuojamas prisotintu vandeniniu natrio bikarbonato tirpalu. Vandeniniai sluoksniai buvo 20 plaunami CH_2Cl_2 . CH_2Cl_2 sluoksniai buvo sumaišyti, išdžiovinti, nufiltruoti ir koncentruoti. Gauta liekana perkristalizuojama iš CH_2Cl_2 -heksano. Gaunama 1.68 g 2-amino-N-[4-metil-2-[[1-trifenilmetil)-1H-pirazol-4-il] karbonil] fenil] acetamido, MS išsk: 501.2291; gauta 25 501.2272.

d) (15.02 g) produkto c) suspensijos nBuOH (330 ml) buvo virinami su grižtamu šaldytuvu 64 valandas, maišant. Atšaldžius iki kambario temperatūros, 30 reakcijos mišinys buvo koncentruojamas iki sausumo. Liekana buvo suspenduota THF ir kaitinama žemesnėje nei virimo temperatūroje. Gauta suspensija filtruojama. Nuosėdos ant filtro buvo plaunamos THF. Filtratas buvo plaunamas, kaitinamas iki virimo temperatūros, 35 koncentruojamas. Gautas mišinys buvo paliktas atvėsti kambario temperatūroje 3 valandoms. Gautas produktas buvo plaunamas THF ir džiovinamas. Gauta 5.50 g 1,3-dihidro-7-metil-5-(1H-pirazol-4-il)-2H,1,4,-

benzodiazepin-2-o, l.t. 282-289°C.e) Fosforo pentasulfidas (0.5 g) buvo idėtas į produkto d) suspensiją (0.24 g) THF (50 ml). Mišinys buvo laikomas ultragarsinėje vonioje vieną valandą, tada
5 koncentruojamas iki sausumo. Ši liekana buvo paskirstyta tarp THF-EtOAc (1:2, v/v (tūris/tūris, 150 ml) ir pusiau prisotinto NaHCO_3 tirpalo. Organinis sluoksnis buvo plaunamas prisotintu vandeniniu NaCl tirpalu (100 ml). Vandeniniai sluoksniai buvo plaunami
10 THF-EtOAc mišiniu, ir organiniai sluoksniai buvo sukonzentruoti ir palikti nakčiai vakuuminiame desikatoriuje. Liekana buvo ištirpinta THF ir atšaldyta iki -40°C . Metilamino dujos buvo leidžiamos į THF tirpalą 10 min. Svoris priaugo 6 g. Mišinys buvo
15 paliktas kambario temperatūroje, kol atšils, ir maišomas dvi valandas. Po koncentravimo liekana buvo ištirpinta THF-EtOAc mišinyje (1:2 t/t, 100 ml) ir ekstrahuojama prisotintu NaHCO_3 tirpalu (100 ml) ir prisotintu NaCl tirpalu (100 ml). Vandeniniai
20 sluoksniai buvo plaunami THF-EtOAc mišiniu, organiniai sluoksniai džiovinami, filtruojami ir koncentruojami. Liekana buvo perleista per silikagelio kolonėlę, eliuantu naudojant $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$ (v/v 1:9). Po perkristalizacijos iš $\text{CH}_3\text{OH}-\text{CHCl}_3$ -heksano buvo gauta
25 0.22 g N,7-dimetil-5-(1H-pirazol-4-il)-3H-1,4,-benzodiazepin-2-amino, l.t. 262-270°C..

Toliau nurodytos galeninės kompozicijos, kurių veikliosios medžiagos yra šiame išradime aprašyti
30 junginiai, gali būti ruošiamos per se žinomu būdu.

a) skysta vaistinė forma, skirta oraliniam vartojimui:

<u>Ingredientai</u>	<u>mg/vaistinėje formoje</u>
Veiklioji medžiaga	20.0 mg
Metilparabenas	20.0 mg
Sukrozė	p.k.
Dažančios medžiagos	p.k.
Citratinis buferis	p.k.
Išgrynintas vanduo p.k.	5.0 ml

b) Tabletės:

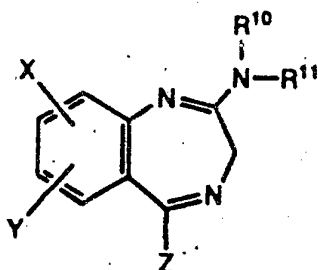
<u>Ingredientai</u>	<u>mg/tabletėje</u>
Veiklioji medžiaga	20 mg
Krakmolas	40 mg
Avicelis	80 mg
Laktozė	274 mg
Magnio stearatas	<u>2 mg</u>
	416 mg

5 c) Minkštos želatininės kapsulės:

<u>Ingredientai</u>	<u>mg/kapsulėje</u>
Veiklioji medžiaga	20 mg
Etoksilintos riebiosios rūgštys	500 mg
PEG 4000	100 mg
Augaliniai aliejai p.k. iki	1.0 ml

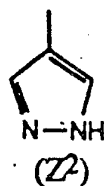
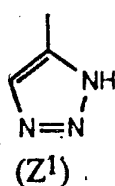
IŠRADIMO APIBRĖŽTIS:

1. Junginys, kurio formulė

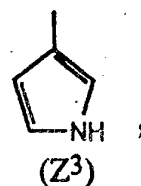


I

kurioje X ir Y gali būti H, halogenas arba žemesnysis alkilas; R^{10} ir R^{11} gali būti H, arba vienas iš jų gali būti H, o kitas - metilas, arba ir R^{10} , ir R^{11} yra $(CH_2)_n$, kur $n = 4$ ar 5 ; yra žiedas, atrinktas iš grupės, susidedančios iš:



ar



minėtame Z žiede vienas ar daugiau anglies atomų gali būti pakeisti F, Cl ar žemesniojo alkilu; taip pat šio junginio farmacijoje tinkamų rūgščių druskos, karbamatai, karbamidai ar amidai.

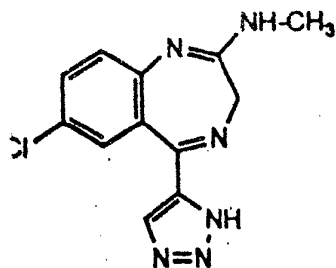
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame Y yra H ir X yra atrinktas iš grupės, susidedančios iš halogeno ir žemesniojo alkilo, ypač jei X yra 7-pozicijoje.

3. Junginys pagal 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad jame R^{10} yra metilas, R^{11} - vandenilis, X yra atrinktas iš grupės, susidedančios iš chloro ir metilo, ypač 7-oje pozicijoje.

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad viena iš jo formulių gali būti I(a),

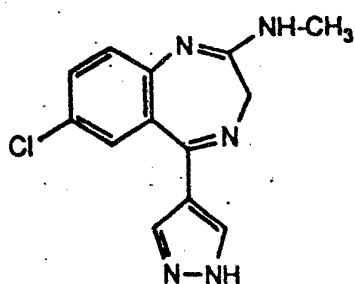
I(b) arba I(c):

5



I(a)

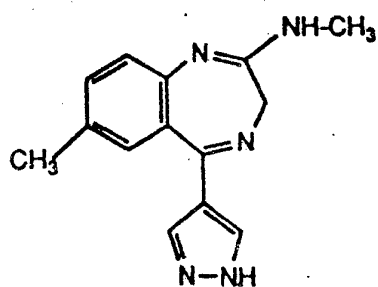
10



I(b)

15

20



I(c)

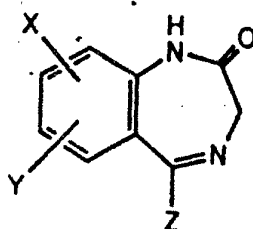
25

5. Junginio pagal bet kuri vieną iš 1-4 punktų panaudojamas kaip terapiškai veiklios medžiagos, ypač, kaip antivirusinės medžiagos, ypatingai AIDS ir AIDS giminingų ligų gydymui bei profilaktikai.

30

6. Junginio pagal 1 punktą gavimo būdas, b e s i s k i r i a n t i s t u o , k a d r e a g u o j a j u n g i n y s f o r m u l ė s 11

35



II

paeiliui su P_2S_5 ir aminu $HN(R^{10}, R^{11})$, arba reaguoja formulės 11 junginys su aminu $H(R^{10}, R^{11})$ inertiniame tirpiklyje esant Liuiso rūgščiai, kai nori gauti 1 formulės amidą.- neutralizuoja 1 formulės junginį su organine rūgštimi, kai nori gauti karbamata, arba karbamidą - paveikia 1 formulės junginį produktu, gautu stochiometrinėje reakcijoje tarp fosgeno ir alifatinio arba aromatinio alkoholio, arba, atitinkamai, alifatinio arba aromatinio amino.

10

7. Vaistinės medžiagos, skirtos ypač virusinių, ir būtent retrovirusinių infekcijų, tokių kaip ŽIV 1 ir/ar ŽIV 2, gydymui bei profilaktikai, o taip pat ląstelių apsaugai nuo šių infekcijų ar destruktivaus citopatinio efekto, sukkelto retrovirusinės ligos, palengvinimui, besiskiriančios tuo, kad veiklioji medžiaga yra 1 formulės junginys, ir kita (nors nebūtinai) antivirusinė medžiaga, ypač atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai ddC, AZT, ŽIV-proteazės inhibitorius, alfa-, beta- ir /ar gama-interferonas, interleukinas-2 ir/ar GM-CSF.

20

8. Junginio pagal 1 punktą panaudojimas vaistinių priemonių, skirtų virusinių, ir, būtent, retrovirusinių infekcijų, tokių kaip ŽIV 1 ir/ar ŽIV 2, gydymui bei profilaktikai, o taip pat ląstelių apsaugai nuo šių infekcijų ar destruktivaus citopatinio efekto, sukkelto retrovirusinės ligos, palengvinimui, gamybai.

25

30