

(19)



(10) **LT 3609 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3609**

(51) Int. Cl.⁵: **A61K 31/04**

(21) Paraiškos numeris: **IP1943**

A61K 31/185

A61K 31/03

A61K 31/13

(22) Paraiškos padavimo data: **1994 05 19**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1994 12 27**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 12 27**

(31, 32, 33) Prioritetas: **9310520, 1993 05 21, GB**
9405292, 1994 03 17, GB

(72) Išradėjas:
Washington Odur Ayuko, GB

(73) Patent savininkas:
RADOPATH LIMITED, 17 Bond Street, St. Helier, Jersey, Channel Islands, GB

(74) Patentinis patikėtinis:
Marius Jakulis-Jason, 3, A.A.A. Baltic Service Company, Rūdninkų g. 18/2-12, 2001 Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:
Arilinio agentai, naudojami navikams arba virusinėms infekcijoms gydyti

(57) Referatas:

Teikiami įvairūs arilinio agentai, aktyviai gydantys vėžį ir virusinę infekciją. Šie aktyvūs junginiai turi aromatinių žiedų su bent viena labilia atskylančia grupe ir bent viena elektrofiline grupe. Prioritetiniai aktyvūs junginiai yra chlorbenzensulfonogštys ir įvairiai halogeninti nitrobenzeno dariniai. Antivirusinio poveikio požiūriu, aktyvūs junginiai yra efektyvūs prieš ŽIV infekcijas.

Šis išradimas siejamas su arilinimo agentais, pirmiausiai fenilino agentais, kurie gali būti naudojami kaip vaistai, ypač vėžiui ir virusinėms infekcijoms gydyti.

Plačiausia prasme šis išradimas siejamas su arilinimo agentais, naudojamais navikams arba virusinėms infekcijoms, tarkim ŽIV, gydyti. Arilinimo agentas pirmiausia yra junginys, turintis arilo grupę, kurios aromatinis žiedas, geriausiai, yra karbociklinis ir kiekvienu atveju turi bent vieną labilų pakaitą ir bent vieną elektrofilinį pakaitą. Geriausiai, jei karbociklinis ar kitoks aromatinis žiedas yra monociklinis, ir bet koku atveju šis aromatinis žiedas turi vieną ar kelias karboksirūgštis arba sulfonrūgštis grupes kartu su viena ar keliomis nitro ir/arba amino grupėmis ir/arba vienu ar keliais halogenų pakaitais. Geriausia, kad pakaitų tarpe nebūtų daugiau kaip dviejų nitro pakaitų. Labiausiai efektyvi struktūra yra halogeno (pvz. chloro) ir nitro pakaitų kombinacija, ypač monocikliniame arilinimo agente, sudarytame iš žiedo, turinčio karboksilinės rūgštis pakaitą. Tokios struktūros pavyzdys gali būti junginys mono-nitro- ir mono-chlor-pakaitų pagrindu (pavyzdžiui 2-chlor-5-nitrobenzoinė rūgštis ar 2-chlor-4-nitrobenzoinė rūgštis).

Šiame išradime teikiamas junginys vėžio bei virusinės infekcijos sukeltų ligų, pirmiausiai AIDS, gydymui, ir šis junginys apima aromatinio žiedo struktūrą, turinčią

bent viena labilų atskylantį pakaitą ir bent vieną elektrofilinį pakaitą, o jei jame yra dvi orto-nitro grupės ir para-sulfogrupė arba trys simetrinės nitro grupės ir labili grupė yra pirmoje pozicijoje, apibrėžta Tarptautinės paraiškos Nr. W091/15200 aprašyme, naudojama koncentracija yra didesnė, negu 1×10^{-3} molio/litre.

Apskritai, šiame išradime teikiamas junginys turi bendrą formulę:



kurioje n yra sveikas skaičius, ne mažesnis už 2, o kiekvienas X yra tokia pati arba skirtinga labili grupė arba elektrofilinė grupė, ir tada, kai yra ne mažiau kaip dvi X grupės, kurios yra ne nitro grupės, bent viena iš jų yra labili grupė ir bent viena elektrofilinė grupė.

Kadangi, kaip manoma, gydymo mechanizmas yra arilinimas, paprastai naudojamos didelės vaistų koncentracijos ir didelės dozės. Šio išradimo junginių koncentracijos apskritai yra ne mažesnės, kaip maždaug 1×10^{-2} molio/litre, o dozės išraiška yra ne mažiau, kaip 5 mg/kg.

Prenkant pakaitų grupuotes šio išradimo junginiams, pagrindinis dalykas yra tai, kad kiekviename konkrečiame aromatiname žiede turi būti bent viena pakeista labili grupė ir bent viena pakeista elektrofilinė grupė. Reikia pažymėti, kad ta pati grupė, kuri viename konkrečiame žiede laikoma labilia grupe, kitame alternatyviame žiede gali būti elektrofilinė grupė. Dar daugiau, kai bent du pakaitai yra nitro grupės, labilus pakaitas gali būti žiedo vandenilis.

Suvokus tai, kas čia pasakyta, geriausios pakaitų grupės apibrėžiamos kaip grupės, kuriose bent vienas X parenkamas iš tokių grupių:

elektrofilinės grupės	SO_3H , SO_3M (kurioje M yra metalas, pavyzdžiui kalis), halogenas ir NO_2 ;
-----------------------	---

labilios grupės halogenas, SO_3H , SO_3M (kurioje M yra metalas), NH_2 , pakeistas NH_2 , pavyzdžiui NHR_1 , NR_1R_2 (kur R_1 ir R_2 yra tokia pati arba skirtinga grupė ir ši grupė yra alkilo, alkiloksi arba hidroksialkilo grupė), COOH , CONH_2 , pakeista CONH_2 , pavyzdžiui CONHR_1 , CONR_1R_2 (kur R_1 ir R_2 apibrėžtos anksčiau) ir COOR_3 (kur R_3 yra metalas arba alkilas).

Kaip bendri šio išradimo junginių pavyzdžiai minėtini tokie junginiai:

chlordinitrobenzensulforūgštys,
chlorbenzensulforūgštys,
dichlorbenzensulforūgštys,
aminodinitrobenzensulforūgštys,
nitrometilbenzensulforūgštys,
gliutationildinitrobenzensulforūgštys,
nitrochlorbenzensulforūgštys,
dinitrobenzensulforūgštys,
dinitrochlorbenzenai,
dinitrofluorbenzenai,
dichlordinitrobenzenai,
trinitrofenoliai, pvz. pikrino rūgštis,
trinitroanilinais,
trinitrochlorbenzenai,
trinitrobenzensulforūgštys,
chlordinitrobenzoinės rūgštys,
dichlorbenzoinės rūgštys,
dinitrobenzoinės rūgštys,
nitrochloranizolai,
aminodinitrobenzamidai,

dinitroanilinai,
 dinitrochloranilinai,
 chlornitroanilinai,
 dinitrofluoranilinai.

Čia minėtus junginius galima apibendrinti bendra formule:



kurioje X' yra SO_3H , SO_3M (kur M yra metalas), halogenas, pavyzdžiui chloras, fluoras ir pan., COQ (kur Q yra hidroksilo, amino ar pakeista amino grupė, arba OR_3 grupė, kurioje R_3 yra metalas arba alkilas), NH_2 , pakeista NH_2 , NO_2 arba OH, X'' yra vandenilis, halogenas, glutationo arba nitro grupė, kiekviena B grupė yra tokia pati arba skirtinga, ir yra vandenilis, halogenas arba nitro grupė, ir C yra vandenilis, nitro, amino (tame tarpe ir pakeista amino), halogeno, alkilo arba glutationo grupė.

Šių junginių pageidautini požymiai yra tokie:

X' yra SO_3H , SO_3M (kur M yra metalas), halogenas, pavyzdžiui chloras, fluoras ir pan., amino, nitro arba COOH grupės, o

C yra vandenilis, alkilo, pvz. metilo, amino arba nitro grupės.

Šio išradimo junginius, turinčius priešvėžinių ir antivirusinių savybių, galima suskirstyti į keletą prioritetinių grupių, pavyzdžiui taip:

(i) Junginys, turintis bendrą formulę:



kurioje A yra vandenilis, halogenas, pvz. chloras, fluoras ir pan., arba glutationo grupė;

B yra vandenilis, nitro grupė arba halogenas, pvz. chloras ir pan.;

C yra vandenilis, nitro, amino (tame tarpe pakeista amino), halogeno, alkilo arba glutationo grupė, o

D yra vandenilis, halogenas arba nitro grupė.

Čia paminėti junginiai, turintys III formulę, yra prioritetiniai, nes manoma, kad sulfogrupė gali suteikti emulguojančių savybių, kurios yra naudingos, kadangi jos padidina junginių tirpumą, o tai, savo ruožtu, pagerina biologinį įsisavinimą ląstelėse.

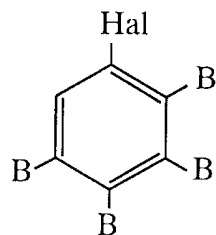
Iš junginių, turinčių III formulę, labiau prioritetiniai yra šie junginiai:

- 4-chlor-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
- 4-chlorbenzensulforūgštis,
- 2,5-dichlorbenzensulforūgštis,
- 4-amino-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
- 3-nitro-4-metilbenzensulforūgštis,
- 2-chlor-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
- 2-glutationil-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
- 4-glutationil-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
- 3-nitro-4-metilbenzensulforūgštis,
- 3-nitro-4-chlorbenzensulforūgštis,
- 2,4-dinitrobenzensulforūgštis.

Ypač prioritetiniai yra šie junginiai:

- 4-chlor-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
- 4-chlorbenzensulforūgštis,
- 2,5-dichlorbenzensulforūgštis,
- 4-amino-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
- 3-nitro-4-metilbenzensulforūgštis,
- 2-chlor-3,5-dinitrobenzensulforūgštis.

(ii) Junginys, turintis bendrą formulę:



(IV),

kurioje Hal reiškia halogeną, pvz. chlorą, fluorą ar pan., o visos B grupės, kurios gali būti tokios pačios arba skirtingos, apibrėžtos anksčiau.

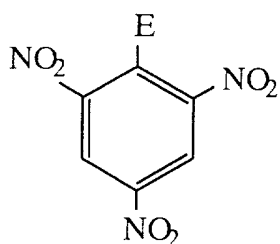
Tarp junginių, aprašomų IV formule, labiau prioritetiniai yra šie junginiai:

- 1-chlor-2,4-dinitrobenzenas,
- 1-chlor-3,4-dinitrobenzenas,
- 1-fluor-2,4-dinitrobenzenas,
- 1,2-chlor-4,5-dinitrobenzenas,
- 1,3-chlor-4,5-dinitrobenzenas.

Ypač prioritetiniai yra šie junginiai:

- 1,3-chlor-4,5-dinitrobenzenas,
- 1-chlor-2,4-dinitrobenzenas,
- 1-fluor-2,4-dinitrobenzenas.

(iii) Junginys, turintis bendrą formulę:



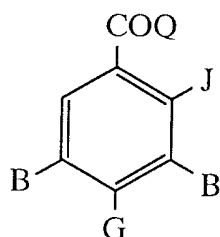
(V),

kurioje E yra SO_3H , SO_3M (kur M yra metalas, pvz. kalis), NH_2 arba pakeista NH_2 , halogenas arba hidroksilo grupė.

Tarp junginių, aprašomų V formule, labiau prioritetiniai yra šie junginiai:

- 2,4,6-trinitrofenolis (pikrino rūgštis),
- 2,4,6-trinitroanilinas,
- 2,4,6-trinitrobenzensulfonrūgštis.

(iv) Junginys, turintis bendrą formulę:



(VI),

kurioje B grupės, kurios gali būti tokios pačios arba skirtingos, apibrėžtos anksčiau,

G yra tokia pati grupė, kaip anksčiau apibrėžta C grupė, išskyrus alkilą ir glutotioną,

J yra vandenilis arba halogenas, ir

Q yra hidroksilo, amino ar pakeista amino grupė, arba OR_3 grupė, kurioje R_3 yra metalas arba alkilas.

Tarp junginių, aprašomų VI formule, labiau prioritetiniai yra šie junginiai:

2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis,

4-chlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis,

2,5-dichlorbenzoinė rūgštis,

2,4-dinitrobenzoinė rūgštis,

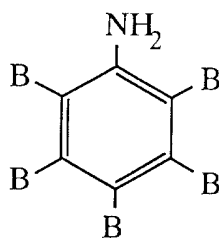
3,5-dinitrobenzoinė rūgštis,

3-nitro-4-chloranizolas,

4-amino-3,5-dinitrobenzamidai.

Iš čia išvardintų junginių, visi, išskyrus tris paskutiniuosius, yra ypač prioritetiniai.

(v) Junginys, turintis bendrą formulę:



(VII),

kurioje B grupės, kurios gali būti tokios pačios arba skirtingos, yra tokios, kaip apibrėžtos anksčiau, kartu su jų amino pakeistais dariniais.

Tarp junginių, aprašomų VI formule, labiau prioritetiniai yra šie junginiai:

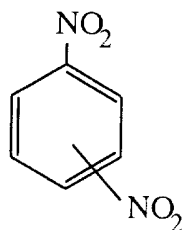
2,6-dinitroanilinas,
 2,4-dinitroanilinas,
 3,5-dinitroanilinas,
 2,4-dinitro-6-chloranilinas,
 2,6-dinitro-4-chloranilinas,
 2-chlor-4-nitroanilinas,
 2,4-dinitro-5-fluoranilinas.

Ypač prioritetinis yra:

2,6-dinitroanilinas.

Kaip jau buvo minėta anksčiau, jei yra bent du nitro pakaitai, labili grupė gali būti žiedo vandenilis. Šiuo požiūriu galima paminėti:

(vi) Junginį, turintį bendrą formulę:



(VIII),

kitaip tariant:

1,2-dinitrobenzeną,
 1,3-dinitrobenzeną,
 1,4-dinitrobenzeną.

Šio išradimo junginius galima gauti žinomais pakeistų benzeno darinių gavimo būdais. Šie būdai aprašyti įvairiuose standartiniuose tekstuose, pavyzdžiui Harry P. Schultz'o knygoje "Organic Syntheses", 1963, Collective Volume 4, p. 364-366, kurią išleido John Wiley and Sons Inc.

Šio išradimo junginius galima naudoti farmacinėse kompozicijose, kuriose turi būti bent vienas aktyvus junginys ir tirpiklis arba užpildas. Taigi, šis išradimas apima farmacines kompozicijas, kurių sudėtyje yra šio išradimo junginys ir farmacijai tinkamas tirpiklis arba užpildas (pvz. vanduo).

Tokia kompozicija gali būti vienos masės formoje, tačiau geriau ją gaminti vienkartinį dozių formoje. Taigi, tokia kompozicija, pavyzdžiui, gali būti suformuota į tabletes, kapsules, miltelius, tirpalus ar suspensijas.

Kompozicijas pagal šį išradimą galima gaminti iš čia apibrėžtų aktyvių junginių tradiciniais farmacijos metodais. Čia naudojami farmacinių preparatų gamyboje gerai žinomi skiedikliai, užpildai ir t.t. bei farmacijos praktikoje gerai žinomos vaistų formos, kurias galima parinkti priklausomai nuo esamų reikmių bei gydytojo požiūrio.

Taigi, kaip bus parodyta vėliau, šio išradimo junginius galima skirti tirpalo steriliame dejonizuotame vandenyje formoje. Be to, jei reikia, tirpumą galima pagerinti dimetilsulfoksidu (DMSO).

Be to, šis išradimas apima ir jame apibrėžtų junginių panaudojimą medicininiuose preparatuose vėžio arba virusinės infekcijos profilaktikai arba terapijai, pavyzdžiui vėžio auglio augimui mažinti arba eliminuoti.

Apie šio išradimo junginių dozavimą galima spręsti pagal gyvulėlių tyrimo rezultatus, kurie aprašomi toliau. Šie tyrimai rodo, kad efektyvios dozės yra maždaug nuo 50 mg/kg iki 200 mg/kg ir net iki 400 mg/kg. Todėl reikia manyti, kad tipiškos dozės žmonėms turi būti nuo maždaug 5 mg/kg iki maždaug 20 mg/kg, o gal būt net iki 40 mg/kg ir dar daugiau. Koncentracijos ir dozės turi būti pakankamos, kad arilinio mechanizmas pradėtų veikti.

Iš anksčiau pateiktų ypač prioritetinių junginių sąrašų galima suprasti, kad labiausiai efektyvūs šio išradimo junginiai, surašyti tikėtina mažėjančia efektyvumo eile, yra tokie:

- 4-chlor-3,5-dinitrobenzensulfonrūgštis,
- 4-chlorbenzensulfonrūgštis,
- 1,5-chlor-2,3-dinitrobenzenas,
- 2,4,6-trinitrofenolis (pikrino rūgštis),
- 2,4-chlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis,
- 2,5-dichlorbenzensulfonrūgštis,
- 4-amino-3,5-dinitrobenzensulfonrūgštis,

3-nitro-4-metilbenszensulfonrūgštis,
4-chlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis,
2,6-dinitroanilinas,
2,4-dinitrochlorbenzenas,
2,4-dinitrofluorbenzenas,
2,4,6-trinitrochlorbenzenas,
2,5-dichlorbenzoinė rūgštis,
2-chlor-3,5-dinitrobenszensulfonrūgštis.
2,4-dinitrobenzoinė rūgštis.

Ypač prioritetiniai yra tie junginiai, kuriuose bent vienas X yra parinktas iš:

labilių pakaitų grupės (ių)	1 ar 2 halogeno grupės ir/arba NH_2 arba pakeista NH_2 ir/arba COOH arba pakeista COOH ir/arba alkilas ir/arba $\text{SO}_3\text{H}/\text{SO}_3\text{M}$
elektrofilinių pakaitų grupės (ių)	1 ar 2 nitro grupės ir/arba $\text{SO}_3\text{H}/\text{SO}_3\text{M}$ ir/arba 1 ar 2 halogeno grupės

Be to, nors šio išradimo junginių dozės apibūdintos anksčiau, jei yra trys simetriški nitro pakaitai arba aktyvus agentas yra kitoks, kaip nurodyta Tarptautinėje paraiškoje Nr. WO 91/15200, aktyvaus agento koncentracijos bet kokiame preparate turi būti ne mažesnės, kaip 1×10^{-2} molio/litre.

Toliau aprašomi bandymai su gyvulėliais, kurie rodo žymų šio išradimo junginių aktyvumą.

GYVULĖLIŲ TYRIMAI

Šių tyrimų tikslas - įvertinti panašią struktūrą turinčių junginių, kurie gali veikti kaip arilinio agentai, antivėžines savybes. Šių agentų veikimą *in vivo* įvertina pagal įtaką dviems ascitiniams augliams (pelių gaubtinės žarnos adenokarcinomai MAC15A ir pelių leukemijai P388) bei įvairiems kietų auglių modeliams. Ascitinio auglio MAC15A ląsteles ip inokuliacijos būdu (5×10^5 ląstelių/ml) transplantuoja vyriškos lyties NMR1 pelėms (1 lentelė). P388 transplantuoja ip vyriškos lyties BDF1 pelėms (ląstelių tankis 1×10^6 ląstelių/ml) (2 lentelė).

Kietų auglių modeliai yra MAC13 ir MAC16 pelių gaubtinės žarnos adenokarcinomos, B16 F1 pelių melanoma bei M5076 retikulinio audinio ląstelių sarkoma.

Abiem atvejais gyvulėlius laiko grupėmis nuo 5 iki 8 gyvulėlių. MAC15A, P388, B16 F1 ir M5076 atveju gydymą pradeda po trijų dienų nuo ip transplantacijos, o MAC13 ir MAC16 kietų auglių modelių atveju gydymą pradeda tada, kai vidutinis auglio dydis pasiekia 40 mm³.

Jei nepažymėta kitaip, naudojamus junginius ištirpina DMSO ir atskiedžia steriliu distiliuotu vandeniu iki reikiamos koncentracijos galutiniame 200 µl tūryje. Priešvėžinį veikimą įvertina, lygindami išgyvenimo trukmės medianą arba auglio augimo slopinimą su tirpiklių kontrolės rezultatais. Gauti rezultatai pateikti 1-8 lentelėse.

Tirpalas dozuojamas tokiu būdu:

Objektai:	Gyvulėlių skaičius: 10, svoris: 22 g
Dozė:	50 mg/kg gyvulėlio kūno svorio per parą, t.y. 1,1 mg pelei per parą
Bendra dozė:	55 mg aktyvaus ingrediento (atitinka 5 dienų dozę).
Preparatas:	10 ml tirpiklio ir 55 mg junginio paskirstomi į 50 dozių po 1,1 mg, ištirpintų 200 µl tirpiklio

1 lentelė. Priešvėžinė įtaka MAC15A (pelių gaubtinės žarnos adenokarcinomai).

Struktūros-aktyvumo ryšys. 5 gyvulėliai grupėje. Dozė 100 mg kg⁻¹ ip per parą

Junginys	Režimas (dienos)	T/C % ^a
4-chlorbenzensulforūgštis	1,2,3,4,5	443
4-chlor-3,5-dinitrobenzensulforūgštis	1,2,3,4,5	414
1,5-dichlor-2,3-dinitrobenzenas	1,2,3,4,5	386
2,4,6-trinitrofenolis	1,2,3	300
4-amino-3,5-dinitrobenzensulforūgštis	1,2,3,4,5	286
4-chlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis	1,2,3,4,5	271
2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis	1,2	243
2-gliutationil-3,5-dinitrobenzensulforūgštis	1,2,3,4,5	242
3-nitro-4-metilbenzensulforūgštis	1,2,3,4,5	229
2,6-dinitroanilinas	1,2,3,4,5	214
2,5-dichlorbenzensulforūgštis	1,2,3,4,5	212
1,4-dinitrobenzenas	1,2	200
1-chlor-3,4-dinitrobenzenas	1,2,3,4,5	200
1-chlor-2,4-dinitrobenzenas	1,2,3,4,5	188
2,4,6-trinitrobenzensulfoninė rūgštis	1,2,3,4,5	188
2-chlor-4-nitroanilinas	1,2,3,4,5	171
2,5-dichlorbenzoinė rūgštis	1,2,3,4,5	171
2,4-dinitrobenzensulfoninė rūgštis	1,2,3,4,5	171
1,2-dichlor-4,5-dinitrobenzenas	1,2,3,4,5	171
4-chlor-3-nitrobenzensulfoninė rūgštis	1,2,3,4,5	140
2-chlor-3,5-dinitrobenzensulfoninė rūgštis	1,2,3,4,5	137
1-clor-2,4,6-trinitrobenzenas	1,2,3	113
4-gliutationil-3,5-dinitrobenzenas	1,2,3,4,5	113
2,4-dinitroanilinas	1,2	100
2,4-dinitrobenzoinė rūgštis	1,2,3,4,5	100
3,5-dinitrobenzoinė rūgštis	1,2,3,4,5	100
4-amino-3,5-dinitrobenzamidaz	1	100

Junginys	Režimas (dienos)	T/C % ^a
4-chlor-3-nitroanizolas	1,2,3,4,5	100
4-chlor-2,6-dinitroanilinas	1,2,3,4,5	87
6-chlor-2,4-dinitroanilinas	1,2,3,4,5	87
1-fluor-2,4-dinitroanilinas	1	75
1-fluor-2,4-dinitrobenzenas	1	62,5 ^b

a = vidurkis, T - bandomoji grupė, C - kontrolė su tirpikliu, ^b - toksinė mirtis, ip- į pilvo ertmę

2 lentelė. Priešvėžinė įtaka P383 (pelių leukemijai). 8 gyvulėliai grupėje. Gydomas ip nuo pirmos iki penktos paros

Junginys	Dozė	T/C% ^a
4-chlor-3,5-dinitrobenzensulfurūgštis	100 mg/kg ⁻¹	203
4-chlor-3,5-dinitrobenzensulfurūgštis	50 mg/kg ⁻¹	259

a = vidurkis, T - bandomoji grupė, C - kontrolė su tirpikliu

3 lentelė. Priešvėžinė įtaka P383 (pelių leukemijai). Gydomas ip 4-chlor-3,5-dinitrobenzensulfurūgštimi (CDNSA). 8 gyvulėliai grupėje. Nurodyta paros dozė.

Junginys	Dozė (mg/kg)	Režimas (paros)	T/C% ^a
CDNSA	100	1,2,3,4,5	325
	75	1,2,3,4,5	300

a = vidurkis, T - bandomoji grupė, C - kontrolė su tirpikliu

4 lentelė. Priešvėžinė įtaka M5076 retikulinio audinio ląstelių sarkomai 16 parų po im transplantacijos. 7 gyvulėliai grupėje. Vaistai ištirpinti kukurūzų aliejuje. Nurodytos paros dozės

Junginys	Dozė (mg/kg)	Būdas	Režimas (paros)	Auglio svorio slopinimo %
2,4 BA	75 ^a	ip	1,4,6,9	79, 88 ^b
	50	ip	1,4,6,9	57
	25	ip	1,2,4,6,9	75
	75	sc	1,4,5,7,9	66
	50	sc	1,2,4,5,6,7,9	76
	25	sc	1,2,4,5,6,7,9	63
2,4 BZ	2,5 ^a	ip	1,2,3,4,5,6,7,8,9	51
	1,25	ip	1,2,3,4,5,6,7,8,9	34
2,4 BM	1,0 ^a	ip	1,2,3,4,5,6,7,8,9	41
	0,5	ip	1,2,3,4,5,6,7,8,9	39
	0,25	ip	1,2,3,4,5,6,7,8,9	42

^a - maksimali toleruojama dozė

^b - du nepriklausomi bandymai; antrame bandyme keturi gyvulėliai neturėjo auglio

2,4 BA = 2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis

2,4 BZ = 2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzamidai

2,4 BM = 2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzoinės rūgšties metilo esteris

sc - po oda

5 lentelė. Priešvėžinė įtaka B16F1 pelių melanomai 12 parų po sc transplantacijos. 6 gyvulėliai grupėje. Vaistai ištirpinti kukurūzų aliejuje. Nurodytos paros dozės

Junginys	Dozė (mg/kg)	Būdas	Režimas (paros)	Auglio svorio slopinimo %
2,4 BA	75 ^a	ip	1,5	71, 81 ^b
	50	ip	1,5	45, 56 ^b
	25	ip	1,5	13
	75	sc	1,3,5	30
	50	sc	1,3,5	9

Junginys	Dozė (mg/kg)	Būdas	Režimas (paros)	Auglio svorio slopinimo %
2,4 BZ	25	sc	1,3,5	22
	2,5 ^a	ip	1,2	39
	1.25	ip	1,2	17
4 BA	100	ip	1,5	39
	75	ip	1,5	41
	50	ip	1,5	10
4 BZ	5 ^a	ip	1,3,5	18
	2.5	ip	1,3,5	18
	1.25	ip	1,3,5	27
4 BM	2,5 ^a	ip	1,3	67
	1,25	ip	1,2,3	43

^a - maksimali toleruojama dozė

^b - du nepriklausomi bandymai

2,4 BA = 2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis

2,4 BZ = 2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzamidai

4 BA = 4-chlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis

4 BZ = 4-dichlor-3,5-dinitrobenzamidai

4 BM = 4-chlor-3,5-dinitrobenzoinės rūgšties metilo esteris

6 lentelė. Priešvėžinė įtaka MAC13 pelių gaubtinės žarnos adenokarcinomai 12 parų po im transplantacijos. Vaistai ištirpinti kukurūzų aliejuje. Nurodytos paros dozės

Junginys	Dozė (mg/kg)	Būdas	Režimas (paros)	Auglio svorio slopinimo %
2,4 BA	75 ^a	ip	1,4,5	45
2,4 BA	50	ip	1,2,3,4,5,6,7,8,9	39
2,4 BZ	2,5 ^a	ip	1,2,3,4,5,6,7,8,9	51
2,4 BZ	1.25	ip	1,2,3,4,5,6,7,8,9	34

^a - maksimali toleruojama dozė

2,4 BA = 2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis¹

2,4 BZ = 2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzamidai

2 BA = 2-chlor-5-nitrobenzoinė rūgštis²

Pastabos:¹ žr. brėžinį Fig. 3² žr. brėžinį Fig 4

7 lentelė. Priešvėžinė įtaka MAC16 pelių gaubtinės žarnos adenokarcinomai po im transplantacijos 11 dieną nuo gydymo 2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzoine rūgštimi (2,4 BA) pradžios. Vaistai ištirpinti kukurūzų aliejuje. Gydymo pradžioje auglių tūriai buvone mažesni, kaip 40 mm³. 6 gyvulėliai grupėje. Nurodytos paros dozės

Junginys	Dozė (mg/kg)	Būdas	Režimas (paros)	Auglio svorio slopinimo %
2,4 BA	75 ^a	ip	1,2,5,8	88
	50	ip	1,2,4,5,8	91

^a - maksimali toleruojama dozė

8 lentelė. Priešvėžinė įtaka B16 pelių melanomai 12 dienų po sc transplantacijos moteriškos lyties C57 juodoms pelėms. 6 gyvulėliai grupėje.

Junginys	Dozė (mg/kg)	Režimas (paros)	Auglio svorio slopinimo %
2-chlor-5-nitrobenzoinė rūgštis	700	1,2,3,4,5,6	62

Be to buvo atlikti preliminarūs šio išradimo junginių, pirmiausiai 4-chlor-3,5-dinitrobenzensulforūgšties, antivirusinio veikimo bandymai.

PRELIMINARŪS BANDYMAI

(i) Aštrios infekcijos bandymas

Žmogaus imunodeficito viruso ŽIV-1_{RF} didelio titro kultūrą augina H9 ląstelėse su RPMI 1640 (Flow laboratories), pridėję fetalinio veršiuko serumo, penicilino (100IU/ml). Ląstelių liekanas pašalina mažo greičio centrifugavimu, o viršutinį sluoksnį, kol jo prireikia, laiko -70 °C temperatūroje. Tipiško bandymo metu C8166 T-

limfoblastoido CD4+ ląsteles inkubuoja su LOXTCID50 ŽIV21_{RF} 37 °C temperatūroje 90 minučių, ir tada tris kartus perplauna fosfatais buferintu sūrymu (PBS). Ląstelių porcijas resuspenduoja 1,5 ml auginimo terpės tirpale 6 ml mėgintuvėliuose ir tuoj pat prideda atskiesto junginio tirpalo (nuo 1000 μM iki 0,001 μM). Pagrindinius 100 mM koncentracijos kiekvieno junginio tirpalus gamina dimetilsulfoksido. Galutinė DMSO koncentracija audinių kultūros terpėje yra 1 %. Tada ląsteles inkubuoja 37 °C temperatūroje 5 % anglies dvideginyje (CO₂). Praėjus 72 val. po infekcijos, iš kiekvienos kultūros paima 200 μl viršutinio sluoksnio bandinius ir įvertina ŽIV, naudodami antigenų gaudyklę ELISA, kuri vienodai atpažįsta visus šerdies proteinus (Coulter Electronics, Luton, UK). Imami tokie kontroliniai bandiniai: viršutinis sluoksnius nuo neinfekuotų ir infekuotų ląstelių, infekuotos ląstelės, apdorotos AZT (Roche Products UK, Ltd) ir ddC (Roche). AZT ir ddC aktyvumas duoda IC₅₀ reikšmes, esant atitinkamai 10-30 nM ir 200 nM (žr. 2 pav.). ELISA plokštes analizuoja spektrofotometru. Kiekvieną junginio koncentraciją išbando du kartus, ir duomenys pateikiami kaip dviejų bandymų vidurkis. Bandymuose, matuojant ŽIV šerdies antigenų koncentracijas, įvertinamas junginių aktyvumas.

(ii) Chroniškai infekuotų ląstelių bandymas

Chroniškai infekuotas ląsteles (H9rf) tris kartus perplauna, kad būtų pašalinti ekstraląsteliniai virusai, ir inkubuoja keturias dienas su aktyviais junginiais (200-0,2 μM). ŽIV-1 antigeną viršutiniame sluoksnyje matuoja su ELISA.

Norint išmatuoti junginio toksiškumą, neinfekuotas H9 ląsteles inkubuoja keturias paras su išradimo junginiais. Viršutinį tirpalą nupila, o ląsteles resuspenduoja 200 μl pg augimo terpės, kurioje yra ¹⁴C proteinų hidrolizato. Po 6 valandų ląsteles surenka ir matuoja asimiliuotos ¹⁴C kiekį.

(iii) Toksiškumo bandymas

Norint įvertinti junginio toksiškumą, 2×10^5 neinfekuotų ląstelių turintys kultūrų bandinius auginama 72 val. su tiriamu junginiu. Tada ląsteles perplauna PBSA ir resuspenduoja 200 μ l augimo terpės, turinčios ^{14}C proteinų hidrolizato. Po 12 val. ląsteles surenka ir išmatuoja asimiliuotos ^{14}C kiekį. Kontrolei naudoja neinfekuotas ir neapdorotas ląsteles. Toksiškumą išreiškia kaip proteinų hidrolizato ^{14}C asimiliacijos inhibiciją.

Tokių bandymų su 4-chlor-3,5-dinitrobenzensulfonrūgštimi rezultatai pateikti fig. 1, kuriame RC reiškia Radopath junginį C, t.y. 4-chlor-3,5-dinitrobenzensulfonrūgštį. Be to, rezultatų santrauka pateikta 9 lentelėje.

9 lentelė.

Junginys	IC ₅₀	CD ₅₀	TI
4-chlor-3,5-dinitrobenzensulfonrūgštis	3 μM	8 μM	28,6

IC₅₀ yra vaistų koncentracija, sukelianti ŽIV šerdies antigenų koncentracijos sumažėjimą, įvertinamą pagal Coulter P24 antigenų bandymą ir nustatomą dvigubais viršutinio sluoksnio bandinių, paimtų iš mėgintuvėlių su neapdorotomis aštriai infekuotomis ląstelėmis, praskiedimais. CD₅₀ yra vaistų koncentracija, sukelianti 50 % ląstelių inhibiciją ir nustatoma pagal proteinų hidrolizato ^{14}C asimiliaciją. Terapijos indeksas (TI) nustatomas, padalinus CD₅₀ iš IC₅₀.

Bandymų su kitais šio išradimo junginiais rezultatai apibendrinti 10 lentelėje.

10 lentelė.

Junginys	IC ₅₀	CD ₅₀	TI
2-chlor-3,5-dinitrobenzensulfonrūgštis	25 μM	>200 μM	>8
4-amino-3,5-dinitrobenzensulfonrūgštis	20 μM	100 μM	5
2,4,6-trinitrofenolis	<0,2 μM	95 μM	>475
4-chlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis	30 μM	70 μM	2,33

Tuo pačiu metu atlikti preliminarūs bandymai rodo, kad 2-chlor-5-nitrobenzoinė rūgštis turėtų būti ne mažiau, o gal net labiau efektyvi, negu junginiai, kurių bandymų rezultatai čia pateikti.

Pagal tą pačią čia aprašytą poveikio ŽIV virusui nustatymo metodiką atlikti platesni bandymai, kurių rezultatai pateikiami 11 lentelėse.

11.1 lentelė. Struktūros ir aktyvumo ryšys pagal poveikį ŽIV virusui

Kodas	Junginys	AgIC50	ToxCC50
A grupė			
P1	pikrilo chloridas		
P2	pikrino rūgštis		
P3	pikrilsulforūgštis		
B grupė			
C1	2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis		
C2	2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzamidai		
C3	2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzoinės rūgšties metilo esteris		
C4	4-chlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis		
C5	4-chlor-3,5-dinitrobenzamidai		
C6	4-chlor-3,5-dinitrobenzoinės rūgšties metilo esteris		
C7	2-chlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis		
C8	2-chlor-3,5-dinitrobenzoinės rūgšties metilo esteris		
C9	4-chlor-3-nitrobenzoinė rūgštis		
C10	2-chlor-4-nitrobenzoinė rūgštis		
C11	3,4-dichlorbenzoinė rūgštis		
C12	2,5-dichlorbenzoinė rūgštis		
C13	4-chlorbenzoinė rūgštis		
C grupė			
S1	4-chlor-3,5-dinitrobenzensulforūgštis		
S2	2-chlor-3,5-dinitrobenzensulforūgštis		
S3	4-amino-3,5-dinitrobenzensulforūgštis		
S4	4-chlor-3-nitrobenzensulforūgštis		
S5	4-chlorbenzensulforūgštis		
S6	4-nitrotoluensulforūgštis		
S7	2,5-dichlorbenzensulforūgštis		

Kodas	Junginys	Ag ^{IC50}	Tox ^{CC50}
S8	2,4-dinitrobenzensulfonogštis		
D grupė			
E1	1-chlor-3,4- dinitrobenzenas		
E2	1-chlor-2,4- dinitrobenzenas		
E3	1,2-dichlor-4,5- dinitrobenzenas		
E4	2,3-dichlornitrobenzenas		
E5	2,4-dichlornitrobenzenas		
E6	2,5-dichlornitrobenzenas		
E7	3,4-dichlornitrobenzenas		
E8	3,5-dichlornitrobenzenas		
E9	1,5-dichlor-2,3-dinitrobenzenas		
E10	1,2,3-trichlor-4-nitrobenzenas		
E11	1,2,4-trichlor-5-nitrobenzenas		
E12	2,4,6-trichlornitrobenzenas		
E13	2,3,4,6-tetrachlornitrobenzenas		
E14	pentachlornitrobenzenas		

11.2 lentelė

P junginiai	IC50 (Antivirusinis)	CC50 (toksiškumas)	SI (Selektyvumo indeksas)
Prieš ŽIV-1RF			
P1	0,6	7	10
	-	5	-
	0,4	-	-
Vidurkis	0,5	6	12
P2	38	67	2
P3	>200	>200	-
Prieš ŽIV-1IIB			
P1	0,6	7	11,6
	1	7	7
Vidurkis	0,8	7	9
Prieš chroniškai infekuotas ląsteles			
P1	0,9	7	8
	2	12	6
Vidurkis	1,5	9,5	6

11.3 lentelė

C junginiai	IC50 (Antivirusinis)	CC50 (toksiškumas)	SI (Selektyvumo indeksas)
Prieš ŽIV-1IIB			
C1	5	70	14
	36	70	2
	33	70	2
	35	60	2
Vidurkis	27	70	3
Prieš ŽIV-1RF			
C1	7	60	8,5
	-	-	56
	16	56	3,5
Vidurkis	11,5	57	5
Prieš chroniškai infekuotas ląsteles			
C1	16	30	2
	16	95	6
Vidurkis	16	63	4
Prieš ŽIV-1IIB			
C2	2	70	35
C3	0,3	7	23
C4	40	100	2,5
	30	70	2,3
Vidurkis	35	85	2,4
C5	5	50	10
C6	5	60	12
C7	23	150	6
	5	>200	>10
Vidurkis	22	>175	8
C8	10	60	5
C9	>200	>200	-
C10	>200	>200	-
C11	>200	>200	-
C12	>200	>200	-

11.4 lentelė

S junginiai	IC50 (Antivirusinis)	CC50 (toksiškumas)	SI (Selektyvumo indeksas)
Prieš ŽIV-1RF			
S1	20	100	5
	19	60	3
Vidurkis	20	80	4
S2	NR		
S3	NR		
S4	>200	>200	-
S5	>200	>200	-
S6	>200	>200	-
S7	>200	>200	-
S8	40	100	2,5
	30	70	2
Vidurkis	35	75	2,4

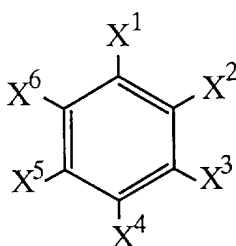
11.5 lentelė

E junginiai	IC50 (Antivirusinis)	CC50 (toksiškumas)	SI (Selektyvumo indeksas)
Prieš ŽIV-1RF			
E1	4	10	2,5
E2	4	13	3
E3	4	7	1,5
E4	80	>200	1,5
E5	180	>200	1
E6	110	>200	2
E7	>200	>200	-
E8	120	>200	1,5
E9	ND		
E10	>200	90	-
E11	>200	>200	-
E12	>200	>200	-
E13	>200	80	-
E14	>200	>200	-

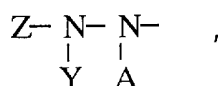
Nors čia aprašyta įvairios specifinės šio išradimo detalės, būtų labai gerai šio išradimo dvasioje ir rėmuose įvertinti ir daugybę kitų galimų modifikacijų. Tarkim, pavyzdžiui, funkcinės grupės gali būti įvairiose kitose pozicijose, o čia išnagrinėti tik specifiniai pavyzdžiai.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginys, skirtas panaudoti vėžio arba virusinės infekcijos sukkelto susirgimo gydymui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys turi aromatinio žiedo struktūrą ir bent vieną pakeistą labilią atskylančią grupę bei bent vieną pakeistą elektrofilinę grupę.
2. Junginys pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi formulę:



kurioje X^1 yra labili atskylanti grupė, viena iš grupių nuo X^2 iki X^6 yra elektrofilinė grupė, o kiti pakaitai nepriklausomai yra elektrofinlinės grupės arba labilios atskylančios grupės, su sąlyga, kad tada, kai X^2 ir X^6 yra nitro grupės, tai X^4 yra ne nitro grupė, ne sulforūgšties grupė ir ne sulfonato grupė, arba X^1 yra ne labili grupė, kaip apibrėžta anksčiau, būtent hidroksilo grupė, amino grupė, sulfo grupė, karboksilo grupė, metiloksi grupė arba grupė, turinti formulę:



kurioje A yra vandenilis arba neporuotas azoto atomo elektronas, Y yra vandenilis arba organinė grupė, o Z yra organinė grupė, arba Y ir Z kartu su gretimu azoto atomu sudaro azoto atomą turintį heterociklą.

3. Junginys pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad turi bendrą formulę:



kurioje n yra sveikas skaičius, ne mažesnis už du, o kiekvienas X yra tokia pati arba skirtinga labili grupė arba elektrofilinė grupė, ir tada, kai yra ne mažiau kaip

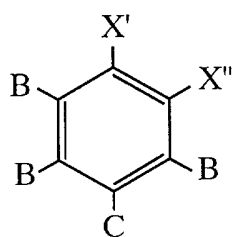
dvi X grupės, kurios yra ne nitro grupės, bent viena iš jų yra labili grupė ir bent viena elektrofilinė grupė.

4. Junginys pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas X parenkamas iš tokių grupių:

elektrofilinės grupės - SO_3H , SO_3M (kur M yra metalas), halogenas ir NO_2 ;

labilios grupės - halogenas, SO_3H , SO_3M (kur M yra metalas), NH_2 , pakeistas NH_2 , pavyzdžiui NHR_1 , NR_1R_2 (kur R_1 ir R_2 yra tokia pati arba skirtinga grupė ir ši grupė yra alkilo, alkiloksi arba hidroksialkilo grupė), COOH , CONH_2 , pakeista CONH_2 , pavyzdžiui CONHR_1 , CONR_1R_2 (kur R_1 ir R_2 apibrėžtos anksčiau) ir COOR_3 (kur R_3 yra metalas arba alkilas).

5. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys turi bendrą formulę:



(II),

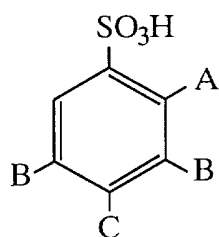
kurioje X' yra SO_3H , SO_3M (kur M yra metalas), halogenas, COQ (kur Q yra hidroksilo, amino ar pakeista amino grupė, arba OR_3 grupė, kurioje R_3 yra metalas arba alkilas), NH_2 , pakeista NH_2 , NO_2 arba OH ,

X'' yra vandenilis, halogenas, glutathiono arba nitro grupė,

kiekviena B grupė yra tokia pati arba skirtinga, ir yra vandenilis, halogenas arba nitro grupė, ir

C yra vandenilis, nitro, amino (tame tarpe ir pakeista amino), halogeno, alkilo arba glutathiono grupė.

6. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys turi bendrą formulę:



(III),

kurioje A yra vandenilis, halogenas arba glutationo grupė;

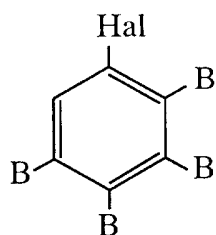
kiekvienas B yra toks pats arba skirtingas ir yra vandenilis, halogenas arba nitro grupė;

C yra vandenilis, nitro, amino (tame tarpe pakeista amino), halogeno, alkilo arba glutationo grupė.

7. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys yra:

4-chlor-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
 4-chlorbenzensulforūgštis,
 2,5-dichlorbenzensulforūgštis,
 4-amino-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
 3-nitro-4-metilbenzensulforūgštis,
 2-chlor-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
 2-glutationil-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
 4-glutationil-3,5-dinitrobenzensulforūgštis,
 3-nitro-4-metilbenzensulforūgštis,
 3-nitro-4-chlorbenzensulforūgštis,
 2,4-dinitrobenzensulforūgštis.

8. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys turi bendrą formulę:



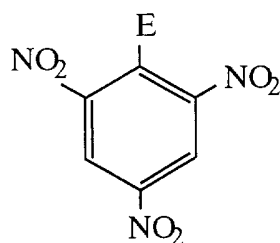
(IV),

kurioje Hal reiškia halogeną, o kiekvienas B yra toks pats arba skirtingas ir yra apibrėžtas 6 punkte.

9. Junginys pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys yra:

2,4-dinitrochlorbenzenas,
 3,4-dinitrochlorbenzenas,
 2,4-dinitrofluorbenzenas,
 1,2-chlor-4,5-dinitrobenzenas,
 1,3-chlor-4,5-dinitrobenzenas.

10. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys turi bendrą formulę:



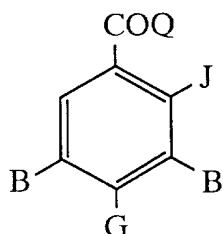
(V),

kurioje E yra SO_3H , SO_3M (kur M yra metalas), NH_2 arba pakeista NH_2 , halogenas arba hidroksilo grupė.

11. Junginys pagal 10 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys yra:

2,4,6-trinitrofenolis (pikrino rūgštis),
 2,4,6-trinitroanilinas,
 2,4,6-trinitrobenzensulfonrūgštis.

12. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys turi bendrą formulę:



(VI),

kurioje B grupės, kurios gali būti tokios pačios arba skirtingos, ir yra apibrėžtos 6 punkte,

G yra tokia pati grupė, kaip 5 punkte apibrėžta C grupė, išskyrus alkilą ir glutationą,

J yra vandenilis arba halogenas, ir

Q yra hidroksilo, amino ar pakeista amino grupė, arba OR_3 grupė, kurioje R_3 yra metalas arba alkilas.

13. 2-Chlor-5-nitrobenzoinė rūgštis, skirta panaudoti vėžio ir virusinių ligų gydymui ir profilaktikai.

14. Junginys pagal 12 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys yra:

2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis,

4-chlor-3,5-dinitrobenzoinė rūgštis,

2,5-dichlorbenzoinė rūgštis,

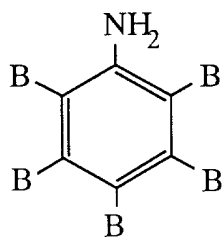
2,4-dinitrobenzoinė rūgštis,

3,5-dinitrobenzoinė rūgštis,

3-nitro-4-chloranizolas,

4-amino-3,5-dinitrobenzamidai.

15. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys turi bendrą formulę:



(VII),

kurioje B grupės, kurios gali būti tokios pačios arba skirtingos, yra tokios, kaip apibrėžtos 6 punkte, kartu su jų amino pakeistais dariniais.

16. Junginys pagal 15 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys yra:

2,6-dinitroanilinas,

2,4-dinitroanilinas,

3,5-dinitroanilinas,

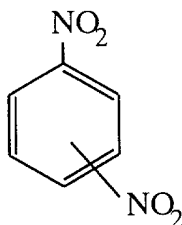
2,4-dinitro-6-chloranilinas,

2,6-dinitro-4-chloranilinas,

2-chlor-4-nitroanilinas,

2,4-dinitro-5-fluoranilinas.

17. Junginys pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad labili grupė jame yra žiedo vandenilis ir šis junginys turi bendrą formulę:



(VIII)

18. Junginys pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys yra:

1,2-dinitrobenzenas,

1,3-dinitrobenzenas,

1,4-dinitrobenzenas.

19. Junginys pagal 3 arba 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad bent vienas X yra parinktas iš:

labilių pakaitų grupės (ių) - 1 ar 2 halogeno grupės ir/arba NH_2
arba pakeistos NH_2 , ir/arba COOH ,
arba pakeistos COOH , ir/arba alkilo,
ir/arba $\text{SO}_3\text{H}/\text{SO}_3\text{M}$;

elektrofilinių pakaitų grupės 1 ar 2 nitro grupės ir/arba
(ių) - $\text{SO}_3\text{H}/\text{SO}_3\text{M}$, ir/arba 1 ar 2 halogeno
grupės.

20. Junginys vėžio ar virusinės infekcijos sukeltų ligų gydymui, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad šis junginys yra:

chlordinitrobenzensulforūgštis,

chlorbenzensulforūgštis,

dichlorbenzensulforūgštis,

aminodinitrobenzensulforūgštis,

nitrometilbenzensulforūgštis,

glutathionildinitrobenzensulforūgštis,

nitrochlorbensensulforūgštis,
dinitrobensensulforūgštis,
dinitrochlorbenzenas,
dinitrofluorbenzenas,
dichlordinitrobenzenas,
trinitrofenolis, pvz., pikrino rūgštis,
trinitroanilinas,
trinitrochlorbenzenas,
trinitrobensensulforūgštis,
chlordinitrobenzoinė rūgštis,
dichlorbenzoinė rūgštis,
dinitrobenzoinė rūgštis,
nitrochloranizolas,
aminodinitrobenzamidai,
dinitroanilinas,
dinitrochloranilinas,
chlornitroanilinas,
dinitrofluoranilinas.

21. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad jos sudėtyje yra junginio pagal bet kurį iš 1 - 20 punktų ir farmacijai tinkamo skiediklio arba užpildo.
22. Farmacinė kompozicija pagal 21 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje skiediklis arba užpildas yra vanduo.

Fig. 1 ŽIV antigeno ir toksiškumo bandymai su RC

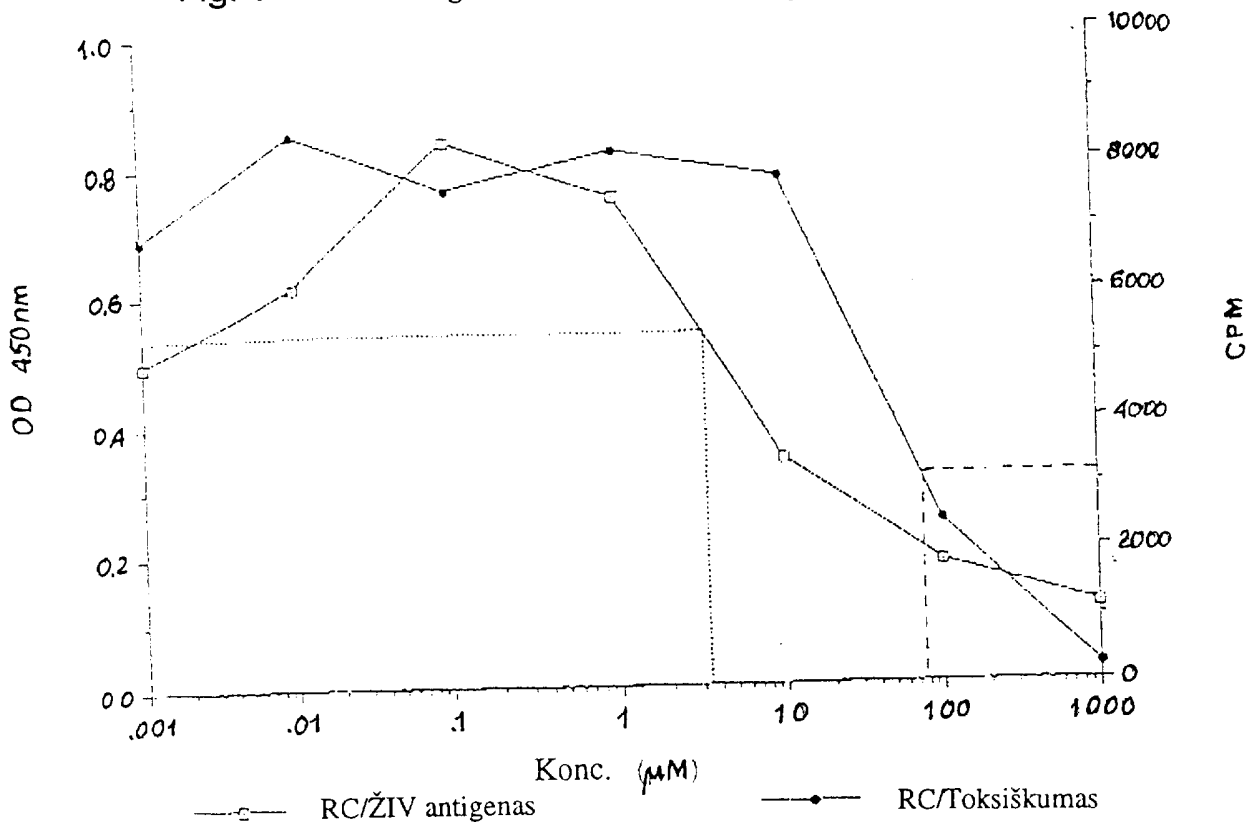


Fig.2 Vidiniai kontrolės bandymai su AZT ir ddCyd

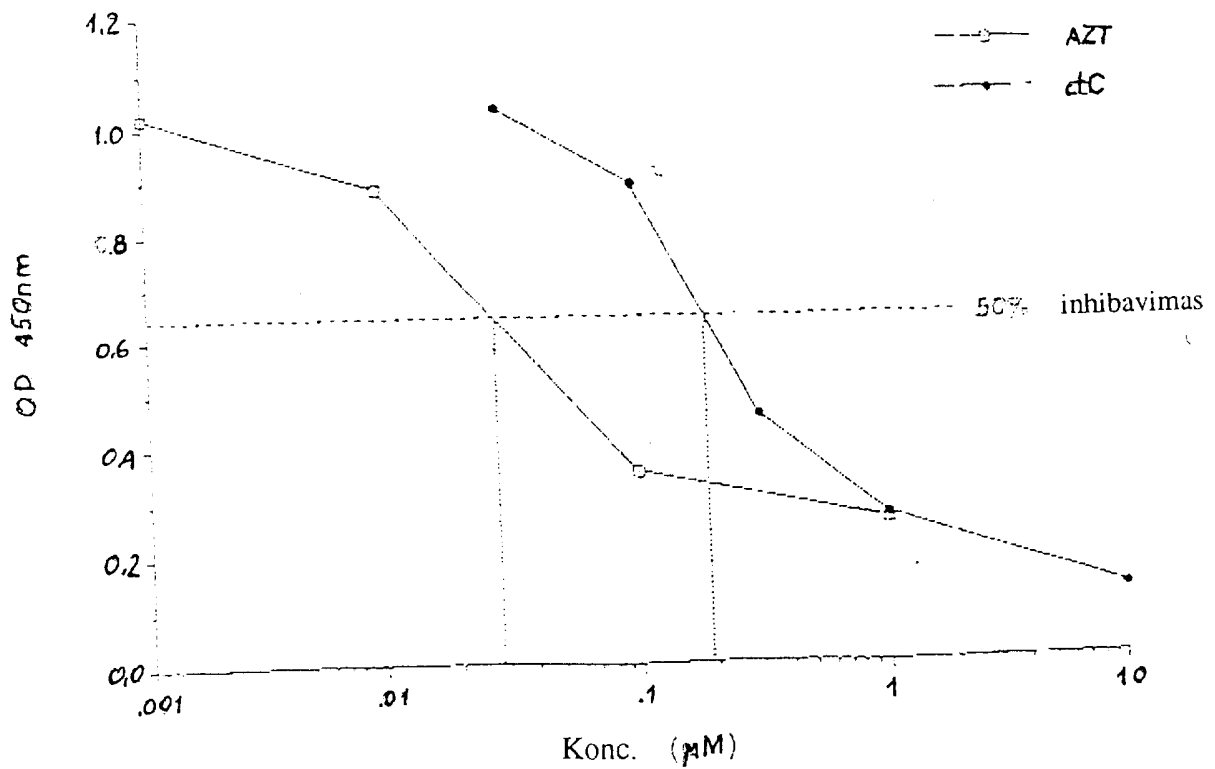


Fig.3 2,4-dichlor-3,5-dinitrobenzoinės rūgšties įtaka MAC13 pelių gaubtinės žarnos adenokarcinomai, transplantuotai sc. Vaistai duoti ip, naudojant išskaidytos dozės režimą. 6 gyvulėliai grupėje

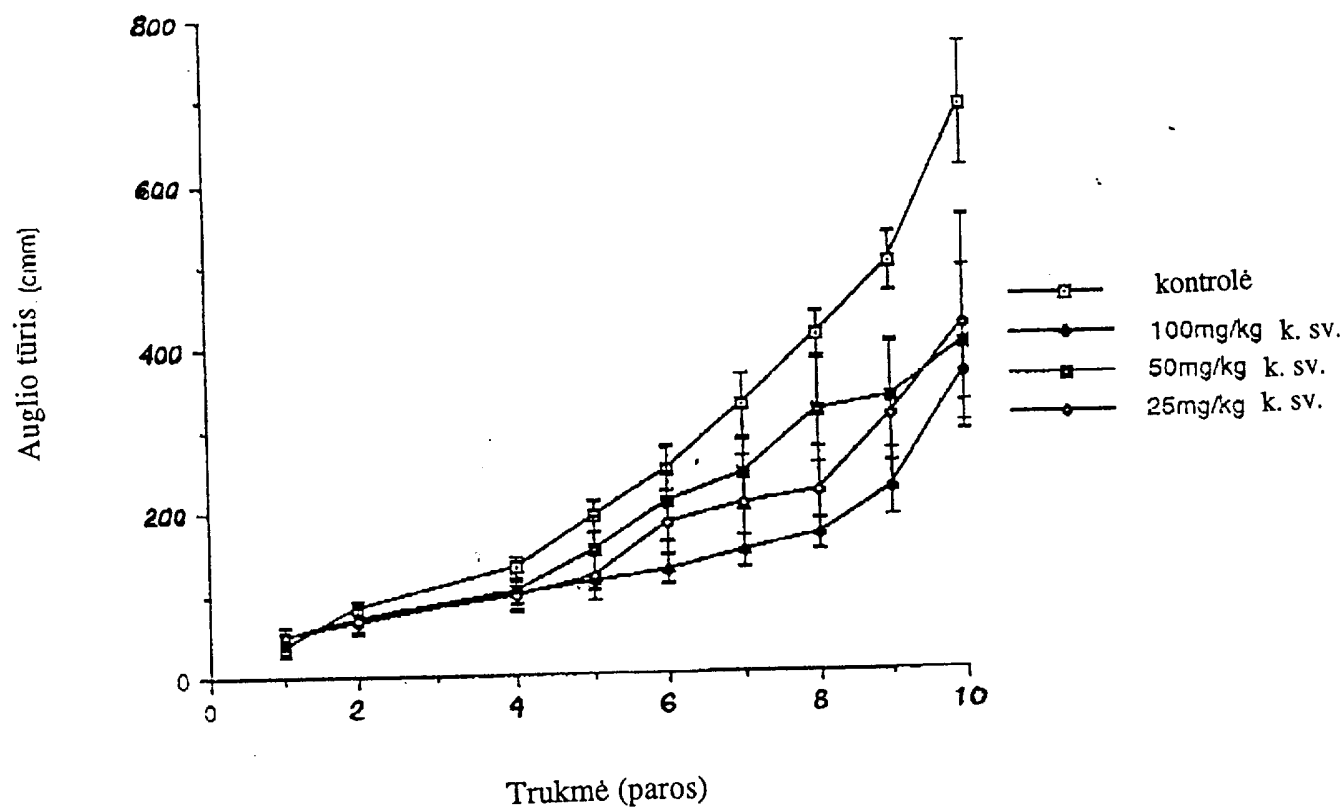


Fig.4 2-chlor-5-nitrobenzoinės rūgšties įtaka MAC13 pelių gaubtinės žarnos adenokarcinomai, transplantuotai sc. Vaistai duoti ip kasdien. 6 gyvulėliai grupėje

