

(19)



(10) **LT 3953 B**

(12)

PATENTO APRAŠYMAS

(11) Patento numeris: **3953**

(51) Int. Cl.⁵: **C07C 233/47**

(21) Paraiškos numeris: **IP1460**

C07C 323/59

A61K 31/195

C07D 207/16

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 11 12**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 05 25**

(45) Patento paskelbimo data: **1996 05 27**

(60) SU duomenys: **SU 4895308, 1991 05 10**

(31, 32, 33) Prioritetas: **40 15 255.3, 1990 05 12, DE**

(72) Išradėjas:

Ekkehard Baader, DE

Harald Burghard, DE

Volkmar Guenzler-Pukall, DE

(73) Patento savininkas:

HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, D-65926 Frankfurt am Main, DE

(74) Patentinis patikėtinis:

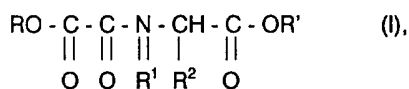
Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Oksalilaminorūgščių dariniai, jų gavimo būdas ir panaudojimas

(57) Referatas:

Išradime aprašomi oksalilaminorūgščių dariniai, kurių formulė I:



kurioje

R ir R' yra vienodi arba skirtingi ir yra C₁-C₆-alkilas arba vandenilis,

R¹ yra vandenilis arba C₁-C₄-alkilas,

LT 3953 B

R^2 yra vandenilis, C_1 - C_6 -alkilas, C_1 - C_3 -alkoksigrupė, karboksilas, C_1 - C_6 -alkoksikarbonilas, arilas, SH, NH_2 arba halogenas, kur alkilo liekanose nėra pakaitų arba turi pakaitus, tokius kaip arilas, OH, SH arba NH_2 , arba

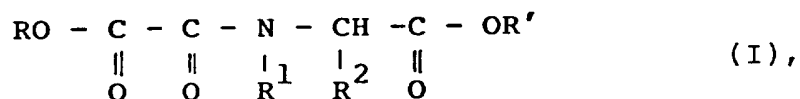
R^1 ir R^2 kartu sudaro alkileno grandinę C_2 - C_4 , o taip pat junginiai, kuriuose vyrauja grynas D- arba L-izomeras, bei šių junginių fiziologiškai tinkamos druskos.

Buvo rasta, kad šie junginiai yra geri prolin- ir lizin-hidroksilazių inhibitoriai.

Išradimas skirtas oksalilaminorūgščių dariniams, skirtiems prolinhidroksilazės inhibavimui ir jų panaudojimui vaistinių preparatų gamyboje.

Oksalilamino rūgščių dariniai yra žinomi ir aprašyti, pavyzdžiui, FR-A 2010601, JP 43/10614 arba Biochemistry, 27(8), 2934-2943 (1988). Tačiau šių junginių panaudojimas vaistams iki šiol neaprašytas.

Buvo rasta, kad oksalilaminorūgščių dariniai, kurių formulė I:



kurioje

R ir R' yra vienodi arba skirtingi ir yra C₁-C₆-alkilas arba vandenilis;

R¹ yra vandenilis arba C₁-C₄-alkilas

R² yra vandenilis, C₁-C₆-alkilas, C₁-C₃-alkoksigrupė, karboksilas, C₁-C₆-alkoksikarbonilas, arilas, SH, NH₂ arba halogenas; be to, alkiolo liekanose nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip arilas, OH, SH arba NH₂, arba

R¹ ir R² kartu sudaro C₂-C₄-alkileno grandinę,

o taip pat junginiai, kuriuose vyrauja grynas D- arba grynas L-izomeras, ir jų fiziologiškai tinkamos druskos yra puikūs pro-lino ir lizino hidroksilazių inhibitoriai.

Taigi išradimas skirtas vaistinių medžiagų, kuriose kaip veiklioji medžiaga panaudojami aukščiau minėti junginiai, turintys įtaką kolageno ir panašių į kolageną medžiagų metabolizmui, t.y. kolageno biosintezai, gavimui.

Išradimas pirmoje eilėje skirtas junginių, kurių formulė I, kurioje

R ir R' yra vienodi arba skirtingi ir yra C_1 - C_3 -alkilas, Na arba K;

R^1 yra vandenilis, metilas arba etilas;

R^2 yra vandenilis, C_1 - C_4 -alkilas, kuriame nėra pakaitų, arba yra pakaitai, tokie kaip fenilas arba SH;

arba

R^1 ir R^2 kartu sudaro C_2 - arba C_3 -alkileno grandinėle.

Labiausiai tinkami naudoti yra junginiai, kurių formulė I, kurioje

R ir R' yra vienodi ir yra metilas, etilas, Na arba K;

R^1 yra vandenilis arba metilas;

R^2 yra vandenilis, C_1 - C_3 -alkilas, benzilas arba tiometilas,

arba

R^1 ir R^2 kartu sudaro etileno grandinėle.

Alkilo grandinės iš trijų ir daugiau anglies atomų gali būti tiek linijinės, tiek ir šakotos. Arilas yra aromatinių angliavandenilių liekana, pirmiausia fenilas ir naftilas. Halogenai yra fluoras, chloras, bromas ir jodas, geriausia chloras ir bromas.

Junginių, kurių formulė I, gavimas yra žinomas ir aprašytas, pvz., FR-A 2 010 601. Paprasčiausiai juos galima gauti tuo atveju, kai 1-3 aminorūgšties esterio hidrohalogenido, geriausia

hidrochlorido, ekvivalentai sumaišoma su 1-5 ekvivalentais bazės, pavyzdžiui, karbonato arba hidrokarbonato, tokio kaip natrio arba kalio karbonatai arba natrio arba kalio hidrokarbonatai, arba tretinio amino, tokio kaip trietilaminas, tributilaminas, etil-diizopropilaminas, arba heterociklinio amino, tokio kaip N-alkil-morfolinas, piridinas, chinolinas, arba dialkilanilino.

Norint galima vienu metu panaudoti keletą bazių. Reakcijos temperatūra yra nuo -30°C iki 150°C , geriausia nuo 20°C iki 100°C . Esant reikalui, galima naudoti tirpiklius, tokius kaip dietilo eteris, dimetilcelozolvas arba tetrahidrofuranas, chlorintus angliavandenilius, tokius kaip metileno chloridas, chloroformas, tri- arba tetrachloretilenas, benzolas, toluolas, o taip pat ir poliarinius tirpiklius, tokius kaip dimetilformamidas, acetonas, alkoholius, pvz., metanolį arba etanolį, arba dimetilsulfoksidą. Tuo pat po to -78°C - 100°C temperatūrų intervale, geriausia -20°C - $+20^{\circ}\text{C}$ temperatūrų intervale, lėtai pridama 1-3 ekvivalentai oksalo rūgšties esterio chloranhidrido. Esant reikalui, galima panaudoti aukščiau minėtą tirpiklį. Reakcijos pabaiga nustatoma, pavyzdžiui, plonasluoksne chromatografija.

Reakcijos produktus galima išskirti, pavyzdžiui, ekstrahuojant arba chromatografuojant, pavyzdžiui, per silikagelį. Išskirtą produktą galima perkristalinti.

I formulės junginiai, kuriuose R ir/arba R' yra šarminis metalas, pavyzdžiui, Na arba K, gali būti gaunami iš atitinkamų I formulės junginių, kuriuose R ir/arba R' yra C_1 - C_4 -alkoksigrupė, šarminėje terpėje hidrolizuoiant juos iki atitinkamų druskų, pavyzdžiui, natrio hidroksidu arba kalio hidroksidu žemo molekulinio svorio alkoholio, tokio kaip etanolis arba metanolis, tirpale, arba eterių, tokių kaip dimetilcelozolvas arba tetrahidro-

furanas, tirpale; šiuo atveju reikalinga, kad būtų ir vandens. Gautų druskų šarminio metalo katijonas gali būti pakeistas, panaudojant jonitus, bet koku kitu katijonu įprastu būdu parūgštinant. Tam tikslui, pavyzdžiui, rūgštys perleidžiamos per kolonėlę, užpildytą polistirolo/divinilbenzolo sistemos katijonitu (tokiu kaip [®]Amberlite CG-150 arba [®]Dowex-CCR-2). Prie šio katijonito yra prijungiamas reikiamas katijonas, pavyzdžiui, amonio jonai, gauti iš pirminio, antrinio arba tretinio amino. Išgarinus eliuatą, gaunama norima druska.

Rūgščių amonio druskos, kuriose yra pirminio, antrinio arba tretinio amino katijonai, gali būti gaunamos, pridėdant laisvą rūgštį į ekvimolinį atitinkamo amino kiekį alkoholio tirpale ir nugarinant tirpiklį.

Enantiomeriniai D- arba L-junginiai iš racematų gali būti gaunami pagal literatūroje aprašytas metodikas, pavyzdžiui, frakcinės kristalizacijos būdu arba apdorojant fermentais. Kita gavimo galimybė yra tiesioginė enantiomerinių junginių sintezė iš atitinkamų D- arba L-konfigūracijos tarpinių produktų.

Išradime aprašomi junginiai veikia kaip grįžtami prolilhidroksilazės inhibitoriai. Dėl šios priežasties jie selektyviai inhibuoja specifinę kolagenui hidroksilinimo reakciją, kurioje baltymo surištą proliną hidroksilina fermentas prolinhidroksilazė. Nutraukus šią reakciją inhibitoriumi, atsiranda negalinti funkcionuoti nepilnai hidroksilinta kolageno molekulė, kurią nedideliais kiekiais gali grąžinti ląstelė į neląstelinę aplinką. Be to, nepilnai hidroksilintas kolagenas negali įsikomponuoti į kolageno matricą, ir todėl vyksta jo proteolitinė destrukcija. Dėl šio efekto sumažėja bendras neląstelinio kolageno kiekis. Todėl prolinhidroksilazės inhibitoriai tinka gydyti susirgimams,

kurių atveju kolageno susikaupimas turi esminės įtakos klinikiniam vaizdui. Jiems, tarp kitko, priklauso plaučių, kepenų ir odos fibrozės (sklerodermijs), o taip pat ir aterosklerozė.

Be to, yra žinoma, kad inhibuojant prolinhidroksilazę žinomais inhibitoriais, tokiais kaip α,α -dipiridilas, inhibuojama makrofagų Clg-biosintezė (W. Müller ir kt., FEBS Lett., 90, 218f (1978)). Dėl šios priežasties nukrypstama nuo papildomo aktyvavimo klasikinio kelio: šiuo atveju prolinhidroksilazės inhibitoriai tuo pačiu metu veikia kaip imunodepresantai, pavyzdžiui, esant bendriems imuniniams susirgimams.

Išeinant iš to, išradime aprašomos medžiagos gali būti panaudotos kaip fibrodepresantai, imunodepresantai ir preparatai prieš sklerozę, sumaišius jas su farmacijoje tinkamais nešikliais.

Priešfibrozinis poveikis gali būti ištirtas, nustatant anglies tetrachlorido sukeltą kepenų fibrozę. Šiam tikslui du kartus per savaitę žiurkės buvo paveikiamos CCl_4 (1 mg/kg), ištirpintu alyvų aliejuje. Tiriamosios medžiagos tirpalas tinkamame tirpiklyje įvedamas kasdien, šiuo atveju netgi du kartus per dieną, peroraliniu būdu arba suleidžiamas į pilvą. Kepenų fibrozės lygis nustatomas histologiškai, o kolageno kiekis kepenyse nustatomas iš hidroksiprolino kiekio pagal Kivirik ir kt. (Anal. Biochem., 19, 249f (1967)). Fibrogenezės aktyvumas gali būti nustatytas radioimunologiškai, nustatant kolageno fragmentus ir prokolageninius peptidus serume. Šiuose bandymuose išradime aprašomų junginių aktyvumas stebimas, kai koncentracija yra nuo 1 iki 100 mg/kg. Kitas antibiotinio poveikio nustatymo modelis yra Kell ir kt. (Lab. Clin. Med., 96, 956 (1980)) aprašyta bleomicino sukelta plaučių fibrozė. Išradime aprašomų junginių efektyvumo įvertinimui granuliacinis audinys gali būti analizuojamas, lyginant su vaisto tampono modelio granulema; tai aprašė Mayer ir kt., Expe-

rimentia, 6, 469 (1950).

Toliau išradimas smulkiau išaiškinamas pavyzdžiais.

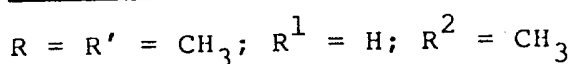
Pavyzdžiai

1-6 pavyzdžiuose aprašytų junginių gavimo bendroji metodika

Kambario temperatūroje ir azoto atmosferoje ištirpinama vienas aminorūgšties esterio hidrochlorido ekvivalentas, 2 trietilamino ekvivalentai ir 2 N,N-dimetilaminopiridino ekvivalentai metileno chloride. Po to, 0-10 °C temperatūroje lėtai sulašinamas vienas ekvivalentas oksalo rūgšties esterio chloranhidrido, ištirpinto metileno chloride, ir kambario temperatūroje maišoma 12 valandų. Po to pridedama sotaus natrio hidrokarbonato tirpalo ir ekstrahuojama. Organinis sluoksnis atskiriamas, plaunamas natrio chlorido tirpalu, džiovinamas magnio sulfatu ir nugarinamas. Nevalytas produktas chromatografuojamas.

1 P a v y z d y s

(N-oksalil)-L-alanino dimetilo esteris

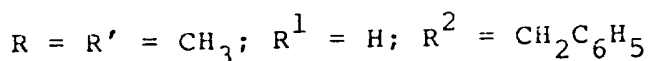


Iš 5 g L-alanino metilo esterio hidrochlorido ir 3,3 ml oksalo rūgšties metilo esterio chloranhidrido gaunama 6 g alyvos pavidalo 1 junginio.

Chromatografija: eteris/ metanolis 5/1.

2 p a v y z d y s

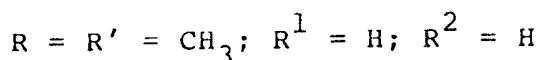
(N-oksalil)-L-fenilalanino dimetilo esteris



Iš 5 g L-fenilalanino metilo esterio hidrochlorido ir 2,2 ml oksalo rūgšties metilo esterio chloranhidrido gaunama 6,5 g alyvos pavidalo 2 junginio.

Chromatografija: eteris/CH₃OH 5/1.

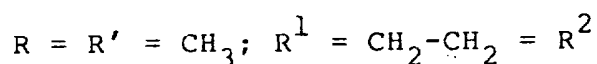
3 p a v y z d y s

(N-oksaliil)-glicino dimetilo esteris

Iš 15 g glicino metilo esterio hidrochlorido ir 11 ml oksalo rūgšties monometilo esterio chloranhidrido gaunama 23 g 3 junginio. Lyd. temp.: 49 °C.

Chromatografija: eteris.

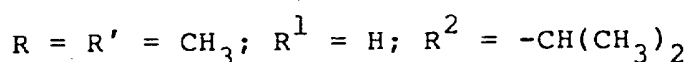
4 p a v y z d y s

(N-oksaliil)-L-prolino dimetilo esteris

Iš 2 g L-prolino metilo esterio hidrochlorido ir 2,9 g oksalo rūgšties monometilo esterio chloranhidrido gaunama 1,5 g alyvos pavidalo 4 junginio.

Chromatografija: eteris.

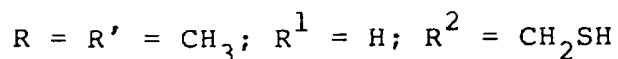
5 p a v y z d y s

(N-oksaliil)-L-valino dimetilo esteris

Iš 2 g L-valino metilo esterio hidrochlorido ir 2,8 g oksalo rūgšties monometilo esterio chloranhidrido gaunama 2 g alyvos pavidalo 5 junginio.

Chromatografija: chloroformas/eteris.

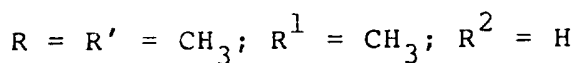
6 p a v y z d y s

(N-oksaliil)-L-cisteino dimetilo eteris

Iš 2 g L-cisteino metilo esterio hidrochlorido ir 3,9 g oksalo rūgšties monometilo esterio chloranhidrido gaunama 1,5 g alyvos pavidalo 6 junginio.

Chromatografija: Chloroformas/eteris 1/1.

7 p a v y z d y s

(N-oksalil)-sarkozino dietilo esteris

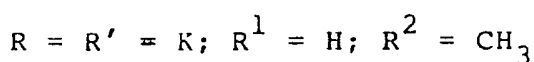
2 g sarkozino etilo esterio hidrochlorido ištirpinama 50 ml etanolio ir kambario temperatūroje į šį tirpalą sulašinama 3,5 ml (2 ekvivalentai) dietiloksalato ir 1,8 ml trietilamino tirpalas 25-se ml etanolio. Maišoma 5 valandas 50 °C temperatūroje, po to, 2 valandas virinama su grįžtamu šaldytuvu. Tirpalas atšaldomas ir sausai išgarinamas. Liekana tirpinama metileno chloride, vieną kartą perplaunama vandeniu, organinis sluoksnis džiovinamas magnio sulfatu ir nugarinamas.

Nevalytas produktas chromatografuojamas: eteris/chloroformas 1/1. Išeiga: 0,35 g.

8-14 pavyzdžiuose aprašytų junginių gavimo bendroji metodika

Kambario temperatūroje ištirpinamas vienas ekvivalentas 1-7 pavyzdžiuose gauto junginio 2-se ekvivalentuose 0,1 N alkoholinio šarmo tirpalo. Maišoma 12 valandų kambario temperatūroje ir sausai nugarinama. Dūmų pavidalo produktai pašalinami apdorojant 2 kartus toluolu, kelis kartus plaunama pentanu ir išdžiovinama gerame vakuume.

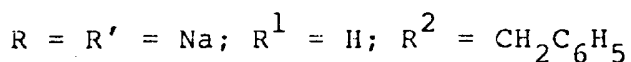
8 p a v y z d y s

(N-oksalil)-L-alanino dikalio druska

Atliekama 300 mg 1 junginio mainų reakcija su 32,5 ml 0,1 N kalio šarmo tirpalo etanolyje.

Išeiga: 370 mg baltų kristalų; lyd. temp.: > 300 °C.

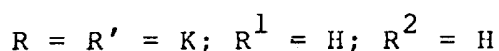
9 p a v y z d y s

(N-oksaliil)-L-fenilalanino dinatrio druska

Atliekama 420 mg 2 junginio mainų reakcija su 32,5 ml 0,1 N natrio šarmo tirpalo etanolyje.

Išeiga: 440 mg baltų kristalų; lyd. temp.: $> 300^\circ\text{C}$.

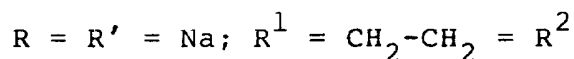
10 p a v y z d y s

(N-oksaliil)-glicino dikalio druska

Atliekama 5,5 g 3 junginio mainų reakcija su 314 ml 0,1 N kalio šarmo tirpalo metanolyje.

Išeiga: 5,4 g baltų kristalų; lyd. temp.: $> 300^\circ\text{C}$.

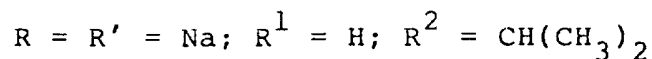
11 p a v y z d y s

(N-oksaliil)-L-prolino dinatrio druska

Atliekama 300 mg 4 junginio mainų reakcija su 1,5 ml 0,1 N natrio šarmo tirpalo etanolyje.

Išeiga: 290 mg baltų kristalų; lyd. temp.: $> 300^\circ\text{C}$.

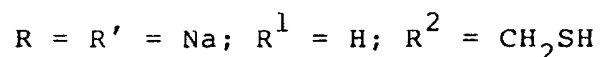
12 p a v y z d y s

(N-oksaliil)-L-valino dinatrio druska

Atliekama 300 mg 5 junginio mainų reakcija su 14 ml 0,1 N natrio šarmo tirpalo etanolyje.

Išeiga: 235 mg baltų kristalų; lyd. temp.: $> 300^\circ\text{C}$.

13 p a v y z d y s

(N-oksaliil)-L-cisteino dinatrio druska

Atliekama 300 mg 6 junginio reakcija su 13,7 ml 0,1 N natrio

šarmo metanolyje.

Išeiga: 300 mg baltų kristalų; lyd. temp.: $>300^{\circ}\text{C}$.

14 p a v y z d y s

(N-oksalil)-sarkozino dikalio druska

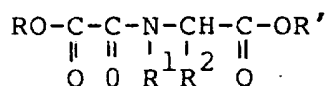
$R = R' = K; R^1 = \text{CH}_3; R^2 = \text{H}$

Atliekama 120 mg 7 junginio mainų reakcija su 11,4 ml 0,1 N kalio šarmo tirpalo etanolyje.

Išeiga: 130 mg baltų kristalų; lyd. temp.: $>300^{\circ}\text{C}$.

1-14 pavyzdžiuose gauti junginiai duoti 1-je lentelėje.

1 lentelė



Pav.	R	R'	R ¹	R ²	Lyd. temp. $^{\circ}\text{C}$
1	CH ₃	CH ₃	H	CH ₃	alyva
2	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ C ₆ H ₅	alyva
3	CH ₃	CH ₃	H	H	49
4	CH ₃	CH ₃	CH ₂ —	CH ₂	alyva
5	CH ₃	CH ₃	H	CH(CH ₃) ₂	alyva
6	CH ₃	CH ₃	H	CH ₂ SH	alyva
7	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH ₃	H	alyva
8	K	K	H	CH ₃	>300
9	Na	Na	H	CH ₂ C ₆ H ₅	>300
10	K	K	H	H	>300
11	Na	Na	CH ₂ —	CH ₂	>300
12	Na	Na	H	CH(CH ₃) ₂	>300
13	Na	Na	H	CH ₂ SH	>300
14	K	K	CH ₃	H	>300

Išradime aprašomų junginių inhibuojantis poveikis buvo nustatytas pagal fermentinį testą, analogišką V. Peterkowsky and de Blasiot, Anal. Biochem., 66, 279-286 (1975). Šiame bandyme nepilnai hidroksilintą kolageną hidroksilina prolinhidroksilazė, esant geležies(II) jonams, α -ketogliutaratui ir askorbatui, ir nustatoma tokia išradime siūlomo junginio koncentracija, kuri inhibuoja 80 % fermento aktyvumo. Inhibavimas išreiškiamas K_i dydžiu.

8 ir 10 bandymuose gautų junginių inhibavimo reikšmės duotos 2-je lentelėje.

2 lentelė (druskos)

Junginys	K_i , mM
8	0,04
10	0,01

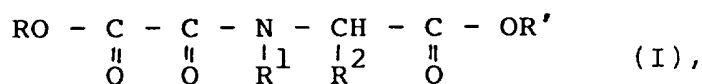
Inhibuojantį poveikį galima taip pat nustatyti ląstelių arba audinio kultūroje. Šiam tikslui galima panaudoti fibroblastus arba kitas kolageną produkujančias ląsteles, pavyzdžiui, Calvarien, arba kitus kolageną produkujančius organus. 3-je lentelėje duotas išradime aprašomų junginių inhibuojantis poveikis bandymuose su Calvarien kultūra. Nurodyta koncentracija, kuri sukelia hidroksiprolino/prolino santykio 50 %-nį sumažėjimą, gauta panaudojant metabolitinę žymę ^{14}C -prolinu (IC_{50}).

3 lentelė (esteriai)

Junginys	IC_{50} , mM
1	0,35
3	0,002

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Junginiai, kurių formulė I:



kurioje

R ir R' yra vienodi arba skirtingi ir yra C₁-C₆-alkilas arba vandenilis,

R¹ yra vandenilis arba C₁-C₄-alkilas,

R² yra vandenilis, C₁-C₆-alkilas, C₁-C₃-alkoksigrupė, karboksilas, C₁-C₆-alkoksikarbonilas, arilas, SH, NH₂ arba halogenas, kur alkilo liekanose nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip arilas, OH, SH arba NH₂, arba

R¹ ir R² kartu sudaro C₂-C₄-alkileno grandinėle,

o taip pat junginiai, kuriuose vyrauja D- arba L-formos, bei šių junginių fiziologiškai tinkamos druskos, kurie yra fermentų prolin- ir lizinhidroksilazių inhibitoriai ir pasižymi fibrodepresantiniu ir imunodepresantiniu veikimu, skirti panaudoti vaistinių preparatų gamyboje.

2. Junginiai pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose

R ir R' yra vienodi arba skirtingi ir yra C₁-C₃-alkilas, Na arba K,

R¹ yra vandenilis, metilas arba etilas,

R² yra vandenilis arba C₁-C₄-alkilas, kuriame nėra pakaitų arba yra pakaitai, tokie kaip fenilas arba SH, arba

R¹ ir R² kartu sudaro C₂- arba C₃-alkileno grandinėle.

3. Junginiai pagal 1 arba 2 punktą, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad juose

R ir R' yra vienodi ir yra metilas, etilas, Na arba K,

R¹ yra vandenilis arba metilas,

R² yra vandenilis, C₁-C₃-alkilas, benzilas arba tiometilas, arba

R¹ ir R² kartu sudaro etileno grandinėle.

4. Junginiai pagal bet kurį iš 1-3 punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie yra skirti panaudoti vaistinių preparatų, reikalingų kolageno ir panašių į kolageną medžiagų metabolizmo, t.y. kolageno biosintezės, reguliavimui, gamybai.

5. Junginiai pagal bet kurį iš 1-4 punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie yra skirti panaudoti vaistinių preparatų, reikalingų kolageno ir panašių į kolageną medžiagų metabolizmo, t.y. kolageno biosintezės, sutrikimų gydymui, gamybai.

6. Junginiai pagal bet kurį iš 1-5 punktų, b e s i s k i r i a n t y s tuo, kad jie yra skirti vaistinių preparatų, tokių kaip fibrodepresantai, imunodepresantai ir vaistai nuo sklerozės, gamybai.

7. Farmacinė kompozicija, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad joje yra bent vieno iš I formulės junginių pagal 1-6 punktus efektyvus kiekis kartu su farmaciškai tinkamais nešikliais, skiedikliais ir pagalbinėmis medžiagomis.

8. Farmacinė kompozicija pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra skirta panaudoti kaip fibrodepresantas, imunodepresantas arba vaistas prieš sklerozę.