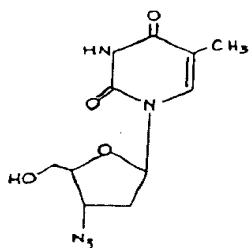


Descriere:

Invenția se referă la derivate ciclice substituie ale 1,3-oxatiolanului, care posedă activitate farmaceutică, la metodele de obținere a lor, la compușii intermediari utilizați la obținerea lor, la compozițiile farmaceutice ce conțin acești derivați și la folosirea acestor derivați pentru tratamentul bolilor virotice la mamifere.

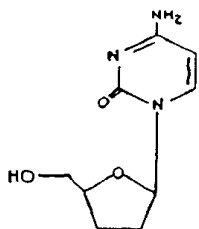
Infecțiile retrovirale sunt motive serioase ale bolilor și, ce este remarcabil, ale sindromului imunodeficient achiziționat (SIDA). Virusul imunodeficienței umane (HIV) este considerat agentul etiologic al SIDA și în legătură cu acest fapt se efectuează cercetări active ale compușilor care manifestă acțiune de inhibare asupra multiplicării HIV.

Este cunoscută 3-azido-2,3-didezoxitimidina (BW A509V) ca un mijloc antiviral, ce inhibă virulența și acțiunea citopatică a virusului limfotrop de tip III al T-limfocitelor omului legat de limfadenopatia virusului in vitro, și se referă la compusul cu formula (A) (3-azido-2,3-didezoxitimidin, numită de obicei prescurtat AZT). Acest compus, după cum s-a menționat, poate fi utilizat pentru o protejere oarecare a purtătorilor (infecțaiilor) de SIDA de acțiunea citopatică a virusului imunodeficient (HIV).



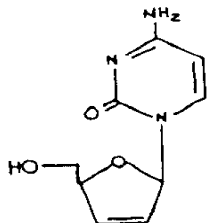
(A)

De asemenea este cunoscut grupul 2,3-dideozinucleozidelor, reprezentate de formula (B), care, după cum se menționează, posedă activitate de protecție cu citopatia provocată de VI [1].



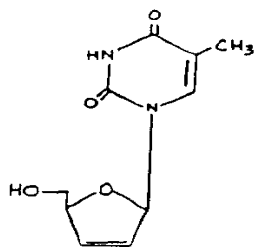
(B)

La analogul nesaturat al unor astfel de nucleozide (2,3-dideozicitidina reprezentată prin formula (C)), care se caracterizează prin activitate antiretrovirală.



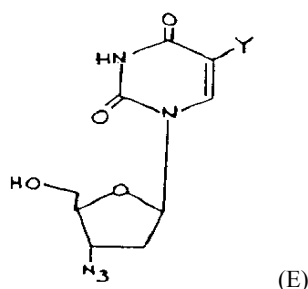
(C)

Acest analog al 2,3-dideozitimidinei, 2',3'-analog nesaturat, reprezentat de formula (D), după cum se menționează, este un inhibitor selectat al replicării HIV [2].

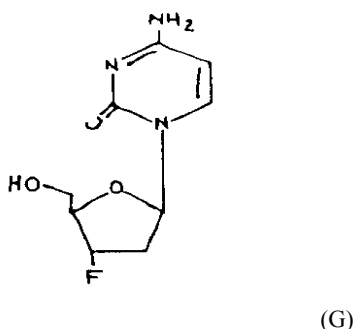
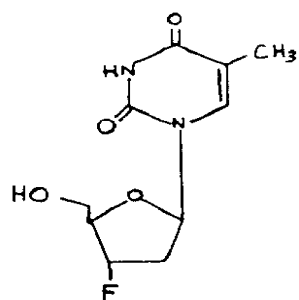


(D)

Analogii AZT, cunoscuți ca 3-azido-2,3-dideoxiuridine, reprezentate de formula (E), în care Y reprezintă bromul sau iodul, după cum se menționează, manifestă acțiune de inhibare față de leucemia Moloni a șoarecilor.



Sî în final, sunt cunoscuți 3-fluor-analogii 2, 3 – didezoxicitidinei (formula (F)) și 2, 3-didezoxitimidinei (formula (G)) ca poseând o puternică activitate antivirotică [3].

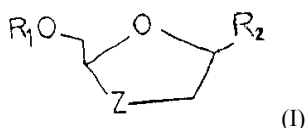


Astfel, dintre compușii anti-HIV enumerați anterior cei mai puternici sunt 2, 3-didezoxinucleozidele, și anume 2, 3-didezoxicitidina (ddCyd) și 3-azido-2, 3-didezoxitimidina (AzddThd sau AZT). Aceiași compuși manifestă activitate și față de altă specie de retrovirusuri, cum este virusul leucemiei Moloni a șoarecilor. În timpul creșterii numărului cazurilor de îmbolnăvire de SIDA cu pericol pentru viață se largesc forțele orientate la descoperirea și crearea de noi și puternici inhibitori ai HIV și substanțelor ce blochează virulența SIDA.

Problema pe care o rezolvă invenția este crearea unor compuși anti-HIV eficienți de o toxicitate joasă și de asemenea, elaborarea unui procedeu ușor accesibil de sinteză a unor astfel de compuși.

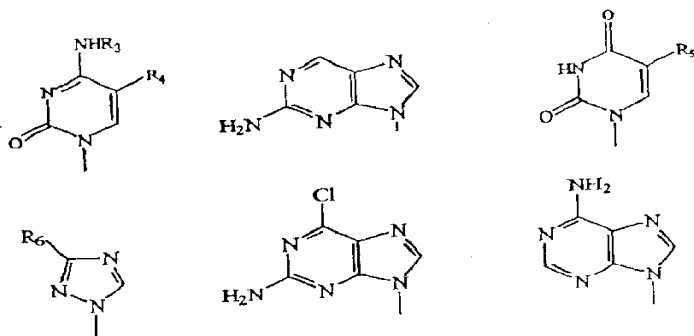
A fost descoperită o clasă cu structură definită de compuși, și anume 1,3-oxatiolani 2 – substituiți 5 – substituiți, la care a fost observată activitate antivirotică. În particular, s-a găsit că acești compuși acționează ca inhibitori netoxici ai replicăției HIV-I în T-limfocite perioade îndelungate de timp.

Esența invenției este un compus cu formula I și procedeuul lui de obținere



unde R_1 reprezintă hidrogen;

R_2 reprezintă un radical selectat din:



unde R_3 reprezintă hidrogen;

R_4 reprezintă hidrogen, C_{1-6} -alchil sau fluor;

R_5 reprezintă hidrogen sau C_{1-6} -alchil;

R_6 reprezintă carboamil sau tiocarboamil, iar

X și Y se aleg independent din hidrogen, brom, clor, fluor, iod, o grupă aminică sau un hidroxil;

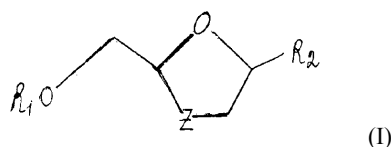
Z este selectat dintr-o grupă din S, SO, SO_2 , și sărurile sau eterii lui farmaceutic acceptabili,

unde compusul se alege din:

cis-2-hidroximetil-5-(citozină-1'-il)-1,3-oxatiolan,

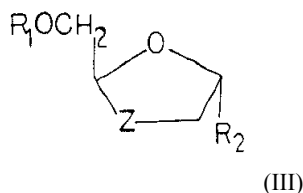
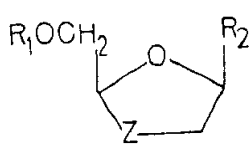
trans-2-hidroxi-metil-5-(citozină-1'-il)-1,3-oxatiolan și amestecurile lor;
 cis-2-benzoiloximetil-5-(citozină-1'-il)-1,3-oxatiolan,
 trans-2-benzoiloximetil-5-(citozină-1'-il)-1,3-oxatiolan și amestecurile lor;
 cis-2-hidroximetil-5-(N₄'-acetilcitozină-1'-il)-1,3-oxatiolan,
 trans-2-hidroximetil-5-(N₄'-acetilcitozină-1'-il)-1,3-oxatiolan și amestecurile lor;
 cis-2-benzoiloximetil-5-(N₄'-acetilcitozină-1'-il)-1,3-oxatiolan,
 trans-2-benzoiloximetil-5-(N₄'-acetil-citozină-1'-il)-1,3-oxatiolan și amestecurile lor;
 cis-2-hidroximetil-5-(citozină-1'-il)-1,3-oxo-1,3-oxatiolan;
 cis-2-hidroximetil-5-(N-dimetilaminometilencitozină-1'-il)-1,3-oxatiolan;
 bis-cis-2-succiniloximetil-5-(citozină-1'-il)-1,3-oxatiolan;
 cis-2-benzoiloximetil-5-(6'-clorpurină-N-9'-il)-1,3-oxatiolan;
 trans-2-benzoiloximetil-5-(6'-clorpurină-N-9'-il)-1,3-oxatiolan și amestecurile lor;
 cis-2-hidroximetil-5-(6'-hidroxipurină-N-9'-il)-1,3-oxatiolan;
 cis-2-benzoiloximetil-5-(uracil-N-1'-il)-1,3-oxatiolan;
 trans-2-benzoiloximetil-5-(uracil-N-1'-il)-1,3-oxatiolan și amestecurile lor;
 cis-2-hidroximetil-5-(uracil-N-1'-il)-1,3-oxatiolan;
 cis-2-benzoiloximetil-5-(timină-N-1'-il)-1,3-oxatiolan;
 trans-2-benzoiloximetil-5-(timină-N-1'-il)-1,3-oxatiolan și amestecurile lor;
 cis-2-hidroximetil-5-(timină-N-1'-il)-1,3-oxatiolan;
 cis-2-hidroximetil-5-(timină-N-1'-il)-1,3-oxatiolan, și derivații lor farmaceutic acceptabili.

În plus, este revendicată o compoziție farmaceutică care manifestă activitate antivirală și care conține ingredient activ și excipient și totodată în calitate de ingredient activ conține o cantitate eficientă de 1,3-oxatiolan conform formulei (I).



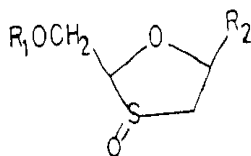
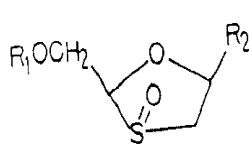
Rezultatul tehnic constă în sinteza compușilor anti-HIV eficienți cu o toxicitate joasă.

Compușii cu formula (I) posedă cel puțin două centre hiralice (notate în formula (I) prin semnul *), din care motiv există sub formă de două perechi de izomeri optici (adică enantiomeri) și amestecuri, inclusiv amestecuri racemate. În afară de aceasta compușii descriși cu formula (I) pot fi sau cis-izomeri (formula (II)) sau trans-izomeri (formula (III)) sau amestec al acestor izomeri. Atât cis-izomerul, cât și trans-izomerul pot exista ca unul dintre cei doi enantiomeri sau sub formă de amestec al acestor enantiomeri, inclusiv sub formă de amestec racemat. Toți acești izomeri și amestecurile lor, inclusiv amestecurile racemate sunt incluse în volumul invenției.



Compușii cu formula (I) există de preferință sub formă de cis-izomeri.

De asemenea este evident că dacă Z reprezintă S=O, atunci compușii există sub două forme izomere suplimentare, reprezentate de formulele (IIa) și (IIb), care diferă una de alta prin configurația atomului de oxigen al oxidului în raport cu 2, 5- substituenții. Compușii invenției includ suplimentar și astfel de izomeri și amestecurile lor.



Baza purinică sau pirimidinică, analogul sau derivatul ei (R₂) sunt legați respectiv în poziția 9 sau 1.

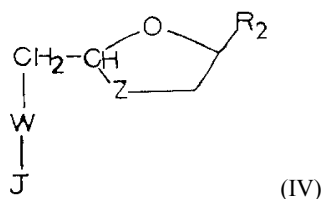
Drept bază purinică sau pirimidinică, analogul sau derivatul său se subînțelege baza purinică sau pirimidinică, întâlnite în nucleozidele naturale sau analogii lor, care imită aceste baze în acel sens că structura lor (tipul atomilor și amplasarea lor) este analoagă bazelor naturale, dar care pot poseda proprietăți funcționale suplimentare față de bazele naturale sau să nu posede anumite proprietăți funcționale ale lor. Astfel de analogi cuprind bazele, formate la substituția fragmentului CH₂ printr-un atom de azot (de exemplu, 5-azapirimidina, precum 5-azacitozina) sau viceversa (de exemplu, 7-dezazadenozina sau 7-dezazanozina) sau ambele variante (de exemplu, 7-dezaza, 8-azapurinele). Drept derivați ai acestor baze sau analogi se subînțeleg compușii, în care substituenții inelului sunt introduși, înlăturați sau modificați prin substituenții obișnuiți în domeniul dat, de exemplu: printr-un halogen, hidroxil, grupa aminică, printr-un alchil C₁-C₆.

Prin derivați farmaceutic utilizabili se subînțelege orice sare farmaceutic utilizabilă, ester sau sare a unui astfel de ester al compusului cu formula (I) sau al altui compus, capabil, la administrarea recipientului, să formeze direct sau indirect un compus cu formula (I), un metabolit al său antivirotic activ sau un rest.

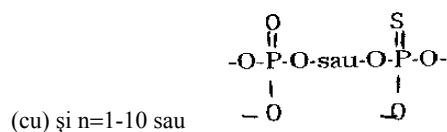
Compușii cu formula (I) pot fi modificați cu formarea derivaților după grupurile funcționale farmaceutic utilizabili atât în fragmentul bazei R_2 , cât și în gruparea hidroximetilică a ciclului oxatiolanic. Modificațiile după aceste grupări funcționale sunt incluse în volumul invenției, însă un interes deosebit prezintă derivații farmaceutic utilizabili (de exemplu, esterul), obținuți prin modificarea grupei 2-hidroximetilice a ciclului oxatiolanic.

Esterul cu formula (I) recomandat include compușii, în care R_1 este substituit de funcțiunea carboxilică $R-C=O$, unde partea necarbonilică a grupării esterice R se alege dintre: hidrogen, alchil normal sau cu izo-structură (de exemplu: metil, etil, n-profil, tret-butil, n-butil), alcoialchil (de ex. fenoximetil), aril (de ex. fenil, pozitil, substituit de un halogen C_1-C_4 alchil sau de o C_1-C_4 -alcoigrupare), dihidropiridinil (de ex. N-metildihidropiridinil), esteri sulfoniți, astfel ca aralchil-sulfonil (de ex. metansulfonil) esteri sulfatici, esteri aminoacizi (de ex. L-valil sau L izoleixil) și esteri mono-, di- și trifosfatici.

În șirul unor astfel de esteri sunt incluși de asemenea derivații formați din acizi polifuncționali, de felul acizilor carbonici, care conțin mai mult de un carboxil, de exemplu, acizii dicarbonici cu formula $HO_2C(CH_2)_nCO_2OH$, unde $n=1-10$ (de exemplu, acidul succinic) sau acizii fosforici. Metodele de obținere a acestor esteri sunt bine cunoscute. La formarea esterilor din asemenea acizi fiecare grupare acidă se esterizează de preferință de compusul cu formula (I) sau de alte nucleozide, sau de analogii și derivații lor cu formarea esterilor cu formula (IV):



unde W reprezintă $-O-C(=O)-(CH_2)_n-C(=O)-$



J reprezintă orice nucleozidă sau analog al nucleozidei, sau derivatul, sau Z și R_2 obțin valorile indicate anterior; din nucleozidele și analogii nucleozidelor recomandați fac parte: 3'-azido-2', 3'-didezoxitimidină, 2', 3'-didezoxicitadină, 2', 3'-didezoxiadenozină, 2', 3'-didezoxinozină, 2', 3'-didezoxitimidină, 2', 3'-didezoxi-2', 3'-didehidrotimidină și 2', 3'-didezoxi-2', 3'-didehidrocitadină, și ribavirină, și, de asemenea, acele nucleozide, bazele cărora sunt indicate în pag. 7, 8 ale descrierii date (în limba engleză). Cel mai recomandat este homadimerul ce constă din două nucleozide cu formula (I), în ceea ce privește esterii descriși anterior, dacă nu există indicații deosebite, orice fragment alchilic conține 1-16 atomi de carbon, de preferință 1-4 atomi de carbon și poate conține una sau câteva legături duble. Orice fragment arilic prezent în astfel de esteri reprezintă de preferință un fenil.

În particular acesta poate fi esterul C_1-C_6 -alchilic, un ester benzoilic nesubstituit sau un ester benzoilic, substituit cel puțin de un halogen (brom, clor, fluor sau iod), un C_1-C_6 -alchil saturat sau nesaturat, o grupare C_1-C_6 -alcoxi saturată sau nesaturată, o grupă nitro sau un trifluormetil.

Sărurile farmaceutic acceptabile ale compușilor cu formula (I) includ sărurile, formate cu acizi și baze organice sau neorganice farmaceutic utilizabile. Drept exemple de acizi acceptabili pot servi acizii: clorhidric, bromhidric, sulfuric, azotic, percloric, fumaric, maleic, fosforic, glicolic, lactic, salicilic, succinic, p-toluensulfonic, tartric, acetic, citric, metansulfonic, benzoic, malanic, naftalin-2-sulfonic și benzensulfonic. Alți acizi, cum este acidul oxalic, deși nu sunt farmaceutic acceptabili, pot fi folosiți la obținerea sărurilor, aplicabile în calitate de produse intermediare la obținerea compușilor invenției și sărurilor lor cu acizii, farmaceutic acceptabile.

Sărurile formate cu baze corespunzătoare includ sărurile alcaline (de exemplu ale natriului), sărurile alcalino-pământoase (de exemplu ale magneziului), sărurile de amoniu și sărurile ionului de NR_4 , unde R este un C_1-C_4 -alchil. În continuare referințele la compusul invenției includ atât compușii cu formula (I), cât și derivații lor farmaceutic acceptabili.

Exemplele concrete ale compușilor cu formula (I) includ: cis-2 hidroximetil-5 (citozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul, trans -2-hidroximetil-5-(citozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul și amestecurile lor; cis-benzoiloximetil-5-(citozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul, trans-benzoiloximetil-5-(citozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul și amestecurile lor; cis-2-hidroximetil-5-(N⁴-acetilcitozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul, trans-2-hidroximetil-5-(N⁴-acetiltiozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul și amestecurile lor; cis-2-benzoiloximetil-5-(N⁴-acetilcitozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul, trans-2-benzoiloximetil-5-(N⁴-acetiltiozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul și amestecurile lor; cis-2-hidroximetil-5 (N dimetilaminometilencitozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul; bis-cis-2-succiniloximetil-5 (citozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul; cis-2-benzoiloximetil-5-(6'-clorfurină-9'-il)-1,3-oxatiolanul, trans-2-benzoiloximetil-5-(6'-clorfurină-11-9'-il)-1,3-oxatiolanul și amestecurile lor; cis-2-hidroximetil-5-(6'-hidropurină-N-9'-il)-1,3-oxatiolanul; cis-2-benzoiloximetil-5-(uracil-N-1'-il)-1,3-oxatiolanul, trans-2-benzoiloximetil-5-(uracil-N-1'-il)-1,3-oxatiolanul și amestecurile lor; cis-2-hidroximetil-5-(uracil-N-1'-il)-1,3-oxatiolanul; cis-2-benzoiloximetil-5-(timin-N-1'-il)-1,3-oxatiolanul, trans-2-benzoiloximetil-5-(timin-N-1'-il)-1,3-oxatiolanul și amestecurile lor; cis-2-hidroximetil-5-(timin-N-1'-il)-1,3-oxatiolanul sub formă de amestec racemic sau a unui singur enantiomer.

Compușii invenției posedă singuri activitate antivirotică sau/și sunt capabili să se transforme prin metabolism în compuși cu o astfel de acțiune. În particular, acești compuși sunt eficienți la inhibarea replicației retrovirusurilor, inclusiv a retrovirusurilor omului astfel ca virusurile imunodeficienței omului, care sunt cauza apariției SIDA.

Astfel, în calitate de nou aspect al invenției se dă compusul cu formula (I) sau derivatul său farmaceutic acceptabil, destinat folosirii în calitate de mijloc terapeutic activ, în particular de mijloc antivirotic, de exemplu, pentru lecuirea infecțiilor retrovirale, într-un aspect suplimentar sau alternativ al invenției se indică metoda de tratament al bolilor contagioase, în particular provocate de retrovirusul infecției, astfel ca HIV la mamifere, inclusiv și la om, metodă ce constă în administrarea unei cantități eficiente de compus antivirotic cu formula (I) sau derivatul său farmaceutic acceptabil.

În afară de aceasta, într-un nou sau alternativ aspect al invenției se prezintă utilizarea compusului cu formula (I) sau a derivatului său farmaceutic acceptabil pentru prepararea medicamentului, menit pentru combaterea bolilor contagioase.

Compușii invenției sunt utilizabili, de asemenea, la tratamentul stărilor legate de SIDA, astfel ca: complexul înrudit cu SIDA (ARC), limfadenopatia persistentă generalizată (PGL), stările neurologice legate de SIDA (astfel ca debilitatea mentală), stările cu anticorpi pozitivi anti-HIV și stările cu reacție HIV pozitivă, sarcomul Caposi, trombocitopenia purpură și infecțiile condițional-patogene.

Compușii invenției sunt utilizabili de asemenea pentru profilaxia sau dezvoltarea antecedentă îmbolnăvirii clinice a unor anumite persoane, care posedă anticorpi anti-HIV sau antigenul SIDA-pozitiv, de asemenea, pentru profilaxia stărilor după infectarea cu SIDA.

Compușii cu formula (I) sau derivații lor farmaceutic acceptabili pot fi folosiți, de asemenea, pentru preîntâmpinarea infectării cu virus a lichidelor biologice, astfel ca sângele sau lichidul seminal in vitro.

Anumiți compuși cu formula (I) sunt utilizabili de asemenea în calitate de compuși intermediari la obținerea altor compuși din invenție. Este evident pentru specialiști, că aici referințele la tratament se extind și asupra profilaxiei, ca și asupra tratamentului infecțiilor și simptomelor depistate.

Evident, cantitatea de compus solicitat necesar pentru tratament va varia nu numai în funcție de compusul ales, dar și în funcție de calea de administrare, de natura stării supuse tratamentului, de vârsta și starea bolnavului și se află completamente în competența medicului terapeuț sau a veterinarului. De regulă însă dozarea acceptabilă va constitui 1-750 mg/kg de masă corporală pe zi, de exemplu, 3-120 mg/kg de masă corporală a recipientului pe zi, preferabil 6-90 mg/kg/zi, mai preferabil 15-60 mg/kg/zi. Dozarea specială poate fi dată sub formă de o doză unitară sau sub formă de mai multe doze separate, administrate peste anumite intervale (de timp), de exemplu, sub formă de două, trei, patru sau mai multe subdoze pe zi.

De obicei compusul se administrează într-o formă de dozare unitară, ce conține, de exemplu, 10-1500 mg, de obicei 20-1000 mg, mai des 50-700 mg de component acid într-o formă de dozare unitară.

În cazul ideal componentul activ trebuie administrat într-un astfel de mod încât concentrația maximă a componentului activ în plasmă să fie de 1-75 mM, preferabil de 2-50 mM, cel mai preferabil de 3-30 mM. Acesta poate fi realizat, de exemplu, prin injectarea intravenoasă a unei soluții sărate (fiziologice) conținând 0,1-5% de component activ, posibil în soluție sărată sau prin administrare sub formă de bolus, care conține 0,1-110 mg/kg de component activ. Concentrațiile speciale în sânge pot fi atinse prin infuzie continuă asigurând 0,01-5 mg/kg/oră sau prin infuzie continuă, ce conține 0,4-15 mg/kg de component activ.

Deși în scopuri terapeutice este posibilă administrarea compusului invenției sub formă de chimic pur, totuși se recomandă a administra componentul activ sub formă de compoziție farmaceutică.

Astfel este propusă compoziția farmaceutică, ce conține compusul cu formula (I) sau derivatul său farmaceutic acceptabil în amestec cu unul sau mai mulți purtători (agenți, suporturi) farmaceutic acceptabili și, posibil, cu alți componenți curativi și/sau profilactici. Purtătorul(ii) trebuie să fie "acceptabil" în sensul compatibilității cu alți componenți ai compoziției și să nu dăuneze recipientului.

Compozițiile farmaceutice includ compozițiile destinate pentru administrare pe cale perorală, rectală, nazală, locală (inclusiv transbucală și sublingvală), vaginală sau parenterală (inclusiv intramusculară, subdermală și intravenoasă) sau într-o formă potrivită pentru administrarea prin inhalare.

Atunci când este necesar compozițiile pot fi administrate sub formă de dozare specială și pot fi preparate prin orice metodă bine cunoscută în farmaceutică. Orice metodă conține etapa de amestecare a componentului activ cu purtători lichizi sau solizi mărunțiți sau cu ambele feluri de purtători cu formarea ulterioară a produsului, dacă este necesar formarea produsului într-o compoziție specială.

Compozițiile farmaceutice, destinate pentru administrarea pe cale perorală pot reprezenta forme unitare discrete, cum sunt: capsula, caseta, pastila, fiecare dintre ele conținând o cantitate indicată de component activ, prafuri sau granule sub formă de suspensii sau emulsii. Componentul activ poate fi prezentat sub formă de bolus, electuare sau pastă. Pastilele și capsulele pentru administrarea perorală pot conține adaosuri obișnuite, astfel ca: substanțele liante, ingredientii, lubrifiantele, dezintegratoarele sau substanțele emoliente. Pastilele pot fi acoperite prin metode bine cunoscute cu un înveliș. Preparatele perorale lichide pot avea formă de suspensii apoase sau oleaginoase, soluții, emulsii, siropuri sau elixiri, ele pot prezenta un produs uscat, menit pentru diluarea cu apă sau cu alt agent acceptabil înainte de folosire. Aceste preparate lichide pot conține adaosuri obișnuite, cum sunt: substanțe în formă de suspensie, emulgatoare, agenți neapoși (inclusiv uleiuri comestibile) sau conservanți.

Compușii invenției pot fi, de asemenea, incluși în compoziții pentru administrare parenterală (de exemplu pentru injecții, cum este injecția de bolus sau injectarea continuă), pot fi prezenți în fiole în formă unitară de dozare, în seringi umplute în prealabil, injecții de mic volum sau în set de câteva doze cu conservant. Compozițiile pot reprezenta suspensii, soluții sau emulsii cu agent oleaginos sau apos, și pot conține substanțe auxiliare cum sunt mijloacele în formă de suspensie, stabilizante și/sau dispersante. Componentul activ poate reprezenta un praf pregătit aseptice prin separarea componentului solid pe calea liofilizării soluției cu diluare ulterioară cu un agent acceptabil, de exemplu, cu apă distilată aprotogenică, înainte de folosire.

Pentru aplicarea locală pe epidermos compușii invenției pot fi pregătiți sub formă de unguente, creme, loțiuni sau plasturi. Unguentele și cremele pot fi pregătite pe suport de apă sau oleaginos cu adaos de aglutinant sau/și substanță generatoare de gel. Loțiunile pot fi pregătite pe suport de apă sau oleaginos și, în afară de aceasta, conțin, de regulă, unul sau mai mulți emulgatori, stabilizatori, substanțe dispersante, substanțe în formă de suspensie, aglutinanți și coloranți.

Compozițiile pentru administrare locală în cavitatea bucală includ:

lojdijs, ce conține componentul activ în suportul gustativ, care este, de obicei, zaharoză, rășină de salcâm sau tragacante; mici pastile ce conțin componentul activ în suportul inert, care poate fi gelatină și glicerină sau zaharoză și rășină de salcâm, și mijlocul de gargară a cavității bucale (gurii), ce conține componentul activ într-un agent lichid acceptabil.

Compozițiile farmaceutice menite pentru administrarea pe cale rectală conținând un agent solid, în modul cel mai preferabil au formă de supozitoare cu doză unitară. Suporturile acceptabile includ: uleiul de cacao și alte materiale utilizate de obicei în acest scop, supozitoarele se pregătesc de obicei prin amestecarea compusului activ cu suportul(rile) înmuiat sau topit cu răcire ulterioară și formare în tipar.

Compozițiile pentru administrare vaginală pot avea formă de: pesarii, tampon, cremă, gel, pastă, spumă, sau de compoziție pentru pulverizare, conținând în afară de componentul activ astfel de purtători (agenți), care se potrivesc pentru scopul concret indicat.

Pentru administrare intranasală compușii invenției pot fi folosiți sub formă de compoziție pentru injecție sau sub formă de praf dispersant, sau sub formă de picături.

Picăturile pot fi pregătite pe suport apos sau neapos, care mai conține una sau mai multe substanțe dispersante, substanțe solubilizante sau substanțe în formă de suspensie. Compozițiile lichide pentru injecție de obicei sunt degajate din containere aflate sub presiune.

La administrarea prin inhalare compușii invenției sunt injectați din insuflator, pulverizator sau dintr-un container aflat sub presiune sau din alt dispozitiv pentru injecția de aerosol. Containerele aflate sub presiune pot conține un propellant acceptabil, astfel ca: diclorodifluorometanul, triclorfluorometanul, diclorotetrafluoretanul, bioxidul de carbon sau alt gaz acceptabil. În cazul unui aerosol aflat sub presiune dozarea unitară poate fi realizată cu ajutorul unei supape prevăzute, care furnizează o cantitate fixată de amestec sau pentru inhalare și insuflare compușii invenției pot fi o compoziție uscată în formă de praf, de exemplu un amestec în praf al compusului și al unui suport acceptabil, cum sunt: lactoza sau amidonul. Compoziția sub formă de praf poate reprezenta o formă unitară de dozare, de exemplu: o capsulă sau un cartuș sau, de exemplu, formă de învelișuri de gelatină sau de bule, din care praful poate fi administrat cu ajutorul inhalatorului sau insuflatorului.

La dorință compozițiile descrise anterior pot fi transportate în compoziții cu degajare prelungită a componentului activ.

Compozițiile farmaceutice ale invenției pot conține și alte componente active astfel ca: mijloacele antimicrobiene sau conservanții.

Compușii invenției pot fi folosiți de asemenea în combinație cu alte mijloace terapeutice, de exemplu, cu alte mijloace anticontagioase. În particular, compușii invenției pot fi utilizați împreună cu mijloacele antivirolice cunoscute.

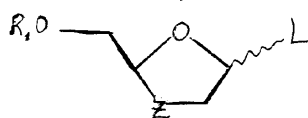
Mijloacele terapeutice acceptabile menite pentru astfel de combinații includ: nucleozide acilice, cum sunt: acciclovira hancalorira, interferonul, cum sunt: alfa-, beta- și gama- interferonul, inhibitorii glucuronici, cum sunt probenicidul, inhibitorii transportului nucleozidelor, cum sunt dipiridomolul, analogii nucleozidelor, cum sunt: 3'-azido-2', 3'-didezoximidina, 2', 3'-didezoxicitidina, 2', 3'-didezoxidenazina, 2', 3'-didezoxinazina, 2', 3'-didezoxiadenozina, 2', 3'-didezoxinazina, 2', 3'-didezoximidina, 2', 3'-didezoxi-2', 3'-didehidrotimidina și 2', 3'-didezoxi-2', 3'-didehidrocitidina, la fel ca și ribavirinele, imunomoduloarele, cum sunt: interleucina II (II 2) și factorul stimulator al coloniei de microfași granulocitici (CM-CSP), eripoeatina ampligena, timomodulina, timopentina, foscarnetul, inhibitorii glicolizării, cum sunt: 2-dezoxi-D-gluza, castanospermina, L-deoxinoinirinicina, inhibitorii de legare a HIV cu receptorii CD₄, cum sunt: CD₄ solubili, fragmentele CD₄ și moleculele hibridizate de CD₄ ale unor astfel de combinații pot fi administrate sau în mod separat, sau concomitent sub formă de compoziții farmaceutice separate sau combinate.

La folosirea compusului cu formula (I) sau a derivatului său farmaceutic acceptabil în combinație cu al doilea mijloc terapeutic activ față de același virus, doza fiecăruia dintre compuși poate fi aceeași sau poate fi diferită de doza folosită la utilizarea separată a compusului. Doza necesară poate fi ușor stabilită de specialist.

Compușii cu formula (I) și derivații lor farmaceutic acceptabili pot fi sintetizați prin orice metodă utilizată pentru obținerea compușilor cu structură analogică.

Simbolurile R₁ și R₂ în formulele ce urmează posedă valorile indicate anterior, dacă nu există indicații speciale.

În una din aceste metode (A) se utilizează 1,3-oxatiolanul cu formula (VIII):

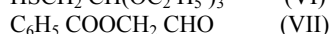
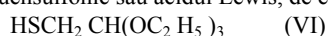


(VIII)

unde R₁ reprezintă hidrogenul sau o grupare de protecție a hidroxilului, iar grupul anumeric L reprezintă o grupare substituită sau un atom substituit, care reacționează cu bazele respective, grupările L acceptabile includ: alcocarbonilul, cum este etocarbonilul sau halogenii, de exemplu iodul, bromul sau clorul, sau OR-radicalul, în care R reprezintă un alchil substituit sau nesubstituit, saturat sau nesaturat, de exemplu, un C₁-C₆-alchil, cum este metilul sau R reprezintă un acil substituit sau nesubstituit, alifatic sau aromatic, de exemplu, acilul alifatic C₁-C₆- acil, cum este acetilul și acilul aromatic, cum este benzoilul.

Compusul cu formula (VIII) este adus în reacție cu o bază respectivă purinică sau pirimidinică cu formula R₂-H (sililată preliminar cu ajutorul unui agent sililant, cum este hexametil-disilaxonul) într-un solvent acceptabil, astfel ca clorura de metilen în prezența acidului Lewis (cum este: clorura titanului cudivalent sau clorura de plumb (IV) sau clorura de trimetilsililfrilat).

1,3-oxatiolanul cu formula (VIII) poate fi pregătit, de exemplu, prin reacționarea aldehidei cu formula (VII) cu mercaptoacetalul având formula (VI) într-un solvent organic acceptabil, cum este toluenul în prezența unui catalizator acid, cum sunt: acidul n-toluensulfonic sau acidul Lewis, de exemplu, clorura de zinc.

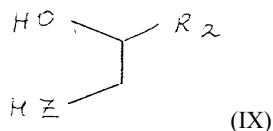


Mercaptoacetalul cu formula (VI) poate fi sintetizat prin metode cunoscute.

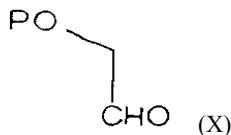
Aldehida cu formula (VII) poate fi obținută prin metode cunoscute.

În metoda a doua (metoda B) unul din compușii cu formula (I) este transformat în alt compus cu formula (I) pe calea transformării reciproce a bazelor. O atare transformare reciprocă poate fi realizată sau pe calea unei transformări chimice simple (de exemplu, prin transformarea bazei uracilice în citozină) sau pe calea enzimatică cu utilizarea, de exemplu, a dezoxiribozoxil-transferazei. Astfel de metode și condițiile realizării lor sunt bine cunoscute în domeniul chimiei nucleozidelor.

În metoda a treia (metoda C) compușii cu formula (I) pot fi obținuți prin reacționarea compusului cu formula (IX):

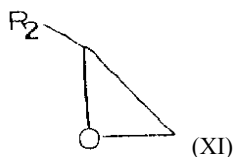


cu compusul având formula (X):



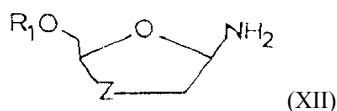
unde R reprezintă gruparea de protecție cu eliminarea ulterioară a grupării de protecție.

Compusul cu formula (IX) poate fi sintetizat prin reacționarea unui epoxid acceptabil, având formula (XI):



cu un compus respectiv ce conține sulf, de exemplu, cu tioacetatul de sodiu. Compușii cu formula (XI) sau sunt cunoscuți, sau pot fi sintetizați prin metode analogice.

În metoda a patra (metoda D) compusul cu formula (XII):



poate fi transformat într-un compus cu formula (I) pe calea transformării grupului NH_2 anomic în bază finală prin metode bine cunoscute în chimia nucleozidelor.

O mare parte din reacțiile prezentate anterior posedă o bibliografie bogată în contextul sintezei nucleozidelor purinice.

Este evident că reacțiile indicate anterior pot necesita utilizarea grupărilor de protecție sau pot fi realizate cu utilizarea compușilor inițiali cu grupări funcționale de protecție, ca urmare pentru obținerea compusului special poate fi necesară eliminarea în stadiul intermediar sau final a grupării de protecție. Protecția și eliminarea protecției grupelor funcționale poate fi realizată cu ajutorul mijloacelor obișnuite. Astfel, de exemplu, grupele aminice pot fi protejate de grupările alese dintre: aralchil (de exemplu, benzil), acil sau aril (de exemplu, 2, 4-dinitrofenil). Eliminarea ulterioară a grupării de protecție se realizează la dorință prin hidroliză sau prin hidrogenoliză, în condiții standard. Grupările hidroxilice pot fi protejate prin utilizarea oricăror grupări hidroxilice de protecție obișnuite. Exemplele grupărilor de protecție pentru hidroxil acceptabile includ: alchil (de exemplu, metil, tret-butil sau metoximetil), aralchil (de exemplu, benzil, difenilmetil sau trifenilmetil), grupări heterociclice, cum sunt tetrahidropiramilul, acilul (de exemplu, acetil sau benzoil) și grupări de silil, cum este trialchilsililul (de exemplu, tret-butil-dimetilsilil). Grupările de protecție ale hidroxilului pot fi eliminate prin metode obișnuite. Astfel, de exemplu, alchilul, sililul, acilul și grupările heterociclice pot fi eliminate prin solvoliză, de exemplu, prin hidroliză în prezența unui acid sau a unei baze. Grupările aralchile, cum este trifenilmetilul, de asemenea pot fi eliminate prin solvoliză, de exemplu, prin hidroliză acidă sau bazică. Grupările aralchile, cum este benzilul, pot fi detașate, de exemplu, la prelucrare cu etaratul BF_3 și anhidrida acetică cu înlăturarea ulterioară a grupărilor acetice, formate la etapele respective ale sintezei. Grupările silile pot fi ușor eliminate prin utilizarea unei surse de ionifluorid, cum este tetra-n-butilamoniu. În metodele indicate anterior compușii cu formula (I) se formează, de regulă, sub formă de amestec al cis- și trans-izomerilor.

Acești izomeri pot fi separați, de exemplu, prin acetilare, de exemplu, prin prelucrare cu anhidridă acetică cu separarea ulterioară prin metode fizice, de exemplu, prin cromatografie pe coloana cu silicagel și dezacetilare, de exemplu, prin prelucrare cu soluție metanolică de amoniac sau prin cristalizare fracționată.

Sărurile farmaceutic acceptabile ale compușilor invenției pot fi obținute cum este descris în brevetul SUA Nr. 4283114, descrierea căruia este prezentată aici doar ca sursă de referință. Astfel, de exemplu, dacă este necesar de a obține sarea compusului cu formula (I) cu un acid, produsul obținut prin oricare dintre metodele prezentate anterior poate fi transformat într-o sare la tratarea bazei libere cu acid cu utilizarea metodelor obișnuite. Sărurile cu acizi farmaceutic acceptabile pot fi obținute la reacționarea bazei libere cu acidul respectiv, posibil în prezența unui solvent acceptabil, cum sunt: esterul (de exemplu, etilacetatul), alcoolul (de exemplu, metanolul, efandul sau izopropanolul). Sărurile cu baze neorganice pot fi obținute la reacționarea bazei libere a compusului cu formula (I) cu baza respectivă, cum este alcoxidul (de exemplu, metoxidul de sodiu), posibil în prezența solventului, cum este alcoolul (de exemplu metanolul).

Sărurile farmaceutic acceptabile pot fi obținute, de asemenea, din alte săruri, inclusiv și alte săruri farmaceutic acceptabile ale compusului cu formula (I) la utilizarea metodelor obișnuite.

Compusul cu formula (I) poate fi transformat într-un fosfat farmaceutic acceptabil sau în alt ester la reacționarea cu un agent fosforilant, astfel ca POCl sau cu un agent esterificant, astfel ca: halogenanhidrida sau anhidrida unui acid. Esterul sau sarea compusului cu formula (I) pot fi transformate în compusul inițial prin hidroliză, de exemplu.

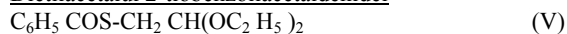
Astfel, acolo unde este necesar a avea compusul cu formula (I) sub formă de izomer separat, el poate fi obținut sau prin separarea produsului final, sau prin sintetizare stereospecifică dintr-un compus inițial izometric pur sau orice compus intermediar obișnuit.

Separarea produsului final, a produselor inițiale sau intermediare, pe izomeri poate fi realizată prin orice metodă cunoscută. În continuare invenția este ilustrată de următoarele exemple, care nici în cea mai mică măsură nu sunt menite să o restrângă. Temperaturile sunt indicate în grade Celsius.

EXEMPLE DE REALIZARE A INVENȚIEI

Exemplul 1

Dietilacetatul 2-tiobenzoilacetaldehidei

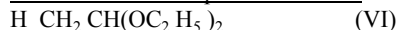


La soluția tert-bioxidului de caliu (11,5 g, 0,11 mol) în DMFA (100 ml) se adaugă acid tiobenzoic (17 g, 0,11 mol) și soluția se vaporizează parțial în vid, în două porțiuni consecutive se adăunează benzen (2x30 ml) și de fiecare dată se vaporizează în vid. La soluția remanentă de DMFA se adăunează dietilacetol de bromaldehydă (20,3 g, 0,1 mol) și amestecul se agită timp de 15 ore la temperatura de 120 °C. După răcire amestecul este plasat în apă (500 ml), produsul se extrage cu ester (3x200 ml), extrasul se spală cu soluție apoasă de NaHCO₃, apoi cu apă, se usucă și se elimină solventul în vid. Restul se distilează în vid și se obțin 17,2 g de compus pur (V), punctul de fierbere fiind 131-133 °C /0,07 mm.

¹H-RMN δ (ppm, CDCl₃): 7,97 (d, 2H, aromatice), 7,47 (m, 3H, aromatice), 4,59 (t, 1H, -CH(OC₂H₅)₂), 3,66 (m, 4H, 2 X OCH₂CH₃), 3,30 (d, 2H, SCH₂-), 1,23 (t, 6H, 2 X OCH₂CH₃).

Exemplul 2

Dietilacetatul mercaptoacetaldehidei

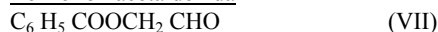


Tiobenzoilderivatul (V) (17,2 g) descris anterior se dizolvă în 100 ml THF, după aceasta se adăunează 6 g de NaOH în 20 ml de H₂O. Amestecul se fierbe în atmosferă de N₂ timp de 15 ore, apoi se răcește, se dizolvă în apă (200 ml) și produsul se extrage cu eter (3x200 ml). Extractul se usucă, solventul se elimină în vid și după distilare în vid se obțin 7,1 g de produs (VI) pur, temperatura de fierbere fiind 60-62°C /18 mm.

¹H-RMN δ (ppm, CDCl₃): 4,51(t, 1H, CH(OC₂H₅)₂), 3,51(m, 4H, 2 X OCH₂CH₃), 2,65 (dd, 2H, HS-CH₂), 1,54(t, 1H, HS-), 1,43 (t, 6H, 2 X OCH₂CH₃).

Exemplul 3

Benzoiloxiacetaldehida

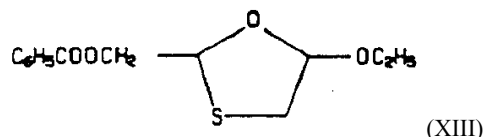


Compusul intermediar cunoscut din titlu a fost sintetizat printr-o metodă nedescrisă anterior pe baza cunoscutei 1-benzoilglicerinei, și anume, 50 g ale ultimei în amestec cu 500 ml de CH₂Cl₂ și 25 ml de H₂O se tratează în porțiuni cu 80 g de NaIO₄ (agitare intensă la temperatura de cameră). După terminarea adăugării, agitarea se continuă timp de 2 ore, apoi se adaugă 100 g MgSO₄ și agitarea se prelungește încă 30 min. Amestecul se filtrează, filtratul se vaporizează în vid cu distilarea restului în vid se obțin 26 g de compus pur cu formula (VII) t.f. 92-94°C /0,25 mm.

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃, TMS-standard intern) δ (ppm): 9,71 (s, 1H, -CHO), 8,11(d, 2H, aromatice), 7,60(m, 1H, aromatice), 7,46(m, 2H, aromatice), 4,88(s, 2H, -CH₂CHO).

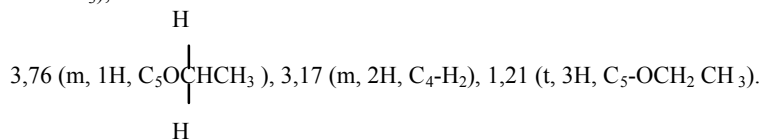
Exemplul 4

2-Benzoiloximetil-5-etoxi-1,3-oxatiolanul



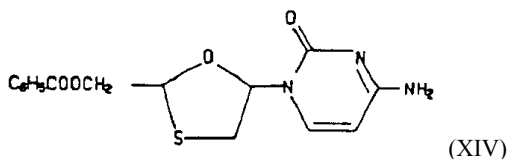
Acetalul mercaptoacetaldehidei (VI) descris anterior în cantitate de 7 g se amestecă în 100 ml toluen cu 7 g de benzoiloxiacetaldehydă (VII) descrisă anterior și cu câteva cristale de acid n-toluensulfonic și amestecul se încălzește în atmosferă de N₂ pe baie de ulei aflată la 120°C. Etanolul format se separă prin distilare, amestecul este menținut la 120°C încă 30 min, apoi este răcit, spălat cu soluție apoasă de NaCHO₃, uscat și vaporizat în vid. La distilarea rezidului în vid se obțin 9,8 g de produs (XII) pur, sub formă de amestec al cis- și trans-izomerilor, t.f. -0-143°C/0,1 mm, P 0,51 (hexan- E OaC).

δ (ppm, CDCl): 8,05 (m, 2H, aromatice), 7,57 (m, 1H, aromatice), 7,43 (m, 2H, aromatice), 5,55 (m, 2H, C₅-H, C₂-H), 4,55 (m, 2H, C₅-OCHCH₃), 3,80 (m, 1H, C₂-CH₂O₂C₆H₅), 3,17 (m, 2H, C₄-H₂), 1,21 (t, 3H, C₅-OCH₂CH₃).



Exemplul 5

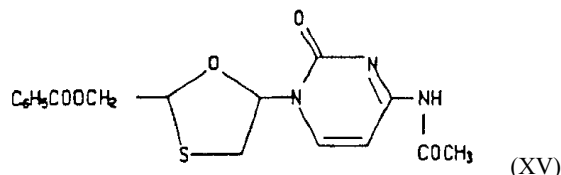
Cis- și trans- 2-benzoiloximetil-5-citozină-1'-il- 1,3-oxatiolanul



Amestecul a 2,7 g citozină, 30 ml de hexametildisilazan (HMDS) și trimetilsililclorură (TMSC) se fierbe în N₂ uscat până la formarea unei soluții transparente (3 ore) și surplusul de reactanți se vaporizează în vid. Componentii volatili remanenti se vaporizează în vid (15 min), reziduu solid este plasat în 250 ml de 1,2-dicloretan și în argon uscat se adăunează 5 g din produsul cheie intermediar (XIII) descris anterior cu 50 ml de dicloretan și apoi 4,7 ml de trimetilsililtriflat (TMSTF). După 3 zile de fierbere în flux de argon, amestecul este răcit și transferat în 300 ml de soluție apoasă saturată de NaHCO₃. Stratul organic se înlătură, faza apoasă se extrage cu CH₂Cl₂ (2x100 ml), extractele se spală cu apă și se evaporă în vid. Restul se purifică prin cromatografie pe silicagel utilizând în calitate de eluant CH₂Cl₂-CH₃ OH (9:1) și se obțin 2,5 g de amestec pur al compușilor (XIV) cis/trans în proporție de 1:1, fapt confirmat de datele ¹H-RMN. Amestecul se separă sub formă de N-acetil derivați după metoda descrisă în exemplul următor.

Exemplul 6

Cis- și trans- izomerii 2- benzoiloximetil-5-(N'-acetilcitozină-1'-il)-1,3-oxatiolanului



Amestecul (XIV) (2,5 g) descris în exemplul anterior plasat în 100 ml de piridină uscată, care conține 0,1 g de 4-dimetilaminopiridină (DMAP), se tratează cu anhidridă acetică (7 ml) la temperatura camerei și cu 6 ore mai târziu amestecul este transferat în apă rece, apoi se efectuează extracția cu CH₂Cl₂ (3 x 150 ml). Extractul este spălat cu apă, uscat și vaporizat în vid. La rest se adăunează toluen, apoi se vaporizează în vid, uleiul remanent se purifică prin cromatografie pe silicagel (E OAc-CH₃OH 99:1) și se obțin 1,35 g de trans-XV pur sub formă de produs cu spălare lentă. Ambii sunt caracterizați de 1H-spectroscopia RMN. Trans-(XV), t. top. 158-160°C, R_f 0,48 (E OAc-CH₃ OH 95:5). UV (CH₃OH) λ max : 297 nm.

δ (ppm, CDCl₃): 9,00(b, 1H, C₄'-NH-Ac), 8,06(m, 2H, aromactice), 7,74 (d, 1H, C₆'-H), 7,56(m, 1H, aromatic), 7,47 (d, 1H, C₅'-H), 7,45 (m, 2H, aromatici), 6,53 (dd, 1H, C₅-H), 5,89 (dd, 1H, C₂-H), 4,46 (dd, 2H, C₂-CH₂OCOC₆H₅), 3,66 (dd, 1H, C₄-H), 3,32 (dd, 1H, C₄-H), 2,25 (s, 3H, NH-COCH₃).

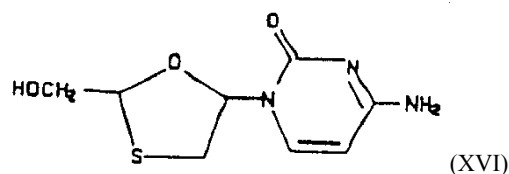
Cis-(XV), t. top. 150-152°, R_f 0,4 (Et OAc-MeOH 95:5).

UV (CH₃OH) λ max : 297 nm,

¹H-RMN (ppm, CDCl₃): 9,03 (b, 1H, NH-Ac), 8,21 (d, 1H, C₆'-H), 8,05 (m, 2H, aromatici), 7,60 (m, 1H, aromatic), 7,50 (m, 2H, aromatici), 7,29 (d, 1H, C₅'-H), 6,34 (dd, 1H, C₅-H), 5,52 (dd, 1H, C₂-H), 4,80 (dd, 2H, C₂-CH₂OCOC₆H₅), 3,66 (dd, 1H, C₄-H), 3,24 (dd, 1H, C₄-H), 2,23 (s, 3H, NH-COCH₃).

Exemplul 7

Cis- și trans-hidroximetil-5 (citozină-1'-il)-1,3-oxatiolanii



a) Trans- (XVI). În 100 ml de soluție metanolică de amoniac la 24°C se dizolvă 375 mg de trans- (XV) obținut anterior și se agită timp de 16 ore, după aceea solventul se înlătură în vid, iar reziduu se cristalizează din ester și după recristalizare din amestecul etanolului cu esterul se obțin 174 mg de produs pur, t. top. >220° (diferă), caracterizat de spectrele ¹H- și ¹³C- RMN.

¹H-RMN δ (ppm, DMSO-d₆): 7,57 (d, 1H, C₆'-H), 7,18 (d, 2H, C₄'-H), 8,0 (dd, 1H, C₅-H), 5,68 (d, 1H, C₅'-H), 5,48 (t, 1H, C₂-H), 5,18 (t, 1H, C₂-CH₂OH), 5,45 (m, 3H, C₂-CH₂ OH C₄H), 3,06 (dd, 1H, C₄-H).

UV (CH₃ OH) λ max : 270 nm.

¹³C-RMN(DMCO-d₆, varianta XI-300) δ (ppm):

C₂' C₄' C₅' C₆' C₅' C₄' C₂' CH₂OH

154,71 165,70 93,47 140,95 87,77 36,14 86,80 64,71

b) Cis- (XVI). La tratarea a 375 mg de cis- (XV) conform metodei indicate anterior se obțin 165 mg de produs pur, recristalizat din amestecul etanolului cu esterul, t. top. 171-173°C, caracterizat de ¹H- și ¹³C-RMN.

¹H-RMN δ (ppm, DMSO-d₆): 7,80 (d, 1H, C₆'-H), 7,20 (d, 2H, C₄'NH), 6,18 (t, 1H, C₅-H), 5,70 (d, 1H, C₅'-H), 5,14 (t, 1H, C₂-CH₂ OH), 3,71 (m, 2H, C₂-CH₂ OH), 3,40 (dd, 1H, C₄-H), 2,93 (dd, 1H, C₄-H).

UV(CH₃ OH) λ max > 270 nm.

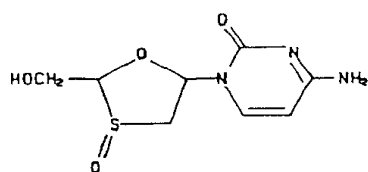
¹³C-RMN (ppm, DMSO-d₆):

C₂' C₄' C₅' C₆' C₅' C₄' C₂' CH₂OH

154,63 165,50 93,86 140,91 86,47 36,22 85,75 62,79

Exemplul 8

Cis-2-hidroximetil-5-(citozină-1'-il)-3-oxo-1,3-oxatiolanul



(XVII)

Izomerul cis- (XVI) (100 mg) obținut anterior plasat în 30 ml de metanol răcit cu gheață se tratează cu 93 mg de acid m-clor benzoic. După 15 min de agitare se precipită un sediment alb, care se separă și se spală cu 10 ml de metanol cu obținerea izomerului pur de sulfoxid. Filtratul metanolic se vaporizează în vid, reziduul solid se spală cu 15 ml de amestec al etanolului cu eterul (1:1), apoi cu 30 ml de eter cu obținerea izomerului pur B de sulfoxid. Ambii izomeri sunt caracterizați de spectrele ¹H-RMN.

Izomerul (XVII) a: t. top. > 270°C (descomp.), R_f 0,8 (CH₂Cl₂-MeOH 3: 1).

UV (CH₃ OH) λ max : 270 nm.

δ(ppm, DMSO-d₆): 7,68 (d, 1H, C₆'H), 7,36 (s, 2H, C₄'-NH₂), 6,69 (dd, 1H, C₅H), 5,76 (d, 1H, C₅'H), 5,47 (t, 1H, C₂-CH₂ OH), 4,63 (dd, 1H, C₂-H), 3,88 (m, 1H, C₂-CH-OH),

H

3,72 (m, 1H, C₂-CH-OH), 3,36 (dd, 1H, C₄-H), 3,03 (dd, 1H, C₄-H) H.

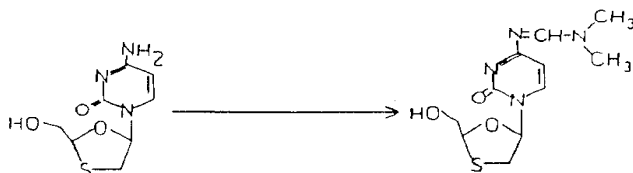
H

Izomerul (XVII) b: t. top. > 220°C (descomp.) R_f 0,32 (CH₂ Cl₂-MeOH 3:1).

δ(ppm, DMSO-d₆): 7,76 (d, 1H, C₆'-H), 7,28 (d, 2H, C₄-NH₂), 6,66 (dd, 1H, C₅-H), 5,77 (d, 1H, C₅'-H), 5,45 (t, 1H, C₂-CH₂OH), 4,64 (t, 1H, C₂-H), 3,77 (t, 2H, C₂-CH₂OH), 3,65 (dd, 1H, C₄-H), 3,17 (dd, 1H, C₄-H).

Exemplul 9

Cis-2-hidroximetil-5-(N-dimetilaminometilencitozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul



(XVIII)

În 10 ml de N-dimetilformamid-dimetilacetal (DMFA-dimetilacetal) se introduc în formă de suspensie 300 mg de cis-2-hidroximetil-5-(citozină-1'-il)-1,3-oxatiolan și amestecul se agită la temperatura camerei circa o zi (18 ore).

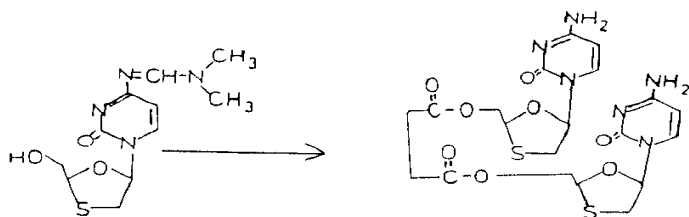
Componentele volatile sunt eliminate prin evaporare la presiune joasă și la recristalizarea rezidului din amestecul etanolului cu eterul se obțin 345 mg (93%) de produs pur, t. top. 162-164°C, R_f 0,56 (CH₂Cl₂-MeOH 4:1).

UV λ max : 325 nm.

¹H-RMN d (ppm, DMSO-d₆): 8,64 (1H, N = CH-N), 8,04 (d, 1H, C₆'H, J = 7,2 Hz), 6,22 (t, 1H, C₅-H, J = 4,9 Hz), 5,97 (d, 1H, C₅'-H, J = 7,2 Hz), 5,37 (t, 1H, OH, J = 5,8 Hz, D₂O-schimb), 5,22 (t, 1H, C₂-H, J = 4,4 Hz), 3,77 (t, 2H, C₂-CH₂ OH, J = 4,9 Hz), 3,5 (dd, 1H, C₄-H, J = 4,9 și 9,9 Hz), 3,17 (c, 3H, -CH₃), 8,12 (dd, 1H, C₄-H, J = 4,2 și 11,9 Hz), 3,04 (c, 3H, -CH₃).

Exemplul 10

Bis- cis- 2-succiniloximetil-5-(citozină-1'-il)-1,3-oxatiolanul



(XIX)

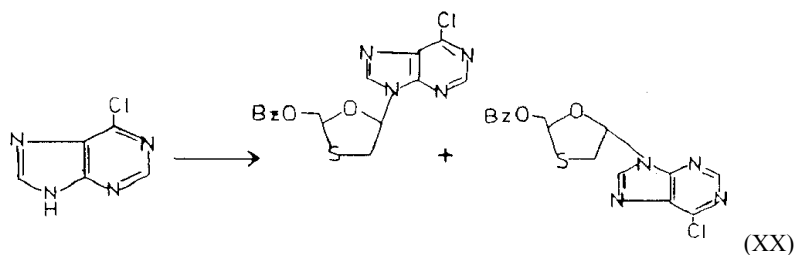
În 10 ml de piridină uscată se dizolvă 284 mg de cis- 2-hidroximetil-5-(N, N-dimetilaminometilcitosină-1'-il)-1,3-oxatiolan și se răcesc pe bare de gheață până la 0°C. Cu seringă se adăunează 60 ml de clorură de succinil și se agită circa o zi (18 ore). Apoi amestecul se transferă în 50 ml de soluție saturată de NaHCO₃, se extrag cu clorură de metilen (3 x 50 ml), soluția fuzionată de CH₂Cl₂ se spală cu apă (2 x 50 ml) și se usucă deasupra MgSO₄. După filtrare, solventul se elimină prin evaporare la presiune joasă. Reziduul spumos se dizolvă în 10 ml de CH₂Cl₂, care conține 5 ml de metanol, se adăunează 2 ml de acid acetic de 80% și amestecul se agită timp de 24 ore la temperatura camerei. Apoi amestecul se vaporizează până la uscare și după purificarea rezidului solid pe silicagel (CH₂Cl₂-MeOH 4:1) se obțin 145 mg (54 %) de produs pur, t. top. > 230°C (diferă) R_f 0,23(CH₂Cl₂-MeOH 4:1).

UV (MeOH) λ max : 271 nm.

¹H- RMN δ (ppm, DMSO-d₆): 7,69 (d, 2H, 2 X C₆'-H, J = 7,6 Hz), 7,28 (d, 4H, 2 X NH₂, J = 24,9 Hz, D₂ O-schimb), 6,24 (t, 2H, 2 X C₅-H, J = 5,6 Hz), 5,76 (d, 2H, 2 X C₅'-H, J = 7,4 Hz), 5,35 (t, 2H, 2 X C₂-H, J = 4,5 Hz), 4,37 (d, 2 X C₂-CH₂ O-), 3,42 (dd, 2 X C₄-H, J = 5,5 și 10,9 Hz), 3,10 (dd, 2H, 2 X C₄-H, J = 5,6 și 11,7 Hz), 2,60 (s, 4H, 2 X CH₂-C=O).

Exemplul 11

Cis- și trans-2-benzoiloximetil-5-(6'-clorpurină- N-9'-il)-1,3-oxatiolanii



În 50 ml de hexametildisilazan (HMDS), care conțin 50 mg $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ se fierb 1,7 g de 6-clorpurină până la momentul formării unei soluții transparente (1 oră). Surplusul de HMDS se elimină la presiune joasă, reziduul uleios este uscat timp de 1 oră în vid profund și apoi este dizolvat în 100 ml de 1,2-diclorețan uscat.

Într-un balon cu fund rotund de 500 ml prin evaporare dublu repetată cu 1 ml de benzen se usucă 2,7 g de 2-benzoiloximetil-5-etoxi-1,3-oxatiolan (XIII) și apoi se dizolvă în 200 ml de 1,2-diclorețan uscat.

Apoi cu ajutorul unei canule în atmosferă de argon soluția de 6-clorpurină sililată se transferă în soluția de 1,3-oxatiolan. În balonul de reacție se adăunează 11 ml de 1M TMS-triflat (trimetilsililtrifluorometansulfonat), se fierbe timp de 5 ore și se răcește până la temperatura camerei. Apoi amestecul este transferat în 300 ml de soluție saturată de bicarbonat de sodiu (soluție de NaHCO_3) prin agitare, stratul organic se elimină, iar faza apoasă se extrage cu CH_2Cl_2 (2 x 100 ml). Faza organică fuzionată se spală cu apă, se usucă deasupra sării MgSO_4 , se filtrează și se vaporizează la presiune joasă. Prin purificarea și separarea rezidului pe silicagel (hexanetilacetat 7:3) 1,05 g (28%) de produs mai puțin polar sub formă de spumă, identificat ca alfa- sau trans- izomer, și 710 mg de alt component, identificat ca beta- sau cis- izomer. Randamentul total este de 46,1%, raportul cis- /trans- 1:1,4 trans-izomerul (α -izomerul), R_f 0,43 (hexan-EtOAc 1:1).

UV (MeOH) λ max: 264,7 nm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,76 (s, 1H, $\text{C}_3\text{'-H}$), 8,48 (s, 1H, $\text{C}_2\text{'-H}$), 8,06 (m, 2H, aromatici), 7,56 (m, 1H, aromatic), 7,45 (m, 2H, aromatici), 6,90 (dd, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$, $J = 5$ Hz), 5,78 (dd, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$, $J = 6$ Hz), 4,56 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$), 3,74 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$).

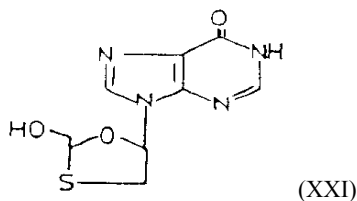
Cis-izomerul (β -izomerul), R_f 0,35 (hexan-EtOAc 1:1)

UV(MeOH) λ max : 264,7 nm.

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 8,72 (s, 1H, $\text{C}_3\text{'-H}$), 8,51 (s, 1H, $\text{C}_2\text{'-H}$), 8 (m, 2H, aromatici), 7,56 (m, 1H, aromatic), 7,44 (m, 2H, aromatici), 6,61 (t, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$, $J = 4,7$ Hz), 5,62 (t, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$, $J = 4,9$ Hz), 4,69 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-CH}_2\text{OCOC}_6\text{H}_5$), 3,66 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$).

Exemplul 12

Cis-2-hidroxiometil-5-(6'-hidroxipurină-N-9'-il)-1,3-oxatiolanul (derivatul inozinic)



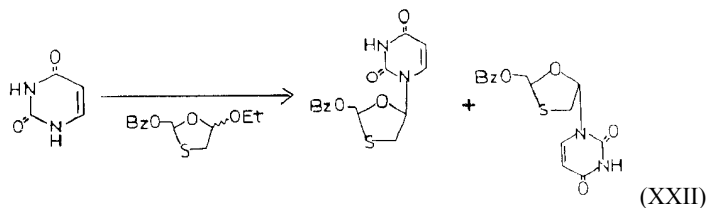
În 25 ml de metanol se dizolvă 533 mg de cis-2-benzoiloximetil-5-(6'-clorpurină-N-9'-il)-1,3-oxatiolan, la soluție se adăunează 5 g de hidroxid de sodiu (NaOH) și 3 ml de apă și amestecul se fierbe timp de 5 ore. Apoi amestecul, răcit până la temperatura camerei, este diluat cu 100 ml de apă, neutralizat cu rășină piridinică și filtrat. Reziduul de rășină este spălat cu 100 ml de metanol, filtratul fuzionat se vaporizează la presiune joasă. Prin purificarea rezidului pe silicagel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ 4:1) se obțin 183 mg (51%) de produs pur, identificat ca derivat al inozinei, t. top. 208-210°C, R_f 0,27 (EtOAc-MeOH 4:1).

UV (MeOH) λ max : 246 nm.

$^1\text{H-RMN}$ δ (ppm, DMSO-d_6): 12,42 (s, 1H, NH, D_2O -schimb), 8,36 (s, 1H, $\text{C}_3\text{'-H}$), 8,07 (s, 1H, $\text{C}_2\text{'-H}$), 6,37 (t, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$, $J = 5,1$ Hz), 5,29 (t, 1H, OH, $J = 6$ Hz, D_2O -schimb), 5,24 (t, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$, $J = 4,9$ Hz), 3,63 (m, 4H, 2H, de la $\text{C}_4\text{-H}$ și 2H de la $\text{CH}_2\text{-OH}$).

Exemplul 13

Cis- și trans- 2-benzoiloximetil-5-(uracil-N-1'-il)-1,3-oxatiolanul



În 30 ml de HMDS în prezența a 50 mg de $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ se fierb 760 mg de uracil până la momentul când soluția va deveni transparentă. Apoi amestecul se vaporizează la presiune joasă, reziduul se usucă 1 oră în vid profund și se dizolvă în 100 ml de 1,2-diclorețan uscat.

Într-un balon cu fund rotund de 500 ml prin evaporare dublu repetată cu 50 ml de benzen se usucă 1,5 g de 2-benzoiloximetil-5-etoxi-1,3-oxatiolan și se dizolvă în 150 ml de 1,2-diclorețan absolut.

Cu ajutorul unei canule în atmosferă de argon soluția sililată de uracil este transferată în soluția de oxatiolan, se adăunează 1,5 ml de TMS-triflat și amestecul reactiv se fierbe timp de 48 ore în atmosferă de argon. Amestecul răcit până la temperatura camerei se transferă în soluție saturată de NaHCO₃ (300 ml), stratul organic se separă, faza apoasă se extrage dublu repetat cu CH₂Cl₂ (2 x 100 ml).

Stratul organic fuzionat se spală cu apă (2 x 200 ml), o singură dată cu soluție de NaCl (1 x 150 ml) și se usucă deasupra sării MgSO₄. După filtrare solventul este înlăturat în vid și prin purificarea rezidului pe silicagel (hexan-EtOAc 1:1) se obțin 594 mg (32%) de produs pur.

Produsul indică o singură pată în cazul CSS. Totuși, spectrul ¹H-RMN indică prezența a 2 izomeri (cis- și trans-) în raportul 1:1,2, care nu au fost separați la etapa dată.

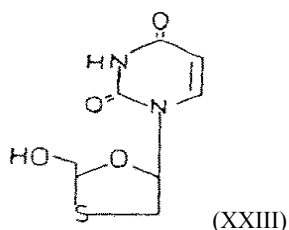
R_f 0,35 (hexan-EtOAc 3:7).

UV (MeOH) λ max: 261 nm.

¹H-RMN δ (ppm, CDCl₃): 8,88 (s, 1H, N₃-H), 8,05 (m, 2H, aromatici), 7,71 (d, 1H, C₆'-H-cis, J = 8,20 Hz), 7,57 (m, 1H, aromatic), 7,45 (m, 3H, aromatic și N₃-H), 6,55 (dd, 1H, C₅-H-trans, J = 2,40 și 5,40 Hz), 6,35 (dd, 1H, C₅-H-cis, J = 4,10 și 5,60 Hz), 5,79 (t, 1H, C₂-H-trans, J = 5,40 Hz), 5,73 (d, 1H, C₅'-H, J = 8,20 Hz), 5,57 (d, 1H, C₅-H, J = 8,20 Hz), 5,46 (t, 1H, C₂-H-cis, J = 3,90 Hz), 4,73 (d, 2H, -CH₂-O-COC₆H₅), 4,45 (t, 2H, -CH₂-OCOC₆H₅), 3,57 (m, 1H, C₄-H), 3,17 (m, 1H).

Exemplul 14

Cis- 2-hidroxiometil-5-(uracil-N-1'-il)-1,3 oxatiolanul



În 75 ml de soluție metanolică de amoniac se dizolvă 300 mg de amestec de cis- și trans- 2-benzoiloximetil-5-(uracil-N-1'-il)-1,3-oxatiolan și amestecul se agită circa 24 ore la temperatura camerei. După evaporarea completă a solventului rezidul se purifică și se împarte în 2 izomeri prin cromatografie pe silicagel (EtOAc-MeOH 96:2).

Produsul preponderent, separat în calitate de substanță solidă, este identificat ca cis-izomer.

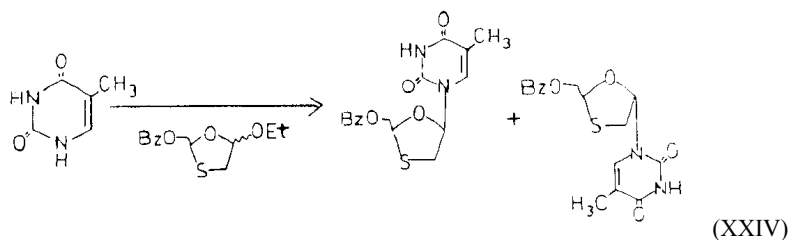
Cis-izomerul t.top. 162-164°C, R_f 0,57 (EtOAc-MeOH 95:5).

UV (MeOH) λ max : 261,4 nm.

¹H-RMN δ (ppm, DMSO-d₆): 11,36 (s, 1H, N₃'-H), 7,88 (d, 1H, C₆'-H, J = 8,10 Hz), 6,18 (t, 1H, C₅'-H, J = 4,80 Hz), 5,62 (d, 1H, C₅'-H, J = 8,10 Hz), 5,33 (t, 1H, C₂-H, J = 5,70 Hz), 5,17 (t, 1H, OH, D₂O-schimb), 3,72 (t, 2H, C₂-CH₂ OH, J = 4,60 Hz), 3,41 (dd, 1H, C₄-H, J = 5,70 și 12 Hz), 3,20 (dd, 1H, C₄-H, J = 4,60 și 9,80 Hz).

Exemplul 15

Cis- și trans- 2-benzoiloximetil-5-(timină-N-1'-il)-1,3-oxatiolanii



În 50 ml de HMDS, ce conțin 50 mg (NH₄)₂ SO₄, se fierb 1,7 mg de timină până la momentul când soluția va deveni transparentă. Apoi amestecul se vaporizează la presiune joasă. Rezidul se usucă timp de 1 oră în vid profund și se dizolvă în 150 ml de 1,2 dicloretan.

Prin vaporizare dublu repetată cu 75 ml de benzen se usucă 3 g de 2-benzoiloximetil-5-etoxi-1,3-oxatiolan și se dizolvă în 150 ml de 1,2- dicloretan uscat.

Soluția de timină sililată printr-o canulă în atmosferă de argon se transferă în soluție de oxatiolan și în amestecul reactiv în atmosferă de argon se introduc 3,3 ml de TMS-triflat (trimetilsilil-triflat) în 30 ml de 1,2 dicloretan uscat. Soluția se fierbe în atmosferă de argon 36 ore, se răcește până la temperatura camerei și se transferă în 300 ml de soluție saturată de NaHCO₃. Stratul organic se separă și faza apoasă se extrage de două ori cu clorură de metilen (2 x 100 ml). Faza organică fuzionată se spală de două ori cu apă (2 x 200 ml), o dată cu soluție de NaCl (1 x 150 ml) și se usucă deasupra MgSO₄. Soluția se filtrează, filtratul se vaporizează în vid și prin cromatografia rezidului pe silicagel (hexan-EtOAc 1:1) se obțin 1,3 g (35%) de produs pur.

Produsul generează o singură pată, în CSS, însă spectrul ¹H-RMN indică prezența a doi izomeri (cis- și trans-) în proporția 1:1,2, R_f 0,3 (hexan-EtOAc).

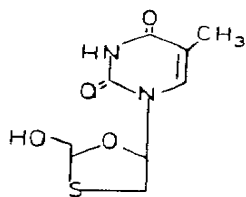
UV MeOH λ max: 266 nm.

¹H-RMN δ (ppm, CDCl₃): 8,60 (VIII, s, N₃'-H), 8,06 (m, 2H, aromatici), 7,59 (m, 1H, aromatic), 7,49 (m, 2H, aromatici), 7,38 (d, 1H, C₆'-cis, J = 1,3 Hz), 7,28 (d, 1H, C₆'-trans, J = 1,3 Hz), 6,55 (dd, 1H, C₅-H-trans-izomer, J = 3,10 și 5,60 Hz), 6,38 (t, 1H, C₅-H-cis-izomer, J = 5,50 Hz), 5,78 (dd, 1H, C₂-H-trans, J = 4,40 și 6,40 Hz), 5,46 (t, 1H, C₂-H-cis-izomer, J = 4,30 Hz), 4,69 (d, 2H,

C_2-CH_2O OC_6H_5 , $J = 4,20$ Hz), 4,45 (m, 2H, C_2-CH_2 $OCOC_6H_5$), 3,58 (m, 1H, C_4-H), 3,18 (m, C_4-H), 1,98 (d, 1H, C_5-CH_3 , trans-izomer, $J = 1,20$ Hz), 1,75 (d, 1H, C_5-CH_3 -cis-izomer, $J = 1,20$ Hz).

Exemplul 16

Cis- 2-hidroxiometil-5-(timină-N-1'-il)-1,3-oxatiolanul



(XXV)

În 100 ml de soluție metanolică saturată de amestec se dizolvă 500 mg de amestec de cis- și trans- 2-benzoiloxi-metil-5-(timină-N-1'-il)-1,3-oxatiolani (XXIV) și soluția se agită circa o zi (18 ore) la temperatura camerei.

Dupa vaporizarea amestecului la presiune joasă reziduul se separă pe silicagel.

(EtOAc-MeOH 98:2).

Produsul mai puțin polar se identifică ca cis-izomer, t. top. 167-168°C. R_f 0,66 (EtOAc-MeOH 95:5).

UV (MeOH) λ max: 266 nm.

1H -RMN δ (ppm, DMSO-d): 11,38 (s, 1H, N_3-H), 7,73 (d, 1H, C_6-H , $J = 1,1$ Hz), 6,16 (t, 1H, OH, C_5-H , $J = 5,5$ Hz), 5,31 (t, 1H, C_2-H , $J = 5,9$ Hz), 5,14 (t, 1H, D_2O -schimb), 3,7 (t, 2H, C_2-CH_2 OH, $J = 5,1$ Hz), 3,36 (dd, 1H, C_4-H , $J = 5,7$ și 1,7 Hz), 3,16 (dd, 1H, C_4-H , $J = 5,5$ și 11,7 Hz), 1,75 (d, 3H, C_5-CH_3 , $J = 1,7$ Hz).

Exemplul 17

Compoziții pastilate

A. Următorul compus este obținut prin granulare umedă a componentelor cu soluție apoasă de providon, uscare, cernere cu adaos ulterior al stearatului de magneziu și presare.

		mg/pastilă
(a)	Component activ	250
(b)	Lactoza B.P.	210
(c)	Povidon B.P.	15
(d)	Clicolat de natriu-amidon	20
(e)	Stearat de magneziu	5
total		500

B. Compoziția următoare este obținută nemijlocit prin presare; lactoza se referă la tipul predestinat presării directe.

	mg/pastilă
Component activ	250
Lactoza	145
Avicel	100
Stearat de magneziu	5
total	500

C. (Compoziție cu acțiune prelungită.) Compoziția dată este obținută prin granulare umedă a componentelor (indicați mai jos) cu soluție apoasă de providon, prin uscare și cernere cu adaos ulterior al stearatului de magneziu și presare.

	mg/pastilă	
(a)	Component activ	500
(b)	Hidroxiopropilmetilceluloză (Metocel KLM premium)	112
(c)	Lactoza	53
(d)	Povidon B.P.	28
(e)	Stearat de magneziu	5
total		700

Exemplul 18

Compoziție capsulată

Compoziția capsulată se obține prin amestecarea componentelor indicați mai jos și umplerea capsulelor rigide de gelatină ce constau din 2 piese cu amestecul obținut.

	mg/capsulă
Component activ	125
Lactoza	72,5
Avicel	50
Stearat de magneziu	2,5
total	250

Exemplul 19

Compoziție pentru injecții

Component activ	0,2 g
Soluție de hidroxid de natriu	0,1 MgS până la pH 11
Apă sterilizată gS	până la 10 ml

Componentul activ se introduce în formă de suspensie într-o anumită cantitate de apă (care poate fi încălzită) și cu adăugarea soluției de hidroxid de sodiu se stabilește valoarea pH cca 11. Amestecul obținut se aduce apoi la volumul necesar și se filtrează printr-un filtru steril cu membrane în flacoane de sticlă sterile a câte 10 ml, care se închid cu etanșare cu capace sterile

Exemplul 20

Supozitoare

	mg/supozitor
Component activ	250
Grăsimă solidă	1770
total	2020

A cincea parte din grăsimea solidă se topește într-o cratiță cu înveliș pentru vapori la temperatura maximă de 45°C. Componentul activ se cerne printr-o sită de 200 nm și se adaugă la agentul topit agitând cu ajutorul unui malaxor cu o înălțime capacitate a deformației de deplasare până la momentul formării unei dispersii omogene. La temperatura amestecului de 45°C se adaugă restul grăsimii solide și se agită până la formarea unui amestec omogen. Suspensia obținută se trece în întregime printr-o sită de oțel inoxidabil de 250 nm și agitând continuu se răcește până la 40°C. La temperatura 33-40°C amestecul în cantitate de 2,02 g este plasat în formele respective din material plastic de 2 ml. Supozitoarele obținute sunt lăsate să se răcească până la temperatura camerei.

Exemplul 21

Activitatea antivirotică

Pentru a stabili proprietățile unor compuși aparținând invenției au fost efectuate testările lor in vitro. Rezultatele obținute sunt reprezentate în Tabelele 1 și 2. Concentrațiile indicate (mg/ml) în mediul de incubație corespund concentrațiilor ce influențează asupra susceptibilității liniei continue de T-limfocite, create în institutul de cercetări medicinale de la Lady Davis (Montreal) și dr. Mark A. Wainberg, față de infectarea cu HIV-1. Protejarea liniei de celule de infectare se efectuează prin colorarea lor în mod obișnuit cu anticorpi monoclonali față de proteinele virotice (Tab. 1).

În toate experiențele compararea se face cu medicamentul AZT în calitate de substanță de control. Pentru a confirma rezultatele acțiunea medicamentului este stabilită prin măsurarea activității transcriptazei inverse (TI) în celulele monocite ale omului din linia V-937 prin testare în mod obișnuit cu utilizarea timidinitrifosfatului (TTF) trizat (Tab. 2). Și în final, printr-o metodă acceptabilă se stabilește acțiunea medicamentului asupra viabilității celulelor la măsurarea acțiunii citolitice bine cunoscute a HIV-1 asupra liniei de celule MT-4 (Tab. 2).

Toxicitatea

În testările descrise anterior nu s-a semnalat nici un fel de acțiune toxică.

Tabelul 1

Inhibarea activității HIV-1 de compușii cu formula (I) în celulele MT-4

a) Celulele care au supraviețuit se numără la 6 zile în cultură pentru concentrația compusului de 2 mg/ml

Compusul	Viabilitatea celulelor
fără medicament	6,47
AZT	88,6
cis- XVI	87,4
trans- XVI	24
cis- XVII(b)	14
cis- XXV	11
cis- XXI	18
cis- XXIII	14

b) Imunofluorescența cu P-24

Timpul în cultură (zile)	Celule	Imunofluorescente	%
	Fără medicamente	2 μg/ml, AZT	2 μg/ml, cis- XVI
3	5,9	1	1,0
6	99	1	7,6

c) Experiențe cu transcriptaza inversă

Timpul în cultură (zile)	Activitatea	TI (K/M x 1000)	mg/ml
	Fără medicamente	2 μg/ml, AZT	2 μg/ml, cis- XVI
3	36,43	1,564	2,381
6	339,0	1,748	2,301

Tabelul 2

Inhibarea de către compușii cu formula (I) a producerii HIV-1 în celulele H-9

Experiența cu transcriptaza inversă

Timpul în cultură	Activitatea TI (K/M)	x 1000 /	ml
	Fără medicamente	2 μg/ml, AZT	2 μg/ml, cis- XVI
5	9,117	3,346	3,077
8	438,5	3,414	5,853
11	2550	2,918	3,560
14	2002	8,320	2,872
17	584,5	2,997	2,399

21	365,2	3,111	2,907
25	436,4	15,88	4,020
29	92,38	32,08	3,756
33	111,1	612,2	3,303
37	32,28	878,2	4,193
41	334,4	994,0	4,515
45	33,64	32,91	3,441