



H U 0 0 0 2 2 6 5 5 8 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **226 558**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 97 01842**(22) A bejelentés napja: **1995. 11. 20.**(40) A közzététel napja: **1999. 01. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértékesítőben: **2009. 03. 30.**(51) Int. Cl.: **C07D 209/46** (2006.01)**A61K 31/40** (2006.01)**C07D 209/48** (2006.01)**A61K 31/44** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 95/15119(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9620705**

(30) Elsőbbségi adatok:

08/366,667 1994. 12. 30. US

(73) Jogosult:

Celgene Corporation, Warren, New Jersey (US)

(72) Feltalálók:

Muller, George W., Bridgewater, New Jersey (US);**Shire, Mary, North Plainfield, New Jersey (US);****Stirling, David I., Branchburg, New Jersey (US)**

(74) Képviselő:

ifj. Szentpéteri Ádám, S. B. G. & K. Budapesti**Nemzetközi Szabadalmi Iroda, Budapest**

(54)

**Immunoterápiás alkalmazású imidek/amidok, ezek alkalmazása
a TNFalfa koncentrációjának csökkentésében**

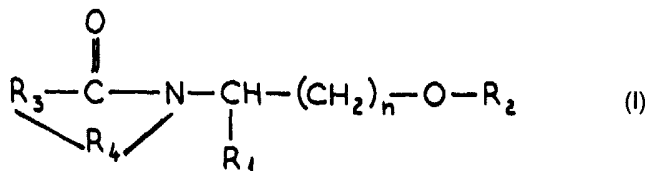
(57) Kivonat

A találmány olyan (I) általános képletű vegyületekre vonatkozik, ahol

 R^1 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben 1–6 szénatomos alkilcsoporttal lehet helyettesítve; R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport; R^3 jelentése etilén- vagy viniléncsoport, vagy elágazó szénláncú, 3–10 szénatomos alkeniléncsoport, vagy

4–9 szénatomos cikloalkilén- vagy cikloalkenilén-csoport, vagy

o-fenilén-csoport,

és az R^3 csoport két egymás melletti szénatomja a keletkező kondenzált gyűrű részét képezi; R^4 jelentése $-\text{CH}_2-$ csoport, vagy $-\text{C}(\text{X})-$ általános képletű csoport, ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom; n értéke 0, 1, 2 vagy 3.A vegyületek a $\text{TNF}\alpha$ által mediált betegségeket gátolják, és a gyógyászatban alkalmazhatók.

HU 226 558 B1

A találmány tárgya gyűrűt tartalmazó proponolszármazékok, amelyek alkalmasak TNF α koncentrációjának csökkentésére emlíőskben, valamint az ezeket a vegyületeket tartalmazó gyógyszerkészítmények.

A TNF α vagy tumornekrózis-faktor α citokin vegyület, amelyet elsődlegesen a mononukleáris fagociták bocsátanak ki, amelyek különféle immunostimulátor hatóanyagokra adnak válaszfüggvényt. Amennyiben ilyen vegyületeket állatoknak vagy embernek adagolnak, ez gyulladást, lázat, szív-érrendszeri hatást, vérzést, koagulációt és akut fázisú válaszfüggvényt okoz, amely utóbbi az akut fertőzések és sokkhelyzetek esetében létrejövő válaszfüggvényhez hasonlít.

A TNF α túlzott, illetve nem szabályozott képződése számos betegségállapotot eredményez. Ezek a betegségek például az endotoxémia és/vagy a toxikus sokk szindróma [Tracey és munkatársai, *Nature* 330, 662–664. (1987), és Hinshaw és munkatársai, *Circ. Shock* 30, 279–292. (1990)]; a cachexia [Dezube és munkatársai, *Lancet*, 335(8690), 662. (1990)] és a felnőttkori légzőrendszeri elégtelenségi szindróma, amennyiben a TNF α -koncentráció 12 000 pg/ml koncentrációt meghalad, a légzőrendszeri vagy tüdő belélegzésben az ARDS-betegekben [Millar és munkatársai, *Lancet* 2(8665), 712–714. (1989)]; a rekombináns TNF α szisztémás infúziója ugyancsak olyan változásokat okoz, amelyeket az ARDS-betegekben figyelhetünk meg [Ferrai-Baliviera és munkatársai, *Arch. Surg.* 124(12), 1400–1405. (1989)].

A TNF α szerepet játszik a csontreszorpciós betegségekben, beleértve az ízületi gyulladást, amelynek esetében meghatározták, hogy amennyiben aktivált leukociták vannak a szervezetben, ezek csontreszorpciós aktivitást fejtenek ki, és az ezekkel mért adatok azt jelzik, hogy a TNF α szerepet játszik aktivitásukban [Bertolini és munkatársai, *Nature* 319, 516–518. (1986)] és Johnson és munkatársai, *Endocrinology*, 124(3), 1424–1427. (1989)]. Kísérletek során kimutatták, hogy a TNF α stimulálja a csontreszorpciót, valamint inhibálja a csontképződést in vitro, valamint in vivo körülmények között, mivel az oszteoklaszt képződését stimulálja, valamint az oszteoblaszt működését inhibálja, illetve az előbbi aktiválja. A TNF α számos csontreszorpciós betegségben szerepet játszhat, mint például az ízületi gyulladás; ezzel együtt is a betegségben játszott elsődleges szerep a TNF α -képződés és a különféle rákos tumorbetegségek vagy gazdasejt-, illetve gazdaszövet-betegségek megjelenését jelenti, és a hiperkalcémiaval együtt járó rosszindulatú betegségek kialakulását okozza [Calci Tissue Int. (US) 46(Suppl.), S3–10. (1990)]. A beültetett szervek, valamint a gazdaegyed reakciója vonatkozásában megnövelt TNF α -koncentráció mutatható ki, amely elsődlegesen együtt jár az akut allogén csontvelő-transzplantációval kapcsolatos komplikációkkal [Holler és munkatársai, *Blood*, 75(4), 1011–1016. (1990)].

Az agyi malária halálos hiperakut neurológiai szindróma, amely igen nagy koncentrációjú TNF α -vérszérumszinttel jár együtt, és ez a maláriában szenvedő betegekben előforduló legsúlyosabb komplikáció.

A szérums TNF α -koncentrációja közvetlenül összefügg a betegség súlyosságával, illetve az akut maláriás betegségben szenvedő betegek betegségének súlyosságával [Grau és munkatársai, *N. Engl. J. Med.* 320(24), 1586–1591. (1989)].

A TNF α szerepet játszik továbbá a krónikus tüdőgyulladásos betegségekben. A szilícium-oxid-részecskék leválása szilikózishoz vezet, és ez a betegség progresszív légzőrendszeri hiányhoz vezet, mivel fibrotikus válaszfüggvény alakul ki. A TNF α antitest teljes mértékben blokkolja a szilícium-oxid-indukált tüdőfibrózist egerekben [Pignet és munkatársai, *Nature*, 344:245–247. (1990)]. Kimutatták, hogy a TNF α nagymértékű képződése (a szérumban, illetve izolált makrofágokban) szilícium-oxiddal kezelt, valamint azbeszt által indukált fibrózisban szenvedő állatokban megjelenik [Bissonnette és munkatársai, *Inflammation* 13(3), 329–339. (1989)]. A tüdő sarkoidosis betegekből nyert alveoláris makrofágokról kimutatták, hogy ezek spontán nagy mennyiségű TNF α -kibocsátást végeznek a normáldonorok makrofágjaival összehasonlítva [Baughman és munkatársai, *J. Lab. Clin. Med.* 115(1), 36–42. (1990)].

A TNF α ezen túlmenően szerepet játszik a reperfüziót követő gyulladásos állapotban, amelyet reperfüziós sérülésnek neveznek, és általában az egyik fő okozója a véráram kimaradását követő szövetsérülésnek [Vedder és munkatársai, *PNAS* 87, 2643–2646. (1990)]. A TNF α ezen túlmenően megváltoztatja az endoteliális sejtek jellemzőit, és több prokoagulációs aktivitást fejt ki, például megnöveli a prokoagulációs aktivitást a szövetekben, valamint csökkenti a C proteinút antikoaguláns aktivitást, valamint a trombomodulin aktivitást [Sherry és munkatársai, *J. Cell. Biol.* 107, 1269–1277. (1988)]. A TNF α progyulladásos aktivitással rendelkezik, és korai kialakulása (a gyulladásos esemény kezdetekor) valószínűvé teszi, hogy számos betegség esetében a szövetsérülés mediáló vegyület lehet; ilyen szövetsérülés – nem limitáltan – lehet a szívizominfarktus, gutaütés, valamint a keringési sokk. A TNF α mediált betegségek egyik fajtája lehet a molekulaadhézió, mint például az intercelluláris molekulaadhézió (ICAM) vagy az endoteliális leukocita adhéziós molekula kialakulása (ELAM) az endoteliális sejtekben [Munro és munkatársai, *Am. J. Path.* 135(1), 121–132. (1989)].

Ezen túlmenően ismert, hogy a TNF α potenciális aktivátora a retrovírus replikációnak, beleértve a HIV-1 vírus aktiválást [Duh és munkatársai, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 86, 5974–5978. (1989); Poll és munkatársai, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 87, 782–785. (1990); Monto és munkatársai, *Blood*, 79, 2670. (1990); Clouse és munkatársai, *J. Immunol.*, 142, 431–438. (1989); Poll és munkatársai, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191–197. (1992)]. Az AIDS-betegség a T-limfociták fertőzéséből ered, amelyet a humán immunhiányos vírus (HIV) okoz. Legalább három HIV típusú törzset azonosítottak: ezek a HIV-1, HIV-2 és HIV-3 törzsek. Amennyiben a HIV-fertőzés megtörténik, a T-sejt által mediált immunitás sérül, és a fertőzött egyedek számos esetele-

ges fertőzésben és/vagy nem szokásos daganatos betegségben szenvedhetnek. A HIV bekerülése a T-limfocitákba megköveteli, hogy a T-limfocita-aktiválás létrejöhessen. Az egyéb vírusok, mint például a HIV-1, a HIV-2, azután támadják és fertőzik a T-limfocitákat, miután a T-sejt-aktiválás megtörténik, és az ilyen vírusprotein expresszálás és/vagy replikáció a T-sejt aktiválásával mediált vagy fenntartott. Amennyiben egy aktivált T-limfocita HIV-vírussal fertőzött, a T-limfocita aktivált állapotban kell maradjon ahhoz, hogy a HIV gén expresszálást és/vagy a HIV replikációt fenntartsa. A citokinek, különösen a TNF α , szerepet játszanak az aktivált T-sejt mediált HIV protein expresszálásában és/vagy vírusreplikációban, mivel ezek tartják fenn a T-limfocita aktivált állapotát. Ennek következtében, amennyiben a citokin képzését inhibiáljuk vagy ennek kialakulását megakadályozzuk, azaz a TNF α -képződést inhibiáljuk, egy HIV által fertőzött betegben ez limitálja a T-limfocita fennmaradását a HIV-fertőzés következtében.

A monociták, makrofágok, valamint hasonló sejtek, mint például a kupfer és gliális sejtek ugyancsak szerepet játszanak a HIV-fertőzés fenntartásában. Ezek a sejtek is, mint a T-sejtek, a vírusos replikáció célsejtjei, és a vírusreplikáció függ attól, hogy ezeknek a sejteknek milyen mértékű az aktiválása [Rosenberg és munkatársai, *The Immunopathogenesis of HIV Infection*, *Advances in Immunology*, 57 (1989)]. A citokinekről, mint például a TNF α citokintről kimutatták, hogy a HIV replikációt monocitákban és/vagy makrofágokban aktiválja [Poli és munkatársai, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782–784. (1990)]. Ebből eredően, amennyiben a citokin-képzés vagy -aktivitás inhibálása vagy megelőzése megtörténik, akkor a fenti T-sejtekkel kapcsolatban a HIV-fertőzés előrehaladása is csökkentett. További vizsgálatokban kimutatták, hogy a TNF α a HIV *in vitro* aktiválásában közös faktor, és kimutatták, hogy a sejtmagszabályozó protein segítségével fejti ki hatását, amely protein a sejtek citoplazmájában található [Osborn és munkatársai, *PNAS*, 86, 2336–2340]. Ezek a vizsgálatok azt mutatják, hogy amennyiben a TNF α -szintézist csökkentjük, ez vírusellenes hatást fejt ki a HIV-fertőzésekben, mivel a vírustranszkripciót, és így a vírustermelést csökkenti.

A T-sejtekben és a makrofág sejtvonalakban a HIV latens replikációt és az AIDS-vírusos replikációt a TNF α indukálhatja [Folks és munkatársai, *PNAS* 86, 2365–2368. (1989)]. A vírusindukáló aktivitás valószínűleg molekulárisan olyan mechanizmussal történik, hogy a TNF α képes a génszabályozó protein (NF κ B) aktiválására, amely fehérje a sejtek citoplazmájában található, és elősegíti a HIV replikációt, mivel a vírusos szabályozó gén szekvenciához kötődik (LTR) [Osborn és munkatársai, *PNAS* 86, 2336–2340. (1989)]. Az AIDS és a rákos megbetegedések esetében, amelyek cachexiával kapcsolatosak, valószínűleg a TNF α megnövelt szérumban kimutatható koncentrációja, illetve a TNF α spontán képződése a perifériás vér monocitákban szerepet játszik [Wright és munkatársai, *J. Immunol.* 141(1), 99–104. (1988); *Eur. J. Gastroen. Hepat.*

6(9), 821–829. (1944). *J. Exp. Med.*, 1121–1227. (1988)].

A TNF α számos más vírusos fertőzésben is szerepet játszik, amely fertőzések lehetnek a citomegáliavírus (CMV), az influenzavírus, az adenovírus és a herpeszvírus típusok fertőzései.

Ebből eredően a TNF α képződésének vagy hatásának megelőzése vagy inhibálása valószínűleg megfelelő terápiás hatást jelent számos gyulladásos, fertőző, immunológiai vagy rosszindulatú betegség esetében. Ezek a betegségek – nem limitáltan – lehetnek szeptikus sokk, szepszis, endotoxikus sokk, hemodinamikus sokk és szepszis szindróma, továbbá ischaemia utáni reperfüzióból eredő sérülés, malária, mycobakteriális fertőzés, meningitis, psoriasis, szívelégtelenség, fibrotikus betegség, cachexia, beültetett szervkivetés, rákos megbetegedés, autoimmun betegség, oportunistikus AIDS-betegség során létrejövő fertőzés, reumás ízületi gyulladás, reumás spondylitis, osteoarthritis, egyéb ízületi gyulladások, Crohn-betegség, fekélyes colitis, multiplex sclerosis, szisztémás lupus erythematosus, leprabetegségben ENL besugárzásos sérülés, továbbá hiperoxiás alveoláris sérülés. A TNF α hatásának csökkentését általában szteroidok, mint például dexametazon és prednizolon alkalmazásával hajtották végre poliklon és monoklon antitestek esetében is [Beutler és munkatársai, *Science* 234, 470–474. (1985); WO 92/11383 [Clinical and Experimental Rheumatology 1993, 11, (Suppl. 8.), 5173–5175.] (*PNAS* 1992, 89, 9784–9788.) (*Annals of the Rheumatic Diseases* 1990, 49, 480–486.)].

A χ B (NF κ B) sejtmag faktor egy pleiotrop transzkripciós aktivátor [Lenardo és munkatársai, *Cell* 1989, 58, 227–229.]. Az NF κ B mint transzkripciós aktivátor számos betegségben és gyulladásos állapotban szerepet játszik, mivel ez szabályozza a citokinkoncentrációt, amelybe beleértjük a TNF α -koncentrációt is, azonban a hatása nem limitált erre az anyagra. Ezen túlmenően a vegyület a HIV transzkripció aktivátora is [Dbaiibo és munkatársai, *J. Biol. Chem.* 1993, 17762–17766; Duh és munkatársai, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989, 86, 5974–5978; Bacheleire és munkatársai, *Nature* 1991, 350, 709–712.; Boswas és munkatársai, *J. Acquired Immune Deficiency Syndrome* 1993, 6, 778–786; Suzuki és munkatársai, *Biochem. And Biophys. Res. Comm.* 1993, 193, 277–283; Suzuki és munkatársai, *Biochem. And Biophys. Res. Comm.* 1992, 189, 1709–1715; Suzuki és munkatársai, *Biochem. Mol. Bio. Int.* 1993, 31(4), 693–700.; Shakhov és munkatársai, 1990, 171, 35–47; és Staal és munkatársai, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87, 9943–9947.] Amennyiben az NF κ B-kötődést inhibiáljuk, ez szabályozza a citokin gén vagy gének transzkripcióját, és így ezzel az inhibálással, valamint más mechanizmusok segítségével számos betegséget is inhibálhatunk. A találmány szerinti vegyületek inhibálják az NF κ B hatását a sejtmagban, és így alkalmasak számos betegség kezelésében történő felhasználásra, amely betegségek – nem limitáltan – lehetnek reumás ízületi gyulladás, reumás spondylitis, osteoarthritis, egyéb ízületi

gyulladások, szeptikus sokk, szepszis, endotoxikus sokk, beültetett szervkivetési betegség, Crohn-betegség, fekélyes colitis, multiplex sclerosis, szisztémás lupus erythematosus, lepra ENL betegség, HIV-fertőzés, AIDS-betegség, valamint AIDS-betegség során létrejövő opportunisztikus fertőzések.

A $\text{TNF}\alpha$ - és az $\text{NF}\chi\text{B}$ -koncentrációkat reciprokkal visszacsatolás segítségével befolyásolhatjuk. Mint fent leírtuk, a találmány szerinti vegyületek befolyásolják a $\text{TNF}\alpha$ és az $\text{NF}\chi\text{B}$ vegyületek koncentrációját. Jelenleg nem ismeretes, hogy a találmány szerinti vegyületek milyen módon szabályozzák a $\text{TNF}\alpha$ és az $\text{NF}\chi\text{B}$ vagy mindkettő koncentrációját.

A találmány azon a felismerésen alapul, hogy a nem polipeptid típusú imidek/amidok egy csoportja, amelyeket az alábbiakban ismertetünk, inhibálja a $\text{TNF}\alpha$ hatását.

A találmány tárgya az (I) általános képletű vegyületek, ahol az általános képletben

R^1 jelentése fenilcsoport; vagy egy vagy több szubsztituenst tartalmazó fenilcsoport, ahol a szubsztituensek egymástól függetlenül 1–6 szénatomos alkoxicsoporthoz lehetnek,

R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;

R^3 jelentése etilén-csoport, vinilén-csoport, 3–10 szénatomos, elágazó szénláncú alkenilén-csoport, 4–9 szénatomos cikloalkilén-csoport, vagy 4–9 szénatomos cikloalkenilén-csoport, vagy o-fenilén-csoport, és az R^3 csoport két egymás melletti szénatomja a keletkező kondenzált gyűrű részét képezi;

R^4 jelentése $-\text{CX}-$ általános képletű csoport vagy $-\text{CH}_2-$ csoport;

X jelentése oxigénatom vagy kénatom; és

n értéke 0, 1, 2 vagy 3.

Az (I) általános képletű vegyületek közül előnyös találmány szerinti anyagok azok, ahol az általános képletben

R^3 jelentése o-fenilén-csoport,

R^1 jelentése 3,4-dietoxi-fenil-csoport, és

R^4 jelentése karbonilcsoport ($-\text{CO}-$).

A találmány szerinti jellemző vegyületek az alábbiak:

3-ftálimido-3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-propán-1-ol,
2-ftálimido-2-(3',4'-dimetoxi-fenil)-etanol,
3-ftálimido-3-(3',4'-dietoxi-fenil)-propán-1-ol,
3-ftálimido-3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-1-metoxi-propán,
2-ftálimido-2-(3',4'-dimetoxi-fenil)-1-metoxi-etán,
3-ftálimido-3-(3',4'-dietoxi-fenil)-1-metoxi-propán,
3-ftálimido-3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-1-etoxi-propán,
3-ftálimido-3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-1-(3-piridil-metoxi)-propán,
3-ftálimido-3-(3',4'-dietoxi-fenil)-1-(3-piridil-metoxi)-propán,
3-ftálimido-3-naftil-propán-1-ol,
3-ftálimido-3-(3',4'-dietil-fenil)-propán-1-ol,

3-ftálimido-3-(3',4'-dipropil-fenil)-propán-1-ol,
3-ftálimido-3-(3',4'-dietil-fenil)-1-metoxi-propán,
3-ftálimido-3-(3',4'-dietoxi-fenil)-1-etoxi-propán,
3-ftálimido-3-ciklohexil-1-metoxi-propán,
3-ftálimido-3-(3',4'-dietil-ciklohexil)-1-metoxi-propán,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-propán-1-ol,
2-(1'-oxo-izoindolinil)-2-(3',4'-dimetoxi-fenil)-etanol,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-(3',4'-dietoxi-fenil)-propán-1-ol,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-1-metoxi-propán,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-(3',4'-dietoxi-fenil)-1-metoxi-propán,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-1-etoxi-propán,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-1-(3-piridil-metoxi)-propán,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-(3',4'-dietoxi-fenil)-1-(3-piridil-metoxi)-propán,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-naftil-propán-1-ol,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-(3',4'-dietil-fenil)-propán-1-ol,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-(3',4'-dipropil-fenil)-propán-1-ol,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-(3',4'-dietil-fenil)-1-metoxi-propán,
3-(1'-oxo-izoindolinil)-3-(3',4'-dietoxi-fenil)-1-etoxi-propán.

A leírásban az alkilcsoport elnevezés alatt egy vegyértékű telített, elágazó vagy egyenes szénláncú szénhidrogén-csoportot értünk. Hacsak másképp nem jelezzük, az ilyen láncok 1–6 szénatomot tartalmazhatnak. Ilyen alkilcsoportok lehetnek például a metilcsoport, etilcsoport, propilcsoport, izopropilcsoport, butilcsoport, izobutilcsoport, szekunder-butil-csoport, tercier-butil-csoport, pentilcsoport, izopentilcsoport, neopentilcsoport, tercier-pentil-csoport, hexilcsoport, izohexilcsoport. Ugyanilyen szénatomszám alkalmazható az „alkoxicsoporthoz” elnevezésre is.

A találmány szerinti vegyületekről tesztvizsgálatban kimutatták, hogy azok inhibálják a $\text{TNF}\alpha$ nemkívánatos hatásait. A találmány szerinti vegyületeket a betegnek adagolhatjuk orálisan, rektálisan vagy parenterálisan, és adagolhatjuk önmagában vagy egyéb terápiás hatóanyagokkal kombinációban, amely egyéb hatóanyagok lehetnek antibiotikumok, szteroidok stb., és a kezelést az ilyen kezelést igénylő emlősök esetében végezzük. Az orális dózisformák lehetnek tabletták, kapszula, drázsé vagy hasonló alakra formált, komprimált gyógyszerészeti formák. A parenterális adagolás céljára 20–100 mg/ml aktív hatóanyagot tartalmazó fiziológiai sóoldat alkalmazható, és az adagolás történhet intramuszkuláris, gerincvelőburokba történő adagolás, intravénás, valamint intraartériás adagolás. A vegyületek adagolhatók rektális úton kúp formában, amely kúpot szokásos hordozóanyagokkal, mint például kakaóvajjal alakítunk ki.

Az alkalmazott dózis értékét az egyes esetekben meg kell határozni, és ez függ a beteg korától, testtömegétől, általános fizikai állapotától, valamint a kívánt hatástól, amelyet elérni szeretnénk. A dózis általában

körülbelül 1–500 mg/nap érték, és ez egyetlen vagy többszörös napi dózisban adagolható. Általában a kezdeti kezelésben adagolt mennyiséget az ismert TNF α -aktivitással kapcsolatos más hatóanyagok alkalmazott dózisának figyelembevételével alakíthatjuk ki, amely más vegyületek ugyancsak TNF α által mediált betegségek kezelésében alkalmazottak. A kezelt betegeket a T-sejtszám vonatkozásában rendszeresen vizsgáljuk, és a T4/T8 arányt mérjük, és/vagy a virémiát mérjük, amely például a reverz transzkriptáz koncentráció vagy a vírusos fehérjekoncentráció, illetve és/vagy mérjük a citokinmediált betegséggel kapcsolatos problémák kifejlődését, amely például cachexia vagy izomdegenerálódás. Amennyiben a szokásos kezelési dózis alkalmazása esetében nem tapasztalunk megfelelő eredményt, akkor a citokinaktivitással kölcsönhatásban levő hatóanyag adagolt mennyiségét megnöveljük, például hetente 50%-kal.

A találmány szerinti vegyületeket továbbá alkalmazhatjuk topikális kezelésben is, vagy megelőző kezelésben, különböző topikális betegségállapotok esetében, amelyek felesleg TNF α képződése által mediáltak, illetve súlyosbítottak, és ezek lehetnek vírusos fertőzések, mint például a herpeszvírus-fertőzések vagy a vírusos conjunctivitis stb.

A találmány szerinti vegyületek állatgyógyászatban is alkalmazhatók, és az embertől eltérő emlősök kezelésére is felhasználhatók, abból a célból, hogy a TNF α termelődését megelőzzük vagy inhibáljuk. A TNF α mediált betegségek kezelése terápiásan vagy megelőzően történhet, és az állatokat a fent leírt betegségek esetében, de különösen vírusos fertőzések esetében kezelhetjük ezekkel az aktív hatóanyagokkal. Az ilyen vírusos fertőzések lehetnek felin immunhiány vírus, equine fertőző anémia vírus, caprine arthritis vírus, verna vírus és maedi vírus, továbbá egyéb lencsés vírusok.

A találmány szerinti vegyületek közül néhány királis atomot tartalmaz, és így optikai izomer formában létezhet. A találmány tárgykörébe beleértjük az izomerek racemát keverékeit, valamint az egyes izomereket, továbbá a diasztereomereket, amennyiben két királis atom található a molekulában. A racemátokat keverék formában is alkalmazhatjuk, vagy mechanikusan egyes egyedi izomerekre választhatjuk szét, amely szétválasztás történhet például királis abszorbeálószeren végzett kromatográfiás elválasztással. Más esetekben az egyes izomereket királis formában is előállíthatjuk, vagy kémiailag elválaszthatjuk egy elegyből úgy, hogy királis savval sót képzünk, amely sav lehet például a 10-kámforszulfonsav, kámforsav, alfa-bróm-kámforsav, metoxi-ecetsav, borkősav, diacetyl-borkősav, almasav, pirrolidon-5-karbonsav és hasonló savak egyes enantiomerjei, majd a sóképzés után a reszolvált bázisokat szabad bázis formává felszabadítjuk. Kívánt esetben ezt az eljárást megismételhetjük abból a célból, hogy mindkét vagy csak egyik izomert kinyerjük, amelyet a másik izomer nem szennyez; azaz olyan formát állítsunk elő, amelynek optikai tisztasága nagyobb, mint 95%.

A vegyületek által a TNF α termelésének inhibálása vagy ennek megelőzése vizsgálható úgy, hogy anti-TNF α antitestek tesztvizsgálatát hajtjuk végre. Például lemezeken (Nunc Immunoplates, Roskilde, DK) kezelhetők 5 μ /ml tisztított nyúl anti-TNF α antitestekkel 4 °C hőmérsékleten, 12–14 órán át. Ezt követően a lemezeket 2 órán át 25 °C hőmérsékleten PBS/0,05% Tween segítségével kezeljük, amely 5 mg/ml BSA-tartalmú. Ezután a lemezeket mossuk, majd 100 μ l ismeretlen anyagot, valamint kontrollt alkalmazunk a lemezekre, és a lemezeket 4 °C hőmérsékleten 12–14 órán át inkubáljuk. A lemezeket ezután lemossuk, majd peroxidáz konjugátummal (torma) és egér anti-TNF α monoklon antitestekkel kezeljük. A színezéket o-fenilén-diamin foszfát-citrát pufferben képzett elegyével fejlesztjük ki, amely 0,012% hidrogén-peroxidot tartalmaz, és a színt 492 nm hullámhosszon olvassuk le.

A találmány szerinti vegyületeket a szakirodalomban imidek előállítására alkalmas eljárásokkal állíthatjuk elő. Általános eljárás során a szubsztituált amint ftálsavanhidriddel, N-karboxi-ftálimiddel vagy ftálsav-dialdehiddel reagáltatjuk, az 1. reakcióvázlatban megadottak szerint.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákon részletesen bemutatjuk; azonban a példák nem jelentik a találmány tárgykörének korlátozását.

1. példa

1-*Ftálimido-1-(3',4'-dimetoxi-fenil)-propán-1-ol*

a) 3-Amino-3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-propán-1-ol

6,51 g (17,2 mmol) nátrium-bór-hidridhez keverés közben lassan hozzáadagoljuk 4,12 g (17,2 mmol) 3-amino-3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-propionát 50 ml metanolban készült oldatát. A reakcióban kezdetben habzás történik, azonban ez megszűnik, és ekkor az elegyet 1 órán át visszafolyatás melletti forráshőmérsékletre melegítjük. A reakció előrehaladását VRK segítségével (20% etil-acetát/hexán, UV) követjük, és a reakció 1 órán belül befejeződik. Ezt követően a reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, majd 20 ml vizet adagolunk hozzá. A metanolt vákuumban elpárologtatjuk, és így gumi-szerű maradékot nyerünk, amelyet háromszor 20 ml diklór-metánnal extrahálunk. Az egyesített extraktumokat magnézium-szulfáton megszáritjuk, majd bepároljuk, és így olajos anyagot kapunk, amelyet hűtőszekrényben hűtünk. A kapott viaszos, szilárd anyagot ezután vákuumban 60 °C hőmérsékleten <1 Hgmm nyomáson szárítjuk. 3,30 g (kitermelés: 86%) fehér, szilárd terméket kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 6,91–6,78 (m, 3H), 4,15–4,04 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,84–3,71 (s, 2H), 3,91–2,45 (széles m, 1H), 1,95–1,78 (m, 2H).

b) 1-*Ftálimido-1-(3',4'-dimetoxi-fenil)-propán-1-ol*

1,11 g (5 mmol) 3-amino-3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-propán-1-ol és 0,74 g (5 mmol) ftálsavanhidrid olvasztott elegyét képezzük, majd 5 percen át keverjük. Ezt követően az elegyet lehűtjük, és egy zöld/sárga üveges, félszilárd anyagot nyerünk. Az anyagot étérrel elegyítjük, és így 1,62 g (kitermelés: 95%) fehér, szilárd

nyersterméket kapunk. A nyersterméket gyorskromatográfia segítségével szilikagélén 40% etil-acetát/diklórmetán eluens alkalmazásával tisztítjuk, és így 1,25 g (kitermelés: 73%) fehér, szilárd terméket nyerünk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 7,85–7,63 (m, 4H), 7,18–7,07 (m, 2H), 6,86–6,76 (m, 1H), 5,62–5,49 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79–3,63 (m, 2H), 2,89–2,71 (m, 1H), 2,64–2,47 (m, 1H), 1,87–1,73 (széles m, 1H).

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 168,5, 148,8, 148,6, 133,9, 131,8, 131,7, 123,2, 120,7, 111,6, 110,8, 59,8, 55,0, 55,8, 51,4, 33,9.

Analízis a C₁₉H₁₉NO₅ képlet alapján:

számított: C: 66,85, H: 5,61, N: 4,10;

talált: C: 66,70, H: 5,60, N: 4,06%.

HPLC: 100%.

2. példa (intermedier)

3-Fenil-3-(1'-oxo-indolin-2'-il)-1-propionsav

1,51 g (10,0 mmol) fenil-glicin és 1,34 g (10,0 mmol) ftálsav-dialdehid 10 ml ecetsavval készített kevert elegyét nitrogénatmoszférában 10 percen át visszafolytatás mellett forraljuk. A kapott elegyet egy éjszakán át hűtjük, majd a kapott szuszpenziót szűrjük, és így 1,56 g nyersterméket kapunk. A nyersterméket ecetsavból átkristályosítjuk, és szárítás után (<131 Pa, 60 °C) 0,95 g (36%) cím szerinti vegyületet, más néven 2-(1'-oxo-izoidolin)-2-fenil-etánsavat kapunk fehér por formájában.

¹H-NMR-spektrum (DMSO-d₆, 250 MHz), delta: 7,85–7,30 (m, 9H, Ar), 6,01 (s, 1H, CH), 4,64 (d, J=17,4 Hz, 1H), 3,92 (d, J=17,4 Hz, 1H);

¹³C-NMR-spektrum (DMSO-d₆), delta: 171,2, 167,4, 142,0, 134,6, 131,6, 131,3, 128,9, 128,7, 128,4, 127,9, 123,6, 122,9, 57,9, 47,6;

Analízis a C₁₆H₁₃NO₃·0,13 H₂O képlet alapján:

számított: C: 71,29, H: 4,95, N: 5,20;

talált: C: 71,29, H: 4,86, N: 5,26%.

3. példa

3-(3',4'-Dimetoxi-fenil)-3-(1'-oxo-izoidolin-2'-il)-1-propanol

3,74 g (10,96 mmol) 3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-3-(1'-oxo-izoidolin-2'-il)-1-propionsav 60 ml tetrahidrofuranos (THF) kevert szuszpenziójához jég-só fürdővel létesített (-10)–(-15) °C hőmérsékleten 11 ml 1 M borán THF-fel (11 mmol) készített elegyét adjuk. A szuszpenziót egy éjszakán át lassan hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. A kapott tiszta oldathoz 20 ml vizet, majd 6 g kálium-karbonátot adunk. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist kétszer 50 ml metilén-kloriddal extraháljuk. Az egyesített szerves fázisokat 20 ml telített nátrium-karbonát-oldattal, 20 ml sóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer eltávolítása és 100 g szilikagélén végzett kromatográfia (1:1 etil-acetát/metilén-diklorid) után 2,52 g (70%) 3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-3-(1'-oxo-izoidolinil)-1H-propánolt kapunk olajos alakban. Az olajhoz 6 ml étert és 2 csepp metanolt adunk, majd annyi hexánt, hogy az oldat zavaros legyen. Az elegyet 30 percen át keverve

fehér, szilárd anyagot kapunk, melyet szűrünk. Olvadáspont: 101,5–103,0 °C.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 1,99–2,36 (m, 3H, CH₂OH), 3,49–3,80 (m, 2H, OCH₂), 3,85 (s, 3H, CH₂), 3,89 (s, 3H, CH₃), 3,91 (d, J=17,2 Hz, 1H, CHH), 4,19 (d, J=17,2 Hz, 1H, CHH), 5,75 (dd, J=4, 11,5 Hz, 1H, NCH), 6,86–7,00 (m, 3H, Ar), 7,27–7,56 (m, 3H, Ar), 7,86–7,89 (m, 1H, Ar);

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 33,87, 46,22, 50,61, 55,91, 56,01, 58,55, 111,04, 111,73, 119,66, 122,81, 123,89, 128,64, 131,33, 131,56, 132,09, 141,35, 148,81, 148,24, 169,45.

Analízis a C₁₉H₂₁NO₄ képlet alapján:

számított: C: 69,71, H: 6,47, N: 4,28;

talált: C: 69,51, H: 6,27, N: 4,12%.

4. példa

3-(3'-Etoxi-4'-metoxi-fenil)-(3',4',5',6'-tetrahidroftálimidoil)-1-propanol

4,0 g (17,76 mmol) S-amino-3-(3'-etoxi-4'-metoxi-fenil)-1-propanol és 2,80 g (18,4 mmol) 3,4,5,6-tetrahidroftálsavanhidrid elegyét 6 percen át hevítőberendezéssel megolvasztjuk. Az elegyet hagyjuk szobahőmérsékletre hűlni. A szilikagélén végzett kromatográfia (150 g, 1:3 etil-acetát:metilén-diklorid) 4,96 g (75%) olajos 3-(3'-etoxi-4'-metoxi-fenil)-(3',4',5',6'-tetrahidroftálimidoil)-1-propanolt eredményez.

¹H-NMR (CDCl₃), delta: 1,45 (t, J=6,8 Hz, 3H, CH₃), 1,70–1,80 (m, 4H, CH₂, CH₂), 1,91 (széles s, 1H, OH), 2,27–2,32 (m, 4H, CH₂, CH₂), 2,41–2,58 (m, 1H, CHH), 2,61–2,68 (m, 1H, CHH), 3,59–3,65 (m, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,09 (q, J=6,9 Hz, 2H, CH₂), 5,26 (dd, J=6,6, 9,5 Hz, 1H, NCH), 6,79 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,00–7,09 (m, 2H, Ar).

¹³C-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 14,64, 19,83, 21,19, 34,10, 50,90, 55,79, 59,69, 64,24, 111,04, 112,86, 120,41, 132,11, 141,28, 148,01, 148,73, 171,19.

Analízis a C₁₉H₂₁NO₄ képlet alapján:

számított: C: 66,84, H: 7,01, N: 3,90;

talált: C: 66,89, H: 6,84, N: 3,77%.

5. példa

3-(3',4'-Dimetoxi-fenil)-1-etoxi-3-(1'-oxo-indolin-2'-il)-propán

500 mg (1,53 mmol) 3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-3-(1'-oxo-indolinil)-1-propanol, 0,27 ml (3,62 mmol) etil-bromid és 60 mg (0,16 mmol) tetrabutil-ammonium-jodid 10 ml THF-fel készített kevert oldathoz szobahőmérsékleten 160 mg (4,0 mmol) 60%-os nátrium-hidridet adunk. Az elegyet 4 órán át szobahőmérsékleten keverjük, majd 20 ml telített ammónium-klorid-oldatot adunk hozzá. A szerves fázist elválasztjuk, a vizes fázist kétszer 25 ml metilén-kloriddal extraháljuk, és az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk. Az oldószer eltávolítása és 120 g szilikagélén végzett kromatográfia (1:6 etil-acetát:metilén-diklorid) után 420 mg (77%) olajos 3-(3',4'-dimetoxi-fenil)-1-etoxi-3-(1'-oxo-indolinil)-propánt kapunk.

¹H-NMR-spektrum (CDCl₃), delta: 1,09 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 2,35–2,45 (m, 2H, CH₂), 3,35–3,58 (m, 4H, CH₂OCH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 3,86 (s, 3H, CH₃), 4,00 (d, J=16,8 Hz, 1H, NCHH), 4,35 (d, J=16,8 Hz, 1H, NCHH), 5,66 (dd, J=6, 9,3 Hz, 1H, NCH), 6,82–6,98 (m, 3H, Ar), 7,35–7,53 (m, 3H, Ar), 7,84–7,88 (m, 1H, Ar).

¹³C-NMR-spektrum, delta: 15,02, 31,62, 45,82, 51,51, 55,82, 55,90, 66,39, 67,86, 110,90, 111,27, 119,15, 122,68, 123,71, 127,86, 131,16, 132,28, 132,73, 141,28, 148,49, 149,08, 168,38.

Analízis a C₂₁H₂₅NO₄ képlet alapján:

számított: C: 69,69, H: 7,15, N: 3,88;
talált: C: 69,69, H: 6,80, N: 3,73%.

6. példa

Egyenként 50 mg aktív hatóanyagot tartalmazó tablettáformát állítunk elő, az alábbiaknak megfelelően:

Alkotóelemek (1000 tablettára számítva)

aktív hatóanyag	50,0 g
laktóz	50,7 g
búzakeményítő	7,5 g
polietilénlikol 6000	5,0 g
talkum	5,0 g
magnézium-sztearát	1,8 g
ionmentes víz	kiegészítő mennyiség

A szilárd alkotóelemeket 0,6 mm szitán szitáljuk, majd az aktív hatóanyagot, a laktózt, talkumot, magnézium-sztearátot és a keményítő felét elegyítjük. A keményítő másik felét 40 ml vízben szuszpendáljuk, majd a szuszpenziót a polietilénlikol 100 ml vízben készült, forrásban levő oldatához adagoljuk. A kapott pasztaszerű anyagot ezután a porszerű anyagokhoz adagoljuk, majd a keveréket granuláljuk; amennyiben szükséges, eközben további vizet is alkalmazunk. A granulátumot 35 °C hőmérsékleten éjszakán át szárítjuk, majd 1,2 mm méretű szitán szitáljuk, és végül körülbelül 6 mm átmérőjű konkáv (mindkét oldalon) alakú tablettává préseljük.

7. példa

Egyenként 100 mg aktív hatóanyagot tartalmazó tablettáformát állítunk elő, az alábbiak szerint:

Alkotóelemek (1000 tablettára számítva)

aktív hatóanyag	100,0 g
laktóz	100,0 g
búzakeményítő	47,0 g
magnézium-sztearát	3,0 g

A szilárd anyagokat előzetesen 0,6 mm-es szitán szitáljuk. Ezt követően az aktív hatóanyagot, laktózt, magnézium-sztearátot és a keményítő felét elegyítjük. A keményítő másik felét 40 ml vízben szuszpendáljuk, majd a szuszpenziót 100 ml forró vízhez adagoljuk. A kapott pasztaszerű anyagot a porszerű anyagokhoz adagoljuk, majd az elegyet granuláljuk; amennyiben szükséges, a granulálás közben további vizet adagolunk. A granulátumot ezután 35 °C hőmérsékleten éjszakán át szárítjuk, majd 1,2 mm méretű szitán szitál-

juk, és ezután körülbelül 6 mm átmérőjű, mindkét oldalon konkáv alakú tablettákká préseljük.

8. példa

Egyenként 75 mg aktív hatóanyagot tartalmazó rágótablettát állítunk elő, az alábbiak szerint:

Alkotóelemek (1000 tablettára számítva)

aktív hatóanyag	75,0 g
mannitol	230,0 g
laktóz	150,0 g
talkum	21,0 g
glicin	12,5 g
sztearinsav	10,0 g
15 szacharin	1,5 g
5%-os zselatinoldat	kiegészítő mennyiség

A szilárd alkotóelemeket először 0,25 mm-es szitán szitáljuk. A mannitolt és a laktózt elegyítjük, majd a zselatinoldat adagolásával granuláljuk. Ezt követően 2 mm méretű szitán szitáljuk. Utána a kapott granulátumot 50 °C hőmérsékleten megszárítjuk, majd 1,7 mm méretű szitán szitáljuk. Az aktív hatóanyagot, glicint és a szacharint alaposan elkeverjük, majd a mannitolt, laktózgranulátumot, sztearinsavat és a talkumot az elegyhez adjuk. A teljes elegyet alaposan elkeverjük, majd körülbelül 10 mm átmérőjű, mindkét oldalon konkáv alakú tablettákká préseljük, amely tabletták egy osztott bemélyedést tartalmaznak a felső oldalon.

9. példa

Egyenként 10 mg aktív hatóanyagot tartalmazó tablettáformát állítunk elő, az alábbiaknak megfelelően:

Alkotóelemek (1000 tablettára számítva)

35 aktív hatóanyag	10,0 g
laktóz	328,5 g
kukoricakeményítő	17,5 g
polietilénlikol 6000	5,0 g
talkum	25,0 g
40 magnézium-sztearát	4,0 g
ionmentes víz	kiegészítő mennyiség

A szilárd alkotóelemeket 0,6 mm méretű szitán szitáljuk. Ezt követően az aktív hatóanyagot, laktózt, talkumot, magnézium-sztearátot és a keményítő felét alaposan elegyítjük. A keményítő másik felét 65 ml vízben szuszpendáljuk, majd a szuszpenziót 260 ml vízben készült, forró polietilénlikol-oldathoz adagoljuk. A kapott pasztát ezt követően a porszerű anyagokkal elegyítjük, majd a teljes elegyet granuláljuk; amennyiben szükséges, eközben vizet adagolunk. A granulátumot 35 °C hőmérsékleten éjszakán át szárítjuk, majd 1,2 mm méretű szitán szitáljuk, és ezután körülbelül 10 mm átmérőjű, mindkét oldalon konkáv alakú, és a felső részen rovátkát tartalmazó tablettákká préseljük.

10. példa

Zselatin szárazon töltött kapszulaformát állítunk elő, amelyek mindegyike 100 mg aktív hatóanyagot tartalmaz, az alábbiak szerint:

Alkotóelemek (1000 kapszulára számítva)

aktív hatóanyag	100,0 g
mikrokristályos cellulóz	30,0 g
nátrium-lauril-szulfát	2,0 g
magnézium-sztearát	8,0 g

A nátrium-lauril-szulfátot az aktív hatóanyagba szitáljuk 0,2 mm méretű szitán. Ezt követően a két komponenst 10 percen át alaposan elkeverjük. Az elegyhez hozzáadagoljuk 0,9 mm méretű szitán keresztül a mikrokristályos cellulózt, majd az elegyet 10 percen át alaposan elkeverjük. Végül az elegyhez 0,8 mm méretű szitán keresztül hozzáadagoljuk a magnézium-sztearátot, majd a kapott keveréket 3 percen át keverjük. Ezt követően az elegyet 140 mg-os adagokban, 0 méretű (hosszúcsú) zselatin szárazon töltött kapszulákba visszük.

11. példa

0,2%-os injekció- vagy infúzióoldatot állítunk elő, az alábbiaknak megfelelően:

aktív hatóanyag	5,0 g
nátrium-klorid	22,5 g
foszfátpuffer, pH=7,4	300,0 g
ionmentes víz	2500,0 ml-re
	kiegészítő mennyiség

Az aktív hatóanyagot 1000 ml vízben oldjuk, majd mikroszűrőn leszűrjük. A pufferoldatot ezután az oldathoz adjuk, és az egész oldat térfogatát 2500 ml térfogatra egészítjük ki vízzel. A dózisegységforma előállítása céljából 1,0 vagy 2,5 ml adagokat mérünk üvegampullákba (így ezek 2,0 vagy 5,0 mg aktív hatóanyagot tartalmaznak).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyületek, ahol
 R^1 jelentése fenilcsoport, amely adott esetben 1–6 szénatomos alkoxicsoporthal lehet helyettesítve;
 R^2 jelentése hidrogénatom vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport;
 R^3 jelentése etilén- vagy vinilcsoport, vagy

elágazó szénláncú, 3–10 szénatomos alkenilcsoport, vagy
 4–9 szénatomos cikloalkilén- vagy cikloalkenilén-csoport, vagy

- 5 o-fenilén-csoport,
 és az R^3 csoport két egymás melletti szénatomja a keletkező kondenzált gyűrű részét képezi;
 R^4 jelentése $-CH_2-$ csoport vagy $-C(X)-$ általános képletű csoport, ahol X jelentése oxigén- vagy kénatom;
 10 n értéke 0, 1, 2 vagy 3.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az (I) általános képletben R^4 jelentése $-CO-$ csoport és R^1 jelentése 3,4-dietoxi-fenil-csoport.

- 15 3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az (I) általános képletben R^1 jelentése 3,4-dimetoxi-fenil-csoport.

4. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol az (I) általános képletben R^4 jelentése $-CO-$ csoport és R^1 jelentése az 1. igénypontban megadott szubsztituált fenilcsoport.

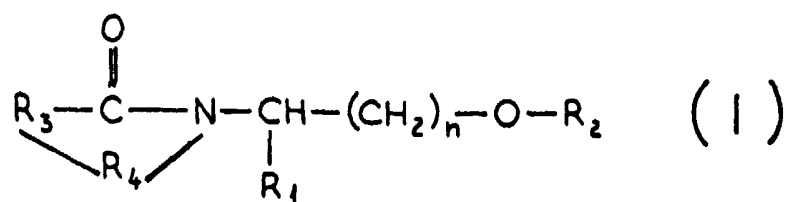
- 20 5. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott – alkalmazása emlősökben $TNF\alpha$ koncentrációjának csökkentésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

6. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek – ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott – alkalmazása emlősökben $TNF\alpha$ aktivált retrovírus replikáció inhibálására alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

- 30 7. A 6. igénypont szerinti alkalmazás, ahol a 2. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazó gyógyszerkészítményt állítunk elő.

35 8. Gyógyszerkészítmény, amely valamely 1. igénypont szerinti vegyületet – ahol a szubsztituensek jelentése az 1. igénypontban megadott – a $TNF\alpha$ -t inhibáló egyszeres vagy többszörös dózisban, és a szokásos segédanyagokat tartalmazza.

- 40 9. A 8. igénypont szerinti gyógyszerkészítmény, mely a 2. igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét tartalmazza egyszeres vagy többszörös dózisban.



1. Reakcióvázlat

