

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

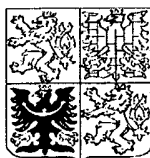
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2037-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20. 11. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **30.12.94**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **94/366618**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 04. 98**
(Věstník č. 4/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US95/15126**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/20915**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 233/87
C 07 C 237/36
C 07 D 213/82
A 61 K 31/215
A 61 K 31/455

(71) Přihlášovatel:
CELGENE CORPORATION, Warren, NJ, US;

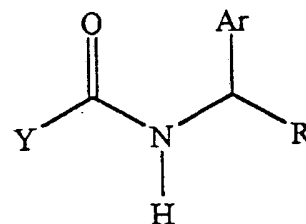
(72) Původce:
Muller George, Bridgewater, NJ, US;
Shire Mary, North Plainfield, NJ, US;
Storling David I., Branchburg, NJ, US;

(74) Zástupce:
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Arylamidy jako imunoterapeuticky účinné látky při snižování hladiny TNF alfa, farmaceutický prostředek a použití

(57) Anotace:
Arylamidy obecného vzorce I představují inhibitory faktoru nádorové nekrózy alfa. a mohou být použity pro potlačení kachexie, endotoxického šoku a retrovirové replikace. Typickou sloučeninou je N-benzoyl-3-amino-/3', 4'-dimethoxyfenyl/propanamid. V uvedeném vzorci: Ar znamená /i/ nesubstituovanou alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, /ii/ substituovanou alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku, /iii/ fenylovou skupinu, /iv/ fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karmoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen, /v/ heterocyklus nebo /vi/ heterocyklus substituovaný jedním nebo více substituenty, kde každý nezávisle na ostatních je vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu,

trifluormethylovou skupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen, R znamená -H, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH nebo -CH₂COZ, kde Z je alkoxyskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, benzyloxyskupina nebo skupina NHR¹, kde R¹ je H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, a Y znamená /i/ fenylovou skupinu nebo heterocyklický kruh, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty, kde každý nezávisle na ostatních je vybrán ze skupiny, zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karmamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen, nebo /ii/ naftyllovou skupinu.



CZ 2037-97 A3

Arylamidy jako imunoterapeuticky účinné látky při snižování hladiny TNF- α , farmaceutický prostředek a použití

PRIL.
VLASTNÍ
PRO MYSLOVÉHO
URAD
26 III 90
00510
11 6 2 9 0

Oblast techniky

Vynález se týká nových arylamidových sloučenin, které představují imunoterapeuticky účinné látky pro snižování hladiny TNF- α , farmaceutického prostředku a použití těchto sloučenin pro snižování hladiny TNF- α u savců.

Dosavadní stav techniky

TNF α nebo faktor α nádorové nekrozy je cytokin, který je primárně uvolňován mononukleárními fagocyty jako reakce na různé imunostimulátory. Jestliže se podává zvířeti nebo člověku, vyvolává zánět, horečku, kardiovaskulární účinky, hemoragii, koagulaci a akutní fáze odpovídá tomu, co se projevuje během akutních infekcí a šokových stavů.

Nadměrná nebo neregulovaná TNF α produkce byla implikována u mnoha chorobných stavů. Mezi tyto stavy je možno zahrnout endotoxemii a/nebo syndrom toxického šoku (viz. publikace Tracey a kol., *Nature* 330, 662-664 (1987) a Hinshaw a kol., *Circ. Shock* 30, 279-292 (1990)); kachexii (viz. publikace Dezube a kol., *Lancet*, 335(869), 662(1990)); a stresový respirační syndrom u dospělého (Adult Respiratory Distress Syndrome), kde v plicních aspirátech ARDS pacientů byla zjištěna koncentrace TNF α v přebytku 12000 pg/mililitr (viz publikace Millar a kol., *Lancet* 2(8665), 712-714 (1989)). Systémová infuze rekombinantního TNF α také vede ke změnám typicky pozorovaných u ARDS pacientů (viz. publikace Ferrai-Baliviera a kol., *Arch.*

Surg. 124(12), 1400-1405 (1989)).

Předpokládá se, že TNF α je zapojen v onemocnění resorpce kostní dřeně, zahrnujících arthritid, kde bylo zjištěno, že jestliže je aktivován, potom leukocyty vyvolávají aktivitu vedoucí k resorpci kostí, přičemž data potvrzují, že se TNF α podílí na této aktivitě (viz. publikace *Bertolini a kol., Nature 319, 516-518 (1986)* a *Johnson a kol., Endocrinology 124(3), 1424-1427 (1989)*). Při dosavadních výzkumech bylo zjištěno, že TNF α stimuluje kostní resorpci a inhibuje tvorbu kosti *in vitro* a *in vivo* prostřednictvím stimulace tvorby osteoklastů a aktivace kombinované s inhibicí funkce osteoblastů. Ačkoliv TNF α může být zapojen v mnoha chorobách týkajících se resorpce kosti, včetně arthritid, nejdůležitější souvislost s chorobnými stavy je spojení mezi produkcí TNF α nádorovými nebo hostitelskými tkáněmi a s hyperkalcemií spojenou s malignací (viz publikace *Calci. Tissue Int. (US) 46(Suppl.), 53-10(1990)*). V reakci transplantát versus hostitel (Graft versus Host Reaction) jsou zvýšené hladiny TNF α v séru spojeny s hlavní komplikací po akutních alogenních transplantátech kostní dřeně (viz. publikace *Holler a kol., Blood, 75(4), 1011-1016(1990)*).

Cerebrální malárie je letální hyperakutní neurologický syndrom spojený s vysokými krevními hladinami TNF α , přičemž u pacientů s malárií se objevují nejtěžší komplikace. Hladiny TNF α v séru souvisí přímo s nebezpečností choroby a prognózou u pacientů s akutními atakami malárie (viz. publikace *Grau a kol., N. Engl. J. Med. 320(24), 1586-1591 (1989)*).

TNF α také hraje roli v oblasti chronických plicních

zánětlivých chorob. Ukládání částic oxidu křemičitého vede k silikóze, což je choroba progresivního respiračního selhání, způsobená fibrotickou reakcí. Protilátka k TNF α kompletně blokuje plicní fibrozu vyvolanou oxidem křemičitým u myši (viz. publikace *Pignet a kol.*, *Nature*, 344:245-247 (1990)). Vysoké hladiny produkce TNF α (v séru a v izolovaných mikrofázích) byly demonstrovány na zvířecích modelech u nichž byla vyvolaná fibroza azbestem a oxidem křemičitým (viz. publikace *Bissonnette a kol.*, *Inflammation* 13(3), 329-339 (1989)). Rovněž bylo zjištěno, že alveolární makrofágy od pulmonárních sarkoidozních pacientů spontánně uvolňují masivní množství TNF α ve srovnání s makrofágy od normálních dárců (viz. publikace *Baughman a kol.*, *J. Lab. Clin. Med.* 115(1), 36-42 (1990)).

TNF α je také zapojen do zánětové odezvy, která následuje po reperfuzi, zvané reperfuzní poškození a je hlavní příčinou poškození tkáně po ztrátě krevního toku (viz. publikace *Vedder a kol.*, *PNAS* 87, 2643-2646 (1990)). TNF α také mění vlastnosti endoteliálních buněk a má různé pro-koagulační aktivity, jako je vyvolání zvýšení prokoagulační aktivity tkáňového faktoru a potlačení dráhy antikoagulačního proteinu C jakož i pokles regulace exprese trombomodulinu (viz. publikace *Sherry a kol.*, *J. Cell. Biol.* 107,1269-1277 (1988)). TNF α má protizánětovou účinnost, které společně s jeho časnou produkcí (během počátečního stavu zánětové příhody) jej činí pravděpodobným mediátorem tkáňového poškození v některých důležitých chorobách zahrnujících, ale neomezujících se na ně, jako je například infarkt myokardu, mrtvice a oběhový šok. Specificky důležitá může být TNF α -vyvolaná exprese adheze molekul, jako je intercelulární adheze molekul (ICAM) nebo endoteliální leukocytová adheze molekul (ELAM) na endoteliální buňky

(viz. publikace *Munro a kol.*, *Am. J. Path.* 135(1), 121-132 (1989)).

Navíc je nyní známo, že TNF α je účinný aktivátor retrovirové replikace, zahrnující aktivaci HIV-1 (viz. publikace *Duh a kol.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86, 5974-5978 (1989); *Poll a kol.*, *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87, 782-785 (1990); *Monto a kol.*, *Blood* 79, 2670(1990); *Clouse a kol.*, *J. Immunol.* 142, 431-438 (1989); *Poll a kol.*, *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992)). AIDS vzniká z infekce T lymfocytů virem lidské imunodeficiencie (Human Immunodeficiency Virus - HIV). Byly identifikovány alespoň tři typy nebo kmeny HIV, tj. HIV-1, HIV-2 a HIV-3. Jako následek HIV infekce se zhoršuje T-buňkami zprostředkovaná imunita a u infikovaných jedinců se projevují těžké oportunní infekce a/nebo neobvyklé neoplasmy. HIV vstup do T lymfocytů vyžaduje T lymfocytovou aktivaci. Další viry, jako je HIV-1, HIV-2 infikují T lymfocyty po T buněčné aktivaci a taková exprese a/nebo replikace virového proteinu je zprostředkována nebo udržována touto T buněčnou aktivací. Jakmile je aktivovaný T lymfocyt infikován HIV, musí T lymfocyt být dále udržován v aktivním stavu pro zprostředkování HIV genové exprese a/nebo HIV replikace. Cytokiny, zejména TNF α , jsou implikovány v aktivované T-buňkami zprostředkované expresi a/nebo virové replikaci HIV proteinu tím, že hrají roli v udržování T lymfocytové aktivace. Proto interference s cytokinovou aktivitou jako je prevence nebo inhibice cytokinové produkce, zejména TNF α , u HIV-infikovaných jednotlivců působí omezení udržování T lymfocytů vyvolaného HIV infekcí.

Monocyty, makrofágy a podobné buňky jako jsou Kupferovy a gliální buňky, jsou rovněž zapojeny do udržování

HIV infekce. Tyto buňky, podobné T buňkám, představují cíl virové replikace, přičemž hladina virové replikace je závislá na stavu aktivace buněk (viz. publikace *Rosenberg a kol., The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology, 57 (1989)*). V případě cytokinů jako je TNF α , bylo zjištěno, že aktivují HIV replikaci v monocytech a/nebo makrofázích (viz. *Poli a kol., Proc. Natl. Acad. Sci., 87, 782-784 (1990)*), proto prevence nebo inhibice produkce nebo aktivity cytokinů napomáhá omezení HIV progresu jak je uvedeno výše pro T buňky. Další studie prokázaly, že TNF α působí jako obecný faktor při aktivaci HIV *in vitro*, přičemž byl navržen jasný mechanismus působení přes jaderný regulační protein nalezený v cytoplasmě buněk (viz. publikace *Osborn a kol., PNAS 86, 2336-2340*). Tato skutečnost naznačuje, že redukce TNF α syntézy může mít antivirový účinek u HIV infekcí tím, že se sníží transkripce a tím virové produkce.

AIDS virová replikace latentního HIV v T buněčných a makrofágových liniích může být indukována TNF α (viz. publikace *Folks a kol., PNAS 86, 2365-2368 (1989)*). Molekulární mechanismus vyvolání virové aktivity je naznačen schopností TNF α aktivovat genový regulační protein (NF κ B) nalezený v cytoplasmě buněk, který promotuje HIV replikaci prostřednictvím vazby na virovou regulační sekvenci (LTR) (viz. publikace *Osborn a kol., PNAS 86, 2326-2340 (1989)*). TNF α v případě kachexie souvisící s AIDS je indikován zvýšenou hladinou TNF α v séru a vysokými hladinami spontánní TNF α produkce v periferních krevních monocytech u pacientů (viz. publikace *Wright a kol., J. Immunol. 141(1), 99-104 (1988)*).

TNF α je zapojen a má jinou roli v různých jiných

virových infekcích, jako je například cytomegalovirus (CMV), influenza virus, adenovirus a třída herpes virů, z podobných důvodů jak jsou zde uvedeny.

Prevence nebo inhibice produkce nebo působení TNF α je proto považována za potenciální terapeutickou strategii pro léčení mnoho zánětových, infekčních, imunologických nebo malignantních chorob. Mezi tyto choroby je možno zahrnout, ovšem dále uvedeným výčtem není rozsah nijak omezen, septický šok, sepsi, endotoxický šok, hemodynamický šok a septický syndrom, postischemické reperfuční poškození, malárii, mykobakteriální infekci, meningitis, psoriasis, kongestivní (městnavé) srdeční selhání, fibrotickou chorobu, kachexii, odmítnutí transplantátu (štěpu), rakovinu, autoimunitní chorobu, oportunistické infekce u AIDS, reumatoidní arthritid, reumatoidní spondylitidu, osteoartritidu, jiné arthritické stavy, Crohnovu chorobu, ulcerativní kolitidu, roztroušenou sklerózu, systemický lupus erythematosus, ENL v lepře, poškození ozářením a hyperoxické alveolární poškození. Snahy směřované k potlačení účinků TNF α byly učiněny v širokém rozsahu od použití steroidů jako je dexamethazon a prednisolon do použití jak polyklonálních tak monoklonálních protilátek (viz. publikace *Beutler a kol.*, *Science* 234, 470-474 (1985; *WO 92/11383*).

Jaderný faktor kB (NFkB) je pleiotropní transkripční aktivátor (viz. publikace *Leonardo a kol.*, *Cell* 1989, 58, 227-229). NFkB je zapojen jako transkripční aktivátor do mnoha chorobných a zánětových stavů, přičemž je považován za faktor regulující cytokinové hladiny, včetně TNF α , ovšem tímto není rozsah nijak omezen, a také za aktivátor HIV transkripce (viz. publikace *Dbaiho a kol.*, *J. Biol. Chem.*

1993, 17762-66; Duh a kol., *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989, 86, 5974-78; Bachelerie a kol., *Nature* 1991, 350, 709-12; Boswas a kol., *J. Acquired Immune Deficiency Syndrome* 1993, 6, 778-786; Suzuki a kol., *Biochem. And Biophys. Res. Comm.* 1993, 193, 277-83; Suzuki a kol. *Biochem And Biophys. Res. Comm.* 1992, 189, 1709-15; Suzuki a kol., *Biochem. Mol. Bio. Int.* 1993, 31(4), 693-700; Shakhov a kol. 1990, 171, 35-47; a Staal a kol. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87, 9943-47). Inhibice NFkB vazby může regulovat transkripci cytokinového genu nebo genů a touto modulací a jinými mechanismy může být vhodná pro inhibování mnoha chorobných stavů. Sloučeniny nárokované v tomto patentu mohou inhibovat působení NFkB v jádru a jsou proto vhodné při léčení mnoha chorob, zahrnujících reumatoidní arthritidu, reumatoidní spondylitidu, osteoarthritis, jiné arthritické stavy, septický šok, sepsi, endotoxický šok, onemocnění transplantát versus hostitel, chřadnutí, Crohnovu chorobu, ulcerativní kolitidu, sklerózu multiplex, systemický lupus erythrematosus, ENL v lepře, HIV, AIDS a oportunistické infekce v AIDS, přičemž tímto výčtem není rozsah onemocnění nijak omezen.

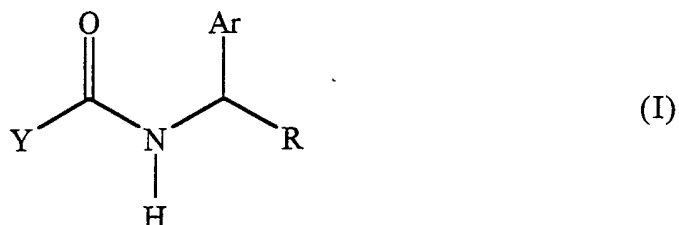
TNF α a NFkB hladiny jsou ovlivňovány reciproční zpětnou smyčkou. Jak je uvedeno výše, sloučeniny podle předloženého vynálezu ovlivňují hladiny jak TNF α tak NFkB. V současnosti není však známo, jakým způsobem sloučeniny podle předmětného vynálezu regulují hladiny TNF α , NFkB nebo obou.

Podstata vynálezu

Předložený vynález je založen na objevu, že třída nepolypeptidových imidů, popsaných detailně v popisu

předmětného vynálezu, projevuje inhibiční účinek vůči TNF α .

Předmětný vynález se týká sloučenin obecného vzorce I :



ve kterém :

Ar znamená

(i) nesubstituovanou alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku,

(ii) substituovanou alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku,

(iii) fenylovou skupinu,

(iv) fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen,

(v) heterocyklus nebo

(vi) heterocyklus substituovaný jedním nebo více substituenty, kde každý nezávisle na ostatních je vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu,

trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen,

R znamená -H, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ nebo $-\text{CH}_2\text{COZ}$,

kde Z je alkoxyskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, benzyloxyskupina nebo skupina NHR^1 ,

kde R^1 je H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, a

Y znamená

(i) fenylovou skupinu nebo heterocyklický kruh, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty, kde každý nezávisle na ostatních je vybrán ze skupiny, zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen, nebo

(ii) naftylovou skupinu.

Do první výhodné podtřídy náleží sloučeniny, ve kterých je Ar fenylová skupina substituovaná dvěma methoxyskupinami, R znamená skupinu $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_2$ a Y znamená fenylový kruh, nesubstituovaný nebo substituovaný jednou aminoskupinou.

Mezi typické sloučeniny podle tohoto vynálezu je možno zahrnout:

N-benzoyl-3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propanamid,
N-benzoyl-3-amino-3-(3',4'-diethoxyfenyl)propanamid,
N-benzoyl-3-amino-3-(3',4'-diethylfenyl)propanamid,
N-benzoyl-3-amino-3-cyklohexylpropanamid,
N-(3''aminobenzoyl)-3-amino-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-
propanamid,
methylester kyseliny N-benzoyl-3-amino-3-(3',4'-
diethoxyfenyl)propanové,
methylester kyseliny N-(3''-aminobenzoyl)-3-amino-3-(3',4'-
diethoxyfenyl)propanové,
methylester kyseliny N-(3''-methoxybenzoyl)-3-amino-3-
(3',4'-diethoxyfenyl)propanové,
methylester kyseliny N-(4''-methoxybenzoyl)-3-amino-3-
(3',4'-diethoxyfenyl)propanové,
N-(3''methoxybenzoyl)-3-amino-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-
propanamid,
N-(4''-methoxybenzoyl)-3-amino-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-
propanamid,
methylester kyseliny N-benzoyl-3-amino-3-(4-trifluormethyl-
fenyl)propanové,
methylester kyseliny N-benzoyl-3-amino-3-(4-acetylfenyl)-
propanové.

Výše uvedeným termínem alkyl se míní jednovazný nasycený rozvětvený nebo přímý uhlovodíkový řetězec. Pokud není uvedeno jinak, takové řetězce obsahují od 1 do 18 atomů uhlíku. Jako reprezentativní příklady takovýchto alkylových skupin je možno uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, sek.butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, pentylovou skupinu, isopentylovou

skupinu, neopentylovou skupinu, terc.pentylovou skupinu, hexylovou skupinu, isohexylovou skupinu, heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, nonylovou skupinu, decylovou skupinu, undecylovou skupinu, dodecylovou skupinu, tridecylovou skupinu, tetradecylovou skupinu, pentadecylovou skupinu, hexadecylovou skupinu, heptadecylovou skupinu, oktadecylovou skupinu a podobné další skupiny. Jeli uváděn "nižší" alkyl, potom alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku. Stejný počet uhlíkových atomů platí pro základní termín "alkan" a pro odvozené výrazy jako je například "alkoxyskupina".

Tyto sloučeniny podle vynálezu mohou být použity, pod dohledem kvalifikovaných odborníků, pro inhibování nežádoucích účinků TNF α . Uvedené sloučeniny mohou být podávány, například v případě potřeby, savci, orálně, rektálně, nebo parenterálně nebo v kombinaci s jinými terapeutickými činidly, zahrnujícími antibiotika, steroidy atd. Orální dávkové formy zahrnují tablety, kapsle, dražé a podobně tvarované, slisované farmaceutické formy. Isotonické solné roztoky, obsahující 20 až 100 miligramů/mililitr mohou být použity pro parenterální podání, které zahrnuje intramuskulární, intratekální, intravenozní a intraarteriální způsob podávání. Rektální podání může být provedeno za použití čípků formulovaných z běžných nosičů jako je kakaové máslo.

Dávkové režimy musí být upraveny podle konkrétní indikace, věku, hmotnosti a obecného fyzického stavu pacienta a požadované odezvy, ale obecně se tyto dávky pohybují v rozmezí od asi 1 do asi 500 miligramů/den podle potřeby v jednom nebo více podáních za den. Obecně může počáteční režim za použití sloučenin podle předmětného

vynálezu kopírovat režim, o kterém je známo, že je účinný k interferování TNF α aktivity pro jiné TNF α zprostředkované chorobné stavy. Léčené jednotlivce je třeba pravidelně sledovat pokud jde o počet T buněk a poměry T4/T8 a/nebo měření viremie jako jsou hladiny reverzní transkriptázy nebo virových proteinů a/nebo pokud se týče progresu problémů spojených s chorobou zprostředkovanou cytokiny, jako je například kachexie nebo svalová degenerace. Jestliže není vidět po normálním léčebném režimu žádný efekt, potom se zvýší podání činidla, interferujícího s cytokinovou aktivitou, například o padesát procent za týden.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být také použity topicky pro léčení nebo profylaxi topických chorobných stavů zprostředkovaných nebo vyvolaných nadměrnou produkcí TNF α , jako jsou například virové infekce, jako například takové, které jsou způsobeny herpes viry nebo virová konjunktivitida atd.

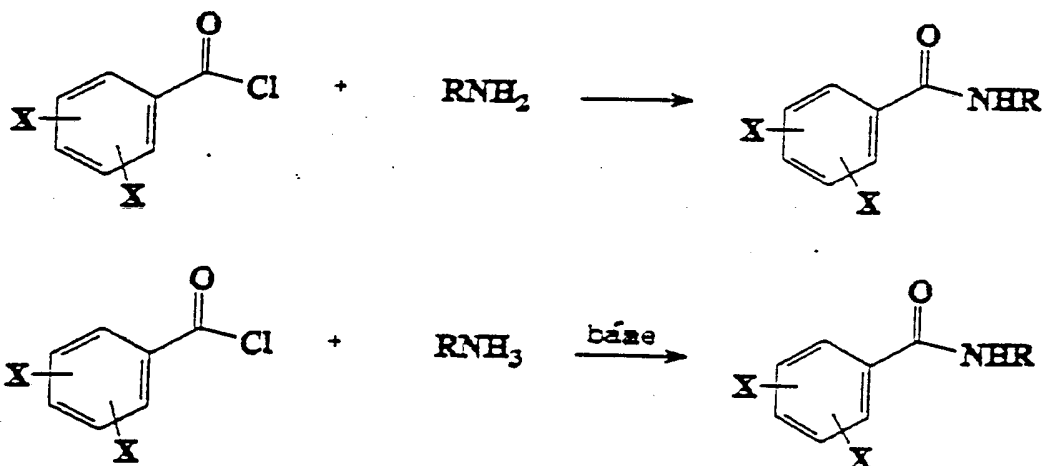
Tyto sloučeniny podle vynálezu mohou být také použity ve veterinární léčbě savců jiných než lidí v případě potřeby prevence nebo inhibice produkce TNF α . Pro léčení TNF α zprostředkovaných chorob, ať již terapeuticky nebo profylakticky, v případě zvířat přichází v úvahu takové chorobné stavy jako jsou ty, které byly uvedeny výše, ale zejména virové infekce. Jako příklady těchto chorob je možno uvést virus kočičí imunodeficiency, koňskou infekční virovou anemii, kozí infekční virovou anemii, visna virus a maedi virus jakož i jiné lentiviry.

Některé z těchto sloučenin podle vynálezu vykazují centra chiralit, přičemž tyto sloučeniny mohou existovat jako optické isomery. Jak racemáty těchto isomerů tak

jednotlivé isomery samotné jakož i diastereoisomery, jestliže u nich existují dvě chirální centra, spadají do rozsahu předmětného vynálezu. Racemáty mohou být použity jako takové nebo mohou být rozděleny na své jednotlivé isomery mechanickým způsobem, jako například chromatografickým způsobem za použití chirálního absorbentu. V alternativním provedení mohou být připraveny jednotlivé isomery v chirální formě nebo odděleny chemicky ze směsi tak, že se vytvoří sůl s chirální kyselinou, jako jsou jednotlivé enantiomery 10-kafrsulfonové kyseliny, kafrové kyseliny, alfa-bromkafrové kyseliny, methoxyoctové kyseliny, vinné kyseliny, diacetylvinné kyseliny, jablečné kyseliny, pyrrolidon-5-karboxylové kyseliny a podobně, a potom je možno uvolnit jednu nebo obě oddělené báze, popřípadě opakováním procesu tak, že se získá jeden nebo oba isomery v podstatě prosté druhého isomeru; to znamená ve formě mající optickou čistotu > 95 %.

Prevence nebo inhibice produkce TNF α za pomoci těchto sloučenin podle vynálezu může být běžně sledována použitím anti-TNF α protilátek. Například se plotny (Nunc Immunoplates, Roskild, DK) zpracovávají 5 μ g/mililitr čištěných králičích anti-TNF α protilátek při teplotě 4 °C po dobu 12 až 14 hodin. Plotny se pak blokují 2 hodiny při teplotě 25 °C pomocí PBS/0,05 % Tweenu, obsahujícího 5 miligramů/mililitr BSA. Po promytí se aplikuje 100 μ l neznámých látek jakož i kontrolní látky a plotny se inkubují při teplotě 4 °C po dobu 12 až 14 hodin. Potom se plotny promyjí a testují konjugátem peroxidázy (křen) a myšími anti-TNF α monoklonálními protilátkami a zabarvení se vyvolá o-fenylendiaminem ve fosfát-citrátovém pufru, obsahujícím 0,012 % peroxidu vodíku a odečet se provede při 492 nm.

Tyto sloučeniny podle předmětného vynálezu je možno připravit za použití metod, které jsou všeobecně známé a používané pro přípravu imidů. Obecné reakční schéma zahrnuje reakci substituovaného aminu nebo amonné sloučeniny se substituovaným benzoylchloridem jak je ilustrováno v následujícím reakčním schématu :



Příklady provedení vynálezu

V následujících příkladech jsou blíže ilustrovány nové arylamidové sloučeniny podle předmětného vynálezu a postup jejich přípravy, přičemž tyto příklady jsou pouze ilustrativní a neznamení omezení rozsahu tohoto vynálezu, který je dán dále uvedenými patentovými nároky.

P ř í k l a d 1

Postup přípravy methylesteru kyseliny N-benzoyl-3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové.

Do promíchávané suspenze hydrochloridu methylesteru kyseliny 3-amino-3,4-dimethoxyfenyl)propionové (0,689 gramu, 2,50 mmol) a triethylaminu (0,7 mililitru, 5 mmol) v 15 mililitrech tetrahydrofuranu, chlazené na ledové lázni, se přidá 0,3 mililitru benzoylchloridu (2,6 mmol). Chladicí lázeň se odstraní po 15 minutách a směs se míchá dalších 45 minut. Reakční směs se pak zředí 15 mililitry solanky a 15 mililitry vody a pak se částečně zahustí ve vakuu pro odstranění tetrahydrofuranu. Reakční kaše se zfiltruje, pevná látka se suší na vzduchu, potom se suší ve vakuu (při teplotě 60 °C, < 1 mm), přičemž se získá 0,86 gramu (100 %) produktu ve formě bílého prášku:

^1H NMR (dms o - d_6 , 250 MHz) δ :

8,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H, NH), 7,83 (m, 2 H Ar),

7,60 - 7,35 (m, 3 H Ar), 7,06 (s, 1 H, Ar),

6,90 (m, 2 H, Ar), 5,50 - 5,30 (m, 1 H, CHN),

3,75 (s, 3 H, OCH $_3$), 3,72 (s, 3 H, OCH $_3$),

3,46 (s, 3 H, CO $_2$ CH $_3$), 3,05 - 2,75 (m, 2 H, CH $_2$);

^{13}C NMR (dms o - d_6) δ :

170,8, 165,6, 148,6, 147,9, 134,9, 134,5, 131,2, 128,3,

127,3, 118,5, 111,6, 110,6, 55,5, 55,5, 51,4, 49,7, 40,6.

Elementární analýza pro C $_{19}$ H $_{21}$ NO $_5$:

vypočteno 66,46 % C, 6,16 % H, 4,08 % N

nalezeno 66,22 % C, 6,05 % H, 3,98 % N.

P ř í k l a d 2

Postup přípravy methylesteru kyseliny N-(3-nitrobenzoyl)-3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové.

Do promíchávané suspenze hydrochloridu methylesteru kyseliny 3-amino-3,4-dimethoxyfenyl)propionové (1,38 gramu, 5,00 mmol) a triethylaminu (1,5 mililitru, 10,8 mmol) v 10 mililitrech tetrahydrofuranu, chlazené na ledové lázni, se přidá 3-nitrobenzoylbenzoylchlorid (0,928 gramu, 5,00 mmol) najednou. Vznikne hustá kaše. Po 15 minutách se odstraní chladicí lázeň a směs se další hodinu míchá. Reakční směs se zředí 50 mililitry vody a pak se částečně zahustí ve vakuu za účelem odstranění tetrahydrofuranu. Reakční směs se filtruje, pevná látka se promyje vícekrát vodou, suší se na vzduchu a suší pak ve vakuu (60 °C, < 1 mm) a získá se 1,85 gramů (95 %) produktu jako šedavě bílého prášku:

^1H NMR (dms o -d $_6$, 250 MHz) δ :

8,63 (t, J = 1,9 Hz, 1 H), 8,35 (m, 1 H, Ar),
8,20 (m, 1 H, Ar), 7,77 (d, J = 8 Hz, 1 H, NH),
7,63 (t, J = 8,0 Hz, 1 H), 6,95 - 6,75 (m, 3 H, Ar),
5,86 (m, 1 H, CHCO), 3,85 (s, 3 H, OCH $_3$),
3,68 (s, 3 H, CO $_2$ CH $_3$), 3,01 (m, 2 H, CH $_2$);

^{13}C NMR (dms o -d $_6$) δ :

172,0, 164,1, 149,1, 148,6, 148,2, 135,8, 133,1, 132,7,
129,8, 126,1, 118,2, 111,2, 109,9, 55,9, 55,8, 52,0, 50,2,
39,5.

P ř í k l a d 3

Postup přípravy methylesteru kyseliny N-(3-aminobenzyl)-3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové.

K roztoku ethylesteru kyseliny N-(3-nitrobenzoyl)-3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-propionové (1,25 gramu, 3,22 mmol) ve směsi 150 mililitrů ethylacetátu a 75 mililitrů methanolu (směs se šetrně zahřeje pro rozpuštění všech pevných látek a pak se nechá ochladnout na teplotu místnosti) se přidá 0,25 gramu 10% Pd/C. Směs se pak

zpracovává při tlaku 420 kPa H₂ po 2,5 hodiny na třepače Parrova typu. Postup reakce se sleduje pomocí chromatografie v tenké vrstvě TLC, ethylacetát/methylenchlorid v poměru 1/9, UV), přičemž byla tato reakce dokončena po 2,5 hodinách. Reakční směs se filtruje přes celit za účelem odstranění katalyzátoru. Filtrát se zahustí ve vakuu, přičemž se získá bílá pevná látka, která se suší ve vakuu (60 °C, < 1 mm) a získá se 1,07 gramu (93 %) požadovaného produktu:

¹H NMR (dms_o-d₆, 250 MHz) δ :

8,60 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, NH), 7,15 - 6,8 (m, 6 H, Ar),
6,67 (m, 1 H, Ar), 5,40 (m, 1 H, CHCO),
5,24 (m, 2 H, ArNH₂), 3,75 (s, 3 H, OCH₃),
3,56 (s, 3 H, CO₂CH₃), 2,95 (dd, J = 8,9, 15,4 Hz, 1 H),
2,81 (dd, J = 6,3, 15,4 Hz, 1 H);

¹³C NMR (dms_o-d₆) δ :

170,9, 166,4, 148,6, 147,8, 135,6, 135,1, 128,6, 118,5,
116,4, 114,4, 112,8, 111,6, 110,6, 55,5, 55,5, 49,96, 40,7.

P ř í k l a d 4

Postup přípravy methylesteru kyseliny N-(4-nitrobenzoyl)-3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové.

Do promíchávané suspenze hydrochloridu methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové (1,38 gramu, 10,8 mmol) a triethylaminu (1,38 gramu, 10,8 mmol), ve 25 mililitrech tetrahydrofuranu, chlazené na ledové lázni, se přidá 4-nitrobenzoylchlorid (0,928 gramu, 5,00 mmol) najednou. Po 15 minutách se odstraní chladicí lázeň a reakční směs se míchá 45 minut. Reakční směs se pak zředí 50 mililitry vody. Reakční kaše se zfiltruje a pevná látka se promyje vodou, suší na vzduchu a pak se suší ve vakuu (60 °C, < 1 mm), přičemž se získá 1,86 gramu (94 %) produktu.

ve formě žlutého prášku:

^1H NMR (CDCl_3/TMS , 250 MHz) δ :

8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H),
7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H, NH), 6,95 - 6,75 (m, 3 H, Ar),
5,55 (m, 1 H, CH), 3,86 a 3,85 (2 s, 6 H, 2 OCH_3),
3,68 (s, 3 H, CO_2CH_3), 3,00 (m, 2 H, CH_2);

^{13}C NMR (CDCl_3/TMS) δ :

172,2, 164,4, 149,6, 149,1, 148,7, 139,7, 132,6, 128,2,
123,8, 118,1, 111,2, 109,9, 55,9, 55,8, 52,0, 50,0, 39,3.

P ř í k l a d 5

Postup přípravy methylesteru kyseliny N-(4-aminobenzoyl)-3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové.

K roztoku methylesteru kyseliny N-(3-nitrobenzoyl)-3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové (1,25 gramu, 3,22 mmol) ve směsi 100 mililitrů ethylacetátu a 50 mililitrů methanolu (směs se šetrně zahřívá za účelem rozpuštění všech pevných látek a pak se nechá vychladnout na teplotu místnosti), načež se přidá 0,25 gramu 10 % Pd/C. Směs se pak zpracovává při tlaku 420 kPa H_2 po dobu 2,5 hodiny na třepačce Parrova typu. Postup reakce se sleduje pomocí chromatografie v tenké vrstvě TLC (ethylacetát/methylenchlorid v poměru 1/9, UV), přičemž tato reakce byla dokončena po 2,5 hodiny. Reakční směs se zfiltruje přes celit za účelem odstranění katalyzátoru. Filtrát se zahustí ve vakuu, čímž se získá bílá pevná látka, která se suší ve vakuu (60 °C, < 1 mm), přičemž tímto shora uvedeným postupem se vyrobí 1,10 gramu (96 %) požadovaného produktu:

^1H NMR (dmsO-d_6 , 250 MHz) δ :

8,32 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, NH), 7,57 (d, $J = 8,6$ Hz, Ar),
7,03 (s, 1 H, Ar), 6,88 (m, 2 H, Ar),

6,54 (d, $J = 8,6$, 2 H, Ar), 5,62 (s, 2 H, NH_2),
5,38 (m, 1 H, CHCO_2), 3,74 (s, 3 H, OCH_3),
3,71 (s, 3H, OCH_3), 3,56 (s, 3 H, CO_2CH_3),
2,94 (dd, $J = 8,8, 15,3$ Hz, 1 H),
2,80 (dd, $J = 6,5, 15,3$, 1 H);
 ^{13}C NMR (dms o - d_6) δ :
170,9, 165,5, 151,7, 148,5, 147,8, 135,4, 128,8, 121,1,
118,5, 112,5, 111,6, 110,6, 55,5, 55,5, 51,3, 49,4, 40,8.

P ř í k l a d 6

Postup přípravy methylesteru kyseliny N-(3-methoxybenzoyl)-3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionové.

Do promíchávané suspenze hydrochloridu methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionové (0,689 gramu, 2,50 mmol) a 0,7 mililitrů triethylaminu ve 20 mililitrech bezvodého tetrahydrofuranu, chlazené na ledové lázni, se přidá 3-methoxybenzoylchlorid (2,5 mmol) stříkačkou. Po 30 minutách se reakční směs nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 1 hodinu. Reakční směs se pak zpracuje 20 mililitry vody. Tetrahydrofuran se odstraní ve vakuu a výsledná směs se extrahuje methylenchloridem (2 podíly po 25 mililitrech). Spojené extrakty se suší nad síranem sodným a zahuštěním se získá hustý olej. Surový produkt se čistí mžikovou chromatografickou metodou (silikagel, ethylacetát/hexany v poměru 1,4/8,6) a získá se 0,5 gramu (56 %) světlezelené pevné látky (vosk):

Teplota tání : 123,5 až 125 °C:

^1H NMR (CDCl_3/TMS , 250 MHz) δ :

8,96 (d, $J = 7,9$, 1 H), 8,19 (m, 1 H), 7,45 (m, 1 H),
7,12 - 6,68 (m, 5 H), 5,59 (m, 1 H), 4,00 (s, 3 H, OCH_3),
3,87 (s, 3 H, OCH_3), 3,85 (s, 3 H, OCH_3),
2,96 (m, 2 H, CH_2);

^{13}C NMR (CDCl_3/TMS) δ :

171,6, 164,4, 157,6, 148,9, 148,2, 133,8, 132,8, 132,3,
121,3, 121,2, 118,1, 111,3, 111,2, 109,9, 55,8, 55,8, 51,6,
49,7, 40,4;

TLC (ethylacetát/hexany v poměru 2/8, UV) $R_f = 0,26$.

Elementární analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$:

vypočteno 64,33 % C, 6,21 % H, 3,75 % N

nalezeno 64,31 % C, 6,25 % H, 3,63 % N.

P ř í k l a d 7

Postup přípravy methylesteru kyseliny N-nikotinoyl-3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionové.

Do promíchávané suspenze hydrochloridu 3-amino-3-(3',4'- dimethoxyfenyl)propionátu (1,38 gramu, 5,0 mmol) a triethylaminu (1,5 mililitrů, 10,8 mmol) ve 20 mililitrech tetrahydrofuranu, chlazené na teplotu 0 °C, se přidá hydrochlorid nikotinoylchloridu (0,89 gramu, 5,0 mmol) najednou. Hustá kaše se 15 minut míchá a pak se nechá ohřát na teplotu místnosti a v míchání se pokračuje 2 hodiny. Reakční směs se zpracuje 20 mililitry vody a vznikne hnědě zabarvený roztok. Tetrahydrofuran se odstraní ve vakuu a vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (3 podíly po 25 mililitrech). Spojené extrakty se suší nad síranem hořečnatým a zahustí ve vakuu (60 °C, < 1 mm) za získání 0,52 gramu (30 %) surového produktu. Surový produkt se čistí mžikovou chromatografickou metodou (silikagel, 5% methanol/metylenchlorid) a suší se ve vakuu (60 °C, < 1 mm) přičemž se získá 0,38 gramu (22 %) produktu ve formě bílé pevné látky:

^1H NMR (CDCl_3) δ :

9,10 - 9,00 (m, 1 H), 8,80 - 8,69 (m, 1 H),

8,19 - 8,08 (m, 1H), 7,65 - 7,31 (m, 2 H),

6,96 - 6,76 (m, 3 H), 5,64 - 5,50 (m, 1 H),
3,87 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H),
3,14 - 2,37 (m, 2 H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ :

172,1, 164,6, 152,4, 149,2, 148,7, 148,1, 135,0, 132,8,
129,9, 123,5, 118,1, 111,3, 111,2, 109,9, 123,5, 118,1,
111,3, 111,2, 109,9, 109,8, 55,9, 52,0, 49,8, 39,5.

HPLC 99,47 %.

P ř í k l a d 8

Postup přípravy methylesteru kyseliny N-acetyl-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové.

Do suspenze hydrochloridu methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové (1,97 gramu, 7,14 mmol) a triethylaminu (2,15 mililitrů, 15,43 mmol) ve 30 mililitrech tetrahydrofuranu, chlazené na ledové lázni, se přidá acetylchlorid (0,51 mililitrů, 7,14 mmol). Po 15 minutách se chladicí lázeň odstraní a směs se míchá další 2 hodiny. Reakční směs se zředí vodou (25 mililitrů) a pak se částečně zahustí ve vakuu za účelem odstranění tetrahydrofuranu. Zbývá vodná směs se extrahuje methylenchloridem (3krát, 20 mililitrů) a spojené organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým. Methylenchlorid se odstraní ve vakuu za získání 1,40 gramu surového produktu ve formě oranžového oleje. Surový produkt se čistí mžikovou chromatografickou metodou (silikagel, 5% methanol/metylenchlorid), přičemž se získá 1,22 gramu produktu ve formě oleje, který později tuhne, přetrvávají v něm malá množství nečistot a pevná látka se rekrystaluje z hexanu/ethylacetátu. Bílá pevná látka se suší ve vakuu (60 °C, < 1 mm) za získání 0,81 g (41 %) produktu ve formě bílé pevné látky:

^1H NMR (CDCl_3) δ :

6,92 - 6,79 (m, 3H), 6,56 - 6,39 (m, 1 H),
5,45-5,03 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,86 (s, 3 H),
3,63 (s, 3 H), 3,02 - 2,75 (m, 2 H), 2,02 (s, 3 H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ :

171,2, 169,2, 149,1, 148,5, 133,1, 118,1, 111,2, 110,0,
55,9, 51,8, 49,4, 39,7, 23,4; HPLC 98,63 %.

P ř í k l a d 9

Tablety, obsahující 50 miligramů účinné složky, mohou být připraveny následujícím způsobem:

Složky (na 1000 tablet)

účinná složka	50,0 gramů
laktóza	50,7 gramů
pšeničný škrob	7,5 gramů
polyethylenglykol 6000	5,0 gramů
mastek	5,0 gramů
stearát hořečnatý	1,8 gramů
demineralizovaná voda	zbytek

Pevné složky se nejprve protlačí sítem o rozměru oka 0,6 milimetru. Potom se smísí účinná složka, laktóza, mastek, stearát hořečnatý a polovina škrobu. Další polovina škrobu se suspenduje ve 40 mililitrech vody a tato suspenze se přidá do vroucího roztoku polyethylenglykolu ve 100 mililitrech vody. Výsledná pasta se přidá k práškovým složkám a směs se granuluje, je-li to nezbytné za přídavku vody. Granulát se suší přes noc při teplotě 35 °C, protlačí se sítem o rozměru ok 1,2 milimetru a slisuje se za vzniku

tablet přibližně o průměru 6 milimetrů, které jsou z obou stran konkávní.

P ř í k l a d 10

Tablety, obsahující každá 100 miligramů účinné složky, mohou být připraveny následujícím způsobem:

Složky (na 1000 tablet)

účinná složka	100,0 gramů
laktóza	100,0 gramů
pšeničný škrob	47,0 gramů
stearát hořečnatý	3,0 gramů

Všechny pevné složky se nejprve protlačí sítem o rozměru ok 0,6 milimetru. Potom se smísí účinná složka, laktóza, stearát hořečnatý a polovina škrobu. Druhá polovina škrobu se suspenduje ve 40 mililitrech vody a tato suspenze se přidá do 100 mililitrů vroucí vody. Výsledná pasta se přidá k práškovým složkám a směs se granuluje, je-li to nezbytné za přídavku vody. Granulát se suší přes noc při teplotě 35 °C, protlačí se sítem o rozměru ok 1,2 milimetru a slisuje za vzniku tablet o průměru přibližně 6 milimetrů, které jsou z obou stran konkávní.

P ř í k l a d 11

Tablety, obsahující každá 75 miligramů účinné složky, mohou být připraveny následujícím způsobem:

Složky (na 1000 tablet)

účinná složka	75,0 gramů
manitol	230,0 gramů
laktóza	150,0 gramů
mastek	21,0 gramů
glycin	12,5 gramů
kyselina stearová	10,0 gramů
sacharin	1,5 gramů
5% roztok želatiny	zbytek

Všechny pevné složky se nejprve protlačí sítem o rozměru ok 0,25 milimetru. Manitol a laktóza se smísí, granulují za přídavku roztoku želatiny, protlačí sítem o rozměru ok 2 milimetry, suší se při teplotě 50 °C a opět protlačí sítem o rozměru ok 1,7 milimetru. Účinná složka, glycin a sacharin se pečlivě promísí, přidá se manitol, laktózový granulát, kyselina stearová a mastek a vše se pečlivě promísí a slisuje za vzniku tablet o přibližném průměru 10 milimetrů, které jsou z obou stran konkávní a mají zářez pro rozlomení na horní straně.

P ř í k l a d 12

Tablety, obsahující každá 10 miligramů účinné složky, mohou být připraveny následujícím způsobem:

Složky (na 1000 tablet)

účinná složka	10,0 gramů
laktóza	328,5 gramů
kukuřičný škrob	17,5 gramů
polyethylenglykol 6000	5,0 gramů
mastek	25,0 gramů
stearát hořečnatý	4,0 gramů
demineralizovaná voda	zbytek

Pevné složky se nejprve protlačí sítem o velikost ok 0,6 milimetru. Potom se homogenně promísí účinná složka, laktóza, mastek, stearát hořečnatý a polovina škrobu. Druhá polovina škrobu se suspenduje v 65 mililitrech vody a tato suspenze se přidá do vroucího roztoku polyethylenglykolu ve 260 mililitrech vody. Výsledná pasta se přidá k práškovým složkám a celá směs se promísí a granuluje, je-li to nezbytné za přídavku vody. Granulát se suší přes noc při teplotě 35 °C, protlačí se sítem o velikosti ok 1,2 milimetru a slisuje se za vzniku tablet o průměru přibližně 10 milimetrů, které jsou z obou stran konkávní a mají zářez pro rozlomení na horní straně.

P ř í k l a d 13

Želatinové kapsle se suchou náplní, obsahující každá 100 miligramů účinné složky, mohou být připraveny následujícím způsobem:

Složení (na 1000 kapslí)

účinná složka	100,0 gramů
mikrokrytalická celuloza	30,0 gramů
laurylsulfát sodný	2,0 gramů
stearát hořečnatý	8,0 gramů

Laurylsulfát sodný se proseje do účinné složky přes síto o velikosti ok 0,2 milimetru a tyto dvě složky se intenzivně mísí 10 minut. Potom se přes síto o velikosti ok 0,9 milimetru přidá mikrokrytalická celuloza a celek se opět mísí po dobu 10 minut. Nakonec se přidá stearát hořečnatý přes síto o velikosti ok 0,8 milimetru a po dalších 3 minutách míchání se směs zavede po částech představujících 140 miligramů (každý podíl) do želatinových kapslí se suchou náplní o velikosti 0 (protáhlá).

P ř í k l a d 14

Roztok pro injekce nebo infuzní roztok o koncentraci 0,2 % může být připraven následujícím způsobem:

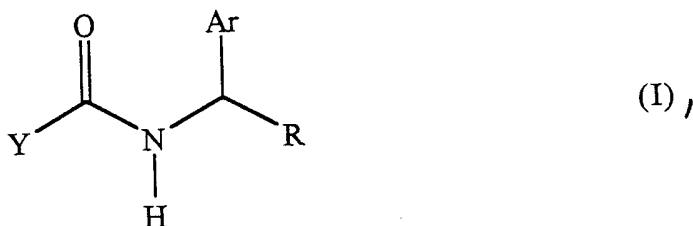
účinná složka	5,0 gramů
chlorid sodný	22,5 gramů
fosfátový pufr pH 7,4	300,0 gramů
demineralizovaná voda	do 2500,0 mililitrů

Účinná složka se rozpustí v 1000 mililitrech vody a zfiltruje se přes mikrofiltr. Přidá se roztok pufru a objem celé směsi se upraví vodou na 2500 mililitrů. Pro

přípravu dávkových jednotkových forem se každý podíl o objemu 1,0 mililitr nebo 2,5 mililitru zavede do skleněných ampulí (každá obsahuje 2,0 miligramy nebo 5,0 miligramů účinné složky).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Kompozice, mající vzorec I :



ve kterém :

Ar znamená

(i) nesubstituovanou alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku,

(ii) substituovanou alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku,

(iii) fenylovou skupinu,

(iv) fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen,

(v) heterocyklus nebo

(vi) heterocyklus substituovaný jedním nebo více substituenty, kde každý nezávisle na ostatních je vybrán ze

skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen,

R znamená -H, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ nebo $-\text{CH}_2\text{COZ}$,

kde Z je alkoxyskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, benzyloxyskupina nebo skupina NHR^1 ,

kde R^1 je H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, a

Y znamená

(i) fenylovou skupinu nebo heterocyklický kruh, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty, kde každý nezávisle na ostatních je vybrán ze skupiny, zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen, nebo

(ii) naftylovou skupinu.

2. Kompozice podle nároku 1, kde Ar je fenylová skupina substituovaná dvěma methoxyskupinami.

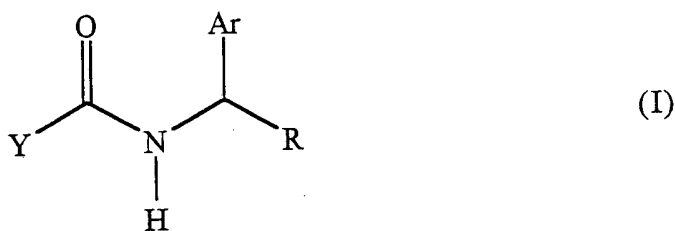
3. Kompozice podle nároku 2, kde R znamená skupinu $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$.

4. Kompozice podle nároku 2, kde Y znamená fenylovou skupinu.

5. Kompozice podle nároku 2, kde Y znamená naftylovou skupinu.

6. Kompozice podle nároku 2, kde Y znamená pyridylovou skupinu.

7. Způsob snížení hladin TNF α u savců vyznačující se tím, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce I :



ve kterém :

Ar znamená

(i) nesubstituovanou alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku,

(ii) substituovanou alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku,

(iii) fenylovou skupinu,

(iv) fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou

skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen,

(v) heterocyklus nebo

(vi) heterocyklus substituovaný jedním nebo více substituenty, kde každý nezávisle na ostatních je vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen,

R znamená -H, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ nebo $-\text{CH}_2\text{COZ}$,

kde Z je alkoxyskupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, benzyloxyskupina nebo skupina NHR^1 ,

kde R^1 je H nebo alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, a

Y znamená

(i) fenylovou skupinu nebo heterocyklický kruh, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty, kde každý nezávisle na ostatních je vybrán ze skupiny, zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo halogen, nebo

(ii) naftylovou skupinu.

tomuto savci.

8. Způsob inhibice $\text{TNF}\alpha$ -aktivované retrovirové replikace u savce, vyznačující se tím, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savci.

9. Způsob inhibice $\text{TNF}\alpha$ -aktivované retrovirové replikace u savce, vyznačující se tím, že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 2 savci.

10. Farmaceutický prostředek vyznačující se tím, že obsahuje množství sloučeniny podle nároku 1 účinné po jedné nebo více dávkách k inhibici $\text{TNF}\alpha$.

11. Farmaceutický prostředek vyznačující se tím, že obsahuje množství sloučeniny podle nároku 2 účinné po jedné nebo více dávkách k inhibici $\text{TNF}\alpha$.

