

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

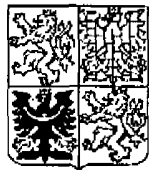
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

## 1053-98

(19)

ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **04. 10. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **06.10.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/539879**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 07. 98**  
(Věstník č. 7/98)

(86) PCT číslo: **PCT/US96/15864**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/12859**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>:

**C 07 D 207/40**  
**C 07 D 207/44**  
**C 07 D 209/48**  
**A 61 K 31/40**

(71) Přihlášovatel:

CELGENE CORPORATION, Warren, NJ, US;

(72) Původce:

Muller George W., Bridgewater, NJ, US;

Shire Mary, North Plainfield, NJ, US;

(74) Zástupce:

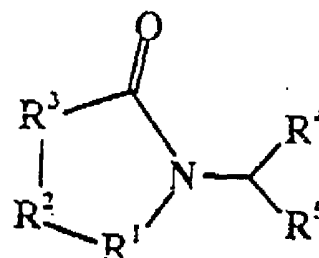
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2,  
12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

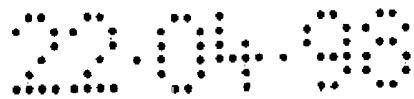
**Sukcinimidy a maleinimidy jako inhibitory cytokinů, farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny a použití**

(57) Anotace:

Nové sukcinimidy a maleinimidy obecného vzorce /I/, ve kterém mají  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  a  $R^5$  řadu specifických významů, které představují inhibitory tumor necrosis faktoru- $\alpha$ ly a fosfodiesterázy, přičemž je možno tyto sloučeniny využít k potírání kachexie, endotoxického šoku, retrovirových replikací, astma a zánětlivých stavů. Mezi typické sloučeniny patří methylester kyseliny 3-/3, 4, 5, 6-tetrahydroftalimido/-3-/3", 4"-dimethoxyfenyl/propionové. Do rozsahu vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin k výše uvedeným a dalším účelům.



CZ 1053-98 A3



Mgr. Erika Všetická  
advokátka  
220 00 PRAHA 2, Malá Strana 2

Sukcinimidy a maleinimidy jako inhibitory cytokinů,  
farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny  
a použití.

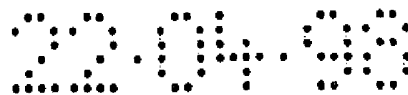
### Oblast vynálezu

Vynález se týká nových sukcinimidových  
a maleinimidových derivátů, které představují inhibitory  
cytokinů, způsobu snižování hladiny TNF $\alpha$  a inhibování  
~~fosfodiesterázy-u-savců, farmaceutického prostředku~~  
obsahujícího tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin pro  
uvedené účely.

### Dosavadní stav techniky

TNF $\alpha$  neboli *tumor necrosis faktor-alfa* (faktor  $\alpha$   
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, přičemž akutní fáze odpovídá jevům, které se  
projevují během akutních infekcí a šokových stavů.

Nadměrná nebo neregulovaná TNF $\alpha$  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 $\alpha$  v přebytku



12000 pg/mililitr (viz publikace *Millar a kol., Lancet* 2(8665), 712-714 (1989)). Systémová infuze rekombinantního TNF $\alpha$  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 $\alpha$  je zapojen v onemocnění resorpce kostní dřene, včetně arthritidy, kde bylo zjištěno, že jestliže je aktivován, potom leukocyty vyvolávají aktivitu vedoucí k resorpci kostí, přičemž data potvrzují, že se TNF $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  může být zapojen v mnoha chorobách týkajících se resorpce kostí, včetně arthritidy, nejdůležitější souvislost s chorobnými stavy je spojení mezi produkcí TNF $\alpha$  nádorovými nebo hostitelskými tkáněmi a s hyperkalcémií 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 $\alpha$  v séru spojeny s hlavní komplikací po akutních alogenních transplantátech kostní dřene (viz. publikace *Holler a kol., Blood*, 75(4), 1011-1016(1990)).

Cerebrální malárie je letální hyperakutní neurologický syndrom spojený s vysokými krevními hladinami TNF $\alpha$ , přičemž u pacientů s malárií se objevují nejtěžší komplikace. Hladiny TNF $\alpha$  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 $\alpha$  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 $\alpha$  kompletně blokuje plicní fibrozu vyvolanou oxidem křemičitým u myši (viz. publikace *Pignet a kol.*, *Nature*, 344:245-247 (1990)). Vysoké hladiny produkce TNF $\alpha$  (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 $\alpha$  ve srovnání s makrofágy od normálních dárců (viz. publikace *Baughman a kol.*, *J. Lab. Clin. Med.* 115(1), 36-42 (1990)).

TNF $\alpha$  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 $\alpha$  také mění vlastnosti endotheliálních 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 $\alpha$  má protizáněťovou 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 $\alpha$ -vyvolaná exprese adheze molekul, jako je intercelulární adheze molekul (ICAM) nebo endotheliální leukocytová adheze molekul (ELAM) na endotheliální buňky (viz. publikace *Munro a kol., Am. J. Path. 135(1), 121-132 (1989)*).

Navíc je nyní známo, že TNF $\alpha$  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 $\alpha$ , 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 $\alpha$ , 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 $\alpha$ , bylo zjištěno, že aktivují HIV replikaci v monocytech a/nebo makrofázích (viz. *Polli 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 $\alpha$  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 $\alpha$  syntézy může mít antivirový účinek u HIV infekcí tím, že se sníží transkripce a tím virové produkce.

HIV virová replikace latentního HIV v T buněčných a makrofágových liniích může být indukována TNF $\alpha$  (viz. publikace *Folks a kol., PNAS 86, 2365-2368 (1989)*). Molekulární mechanismus vyvolání virové aktivity je naznačen schopností TNF $\alpha$  aktivovat genový regulační protein (NF $\kappa$ 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 $\alpha$  v případě kachexie souvisící s AIDS je indikován zvýšenou hladinou TNF $\alpha$  v séru a vysokými hladinami spontánní TNF $\alpha$  produkce v periferních krevních monocytech u pacientů

(viz. publikace *Wright a kol.*, *J. Immunol.* 141(1), 99-104 (1988)).

TNF $\alpha$  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, kontrolování nebo inhibice produkce nebo působení TNF $\alpha$  (jako je například léčení pomocí sloučenin podle předmětného vynálezu) je proto považována za potenciální terapeutickou strategii pro léčení mnoho zánětlivých, infekčních, imunologických nebo malignantních chorob. Mezi tyto choroby je možno zahrnout, přičemž 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, oportunní infekce u AIDS, reumatoidní arthritida, reumatoidní spondylitidu, osteoarthritis, jiné arthritické stavy, Crohnovu chorobu, ulcerativní kolitidu, roztroušenou sklerózu, systemický lupus erythematosus, ENL v případě lepry, poškození ozářením, astma a hyperoxické alveolární poškození. Snahy směřované k potlačení účinků TNF $\alpha$  byly učiněny v širokém rozsahu od použití steroidů jako je dexamethazon a prednisolon až k použití jak polyklonálních tak monoklonálních protilátek (viz. publikace *Beutler a kol.*, *Science* 234, 470-474 (1985; WO 92/11383)).

Nukleární 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 $\alpha$ , ovšem tímto není rozsah nijak omezen, a také jako aktivátor HIV transkripce (viz. publikace *Dbalio a kol., J. Biol. Chem. 1993, 17762-66; Duh a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974-78; Bachelierie 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 nárokové 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 erythematosus, ENL vlepře, HIV, AIDS a oportunní infekce v souvislosti s AIDS, přičemž tímto výčtem není rozsah onemocnění nijak omezen.*

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

Mnoho celulárních funkcí může být zprostředkováno určitou hladinou adenosin-3',5'-cyklického monofosfátu (cAMP). Tyto celulární funkce mohou přispívat ke vzniku zánětových stavů a nemocí, včetně astma, zánětů a jiných stavů (viz. publikace *Lowe and Cheng, Drugs of the Future, 17(9), 799-807, 1992*). Při dosavadních výzkumech bylo zjištěno, že zvýšení hladiny cAMP u zánětových leukocytů inhibuje jejich aktivaci a následné uvolňování zánětových mediátorů. Zvýšená hladina cAMP rovněž vede k relaxaci hladkého svalstva dýchacích cest.

Primárním celulárním mechanismem pro inaktivování cAMP je rozrušení cAMP skupinou isoenzymů, které se označují jako cyklické nukleotidové fosfodiesterázy (PDE) (viz publikace: *Beavo a Reitsnyder, Trends in Pharm., 11, 150-155, 1990*). Dosud je známo sedm členů této skupiny PDE látek. Například bylo podle dosavadních výzkumů zjištěno, že inhibování PDE, typ IV, je zejména účinné jak pro inhibování uvolňování zánětového mediátoru tak i relaxace hladkého svalstva dýchacích cest (viz. publikace *Verghese a kol., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 272(3), 1313-1320, 1995*). Takže sloučeniny, které inhibují specificky PDE IV by mohly projevovat požadovaný inhibiční účinek zánětových procesů a relaxace hladkého svalstva dýchacích cest s minimálními nebo nežádoucími vedlejšími účinky, jako jsou například kardiovaskulární účinky nebo účinky proti krevním destičkám. Ovšem až dosud známé a používané PDE IV inhibitory postrádají selektivní účinek při přijatelných terapeutických dávkách.

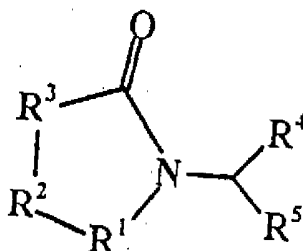
Sloučeniny podle předmětného vynálezu jsou vhodné pro inhibování fosfodiesteráz, zejména PDE III a PDE IV, a pro

léčení nemocí zprostředkovaných těmito fosfodiesterázami.

Podstata vynálezu

Podstatu předmětného vynálezu tvoří objev nové skupiny ne-polypeptidových imidů, které budou v dalším popsány podrobněji, které inhibují účinek TNF $\alpha$ .

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce :



ve kterém :

R<sup>1</sup> znamená skupiny -CH<sub>2</sub>- , -CH<sub>2</sub>CO- nebo -CO- ,

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> společně znamenají :

(i) ethylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a fenylovou skupinu,

(ii) vinylenovou skupinu substituovanou dvěma substituenty, přičemž každý z těchto substituentů navzájem na sobě nezávisle je vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a fenylovou skupinu, nebo

(iii) dvojvaznou cykloalkylovou skupinu nebo bicyklickou alkylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý z nich je navzájem na



ostatních nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, norbornylovou skupinu, fenylovou skupinu a halogen,

$R^4$  znamená :

(i) nesubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 4 až 8 atomů uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

(ii) cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je navzájem nezávisle na ostatních vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem, alkoxykupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, fenylovou skupinu a halogen,

(iii) fenylovou skupinu s jedním nebo více substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je navzájem na ostatních nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, 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, cykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, cykloalkoxyskupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, fenylovou skupinu a halogen,

(iv) heterocyklickou skupinu obsahující 4 až 10 atomů uhlíku obsahující jeden nebo více heteroatomů, přičemž každý z nich je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující dusík, kyslík nebo síru, například pyridinovou skupinu a pyrrolidinovou skupinu, která je nesubstituována nebo substituována jedním nebo více substituenty, kde každý z těchto substituentů navzájem nezávisle na ostatních je vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, 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, fenylovou skupinu a halogen,

$R^5$  znamená skupiny  $-COX$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2COX$ , alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, arylovou skupinu, skupinu  $-CH_2OR$ ,  $-CH_2aryl$ , nebo  $-CH_2OH$ ,

kde X znamená skupinu  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $NHR$ , R nebo  $OR^6$ ,

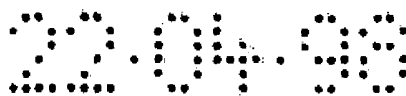
kde R znamená nižší alkylovou skupinu, a

kde  $R^6$  znamená alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu.

Výše uvedeným termínem alkylová skupina, který je používán v tomto textu, se míní jednovazný nasycený

rozvětvený nebo přímý uhlovodíkový řetězec. Pokud není výslovně uvedeno jinak, potom tyto 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. V případech, kdy jsou tyto skupiny označovány jako "nižší" alkylová skupina, potom tato 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".

Termínem "cykloalkylová skupina (nebo cyklická alkylová skupina)", který je používán v tomto textu, se míní jednovazný nasycený cyklický uhlovodíkový řetězec. Pokud není výslovně uvedeno jinak, potom tyto řetězce obsahují od 1 do 18 atomů uhlíku. Jako reprezentativní příklady takovýchto cykloalkylových skupin je možno uvést, cyklopropylovou skupinu, cyklobutylovou skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, cykloheptylovou skupinu, cyklooktylovou skupinu, cyklononylovou skupinu, cyklodecylovou skupinu, cykloundecylovou skupinu, cyklododecylovou skupinu, cyklotridecylovou skupinu, cyklotetradecylovou skupinu, cyklopentadecylovou skupinu, cyklohexadecylovou skupinu,



cykloheptadecylovou skupinu, cyklooktadecylovou skupinu, cyklické terpenové skupiny a podobné další skupiny.

V případech, kdy se uvádí "nižší" cykloalkylová skupina, potom tato cykloalkylová skupina obsahuje 3 až 6 atomů uhlíku. Stejný počet uhlíkových atomů platí pro základní termín "cykloalkan" a pro odvozené výrazy jako je například "cykloalkoxyskupina".

Termínem substituovaná aminová skupina, který je používán v popisu předmětného vynálezu se míní jednovazná aminová skupina s jedním nebo dvěma substituenty, přičemž každý z těchto substituentů navzájem na sobě nezávisle je vybrán ze souboru zahrnujícího 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 a fenylovou skupinu.

Mezi typické příklady sloučeniny podle předmětného vynálezu je možno zařadit následující látky :

methylester kyseliny 3-sukcinimidyl-(3,4-dimethoxyfenyl)-propionové,

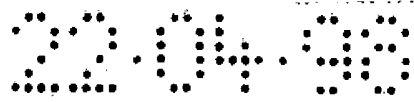
methylester kyseliny 3-sukcinimidyl-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)propionové,

methylester kyseliny 3-sukcinimidyl-(3-cyklopentoxy-4-methoxyfenyl)propionové,

ethylester kyseliny 3-sukcinimidyl-(3,4-diethoxyfenyl)-propionové,

methylester kyseliny 3-sukcinimidyl-(4-methoxyfenyl)-propionové,

methylester kyseliny 3-(cis-1,2,5,6-tetrahydroftalimido)-



- 3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové,
- 3-(cis-1,2,5,6-tetrahydroftalimido)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionamid,
- methylester kyseliny 3-(cis-1,2,5,6-tetrahydroftalimido)-3-(3,4-ethoxyfenyl)propionové,
- ethylester kyseliny 3-(cis-hexahydroftalimido)-3-(3,4-ethoxyfenyl)propionové,
- propylester kyseliny 3-(cis-hexahydroftalimido)-3-(3-kyanofenyl)propionové,
- ethylester kyseliny 3-(4'-amino-cis-hexahydroftalimido)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové,
- 3-(4'-amino-cis-hexahydroftalimido)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-propionitril,
- ethylester kyseliny 3-maleinimido-3-(3,4-diethoxyfenyl)-propionové,
- 3-maleinimido-3-(3,4-diethoxyfenyl)propionamid,
- methylester kyseliny 3-(4-amino-3,4,5,6-tetrahydroftalimido)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové,
- methylester kyseliny 3-(3-amino-3,4,5,6-tetrahydroftalimido)-3-(3,4-diethoxyfenyl)propionové,
- methylester kyseliny 3-(3,4,5,6-tetrahydroftalimido)-3-(4-methoxyfenyl)propionové,
- methylester kyseliny 3-(3-amino-3,4,5,6-tetrahydroftalimido)-3-(3,4-dihydroxyfenyl)propionové, a
- 3-(3-amino-3,4,5,6-tetrahydroftalimido)-3-(3-hydroxyfenyl)-propionitril.

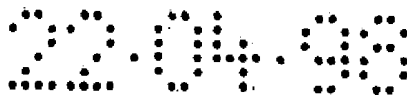
Tyto sloučeniny podle vynálezu mohou být použity, pod dohledem kvalifikovaných odborníků, pro inhibování nežádoucích účinků TNF $\alpha$ . Uvedené sloučeniny mohou být podávány perorálně, rektálně nebo parenterálně, samotné nebo v kombinaci s jinými terapeutickými činidly, zahrnujícími antibiotika, steroidy atd., přičemž se aplikují na savce



potřebující toto léčení. Perorální 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, intrathekální, intravenózní a intraarteriální způsob podávání. Rektální podání může být provedeno za použití čípků formulovaných za pomoci běžných nosičových látek, 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 $\alpha$  aktivity pro jiné TNF $\alpha$  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 $\alpha$ , 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 $\alpha$ . Pro léčení TNF $\alpha$  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 diastereoismery, 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 $\alpha$  za pomoci těchto sloučenin podle vynálezu může být sledována použitím běžně známých a obvykle používaných testů prováděných metodami všeobecně známými v tomto oboru z dosavadního stavu techniky. Například TNF $\alpha$  inhibiční test v LPS simulovaném PBMC je možno provést následujícím způsobem :

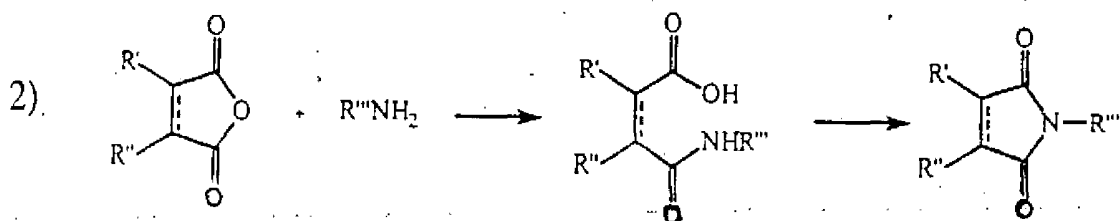
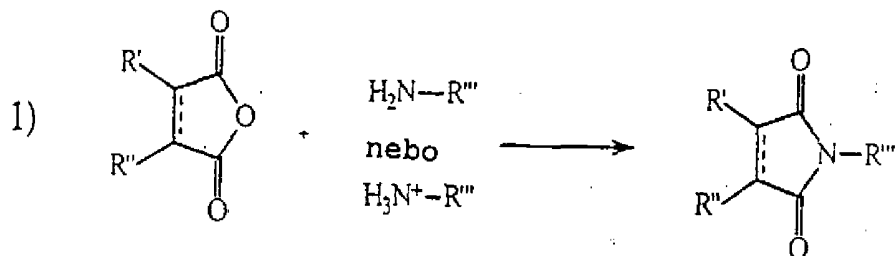
**PBMC izolování :** PBMC z normálních donorů byl získán hustotní centrifugací na Ficoll-Hypaque. Buňky byly kultivovány v RPMI doplněném 10 % AB + serum, 2 mM L-glutaminu, 100 U/mililitr penicilinu a 100  $\mu$ g/mililitr streptomycinu.

**PBMC suspenze :** Léčiva byla rozpuštěna v DMSO (Sigma Chemical), další zředění bylo provedeno v doplněném RPMI. Finální DMSO koncentrace v přítomnosti nebo v nepřítomnosti léčiva v PBMC suspenzích byla 0,25 % hmotnostního. Léčiva byla testována při polovičních log-zředěních, přičemž se vycházelo z koncentrace 50  $\mu$ g/ml. Léčiva byla přidána do PBMC ( $10^6$  buněk/mililitr) na 96-ti jímkových plátech jednu hodinu před přidavkem LPS.

**Buněčná stimulace :** PBMC ( $10^6$  buněk/mililitr) v přítomnosti nebo nepřítomnosti léčiva byl stimulován zpracováním s 1  $\mu$ g/mililitr LPS ze *Salmonella minnesota* R595 (*List Biological Labs, Campbell, CA*). Buňky byly inkubovány při teplotě 37 °C po dobu 18 až 20 hodin. Kapalina nad usazeninou byla odvedena a okamžitě testována na TNF $\alpha$  úroveň nebo byla uchovávána ve zmraženém stavu při teplotě -70 °C (po dobu maximálně 4 dní), načež byla testována.

**Cytokinová stanovení :** Koncentrace TNF $\alpha$  v supernatantu (kapalině nad usazeninou) byla stanovena za použití TNF $\alpha$  ELISA kitů určených pro lidi (*Endogen, Boston MA*), přičemž bylo použito návodu výrobce.

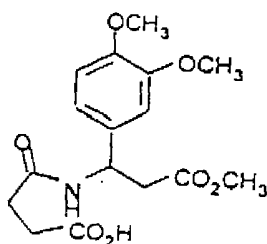
Uvedené sloučeniny podle předmětného vynálezu je možno připravit za použití metod, které jsou všeobecně známé a používané pro přípravu imidových sloučenin. Obecné reakční schéma je v dalším ilustrováno následujícími rovnicemi :



### Příklady provedení vynálezu

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

## P ř í k l a d 1



Postup přípravy N-[1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-karbomethoxy-methan]-3-karboxypropionamidu.

Podle tohoto příkladu byla použita suspenze obsahující anhydrid kyseliny sukcinové (v množství 0,50 gramu, což je 5,0 mmolů) a hydrochlorid methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové (použito 1,38 gramu, což je 5,0 mmolů) v methylenchloridu (20 mililitrů), přičemž do této suspenze byl přidán triethylamin (0,75 mililitru, což je 5,4 mmolu), a po 3 až 4 minutách byla tato směs homogenní. Takto získaný roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 1,5 hodiny. Reakční průběh byl potom monitorován metodou chromatografie v tenké vrstvě TLC (5 % methanol v methylenchloridu, UV, I<sub>2</sub>), přičemž produkt a výchozí materiál měly podobné hodnoty R<sub>f</sub>, ovšem výchozí materiál se jodem zabarvil do tmavě žluté barvy. Tento roztok byl potom postupně promyt vodným roztokem 5 N kyseliny chlorovodíkové (15 mililitrů) a vodou (10 mililitrů). Výsledná organická vrstva byla potom usušena síranem hořečnatým a zkoncentrována za použití vakua, čímž byl získán požadovaný produkt ve formě bílé pěny.

Výtěžek : 1,2 gramu (70 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

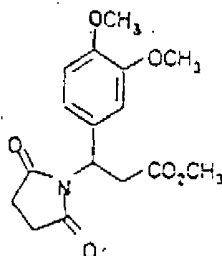
7,04 - 6,89 (m, 1H), 6,88 - 6,72 (m, 3H),

5,93 - 5,25 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H),

3,63 (s, 3H), 3,01 - 2,71 (m, 2H), 2,76 - 2,39 (m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

176,2, 171,8, 171,4, 149,0, 148,5, 132,8, 118,2,  
111,2, 109,9, 55,9, 55,8, 51,9, 48,6, 39,8, 30,7,  
29,5.



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

Při tomto postupu byla použita směs obsahující N-[1-(3,4-dimethoxyfenyl)-2-karbomethoxymethan]-3-karboxypropionamid (v množství 0,61 gramu, což je 1,8 mmolu) a acetát sodný (použito 0,07 gramu, což je 0,9 mmolu) v anhydridu kyseliny octové (8 mililitrů), přičemž tato směs byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Reakční průběh byl monitorován metodou TLC (chromatografie v tenké vrstvě) (10 % methanol v methylenchloridu, UV), přičemž bylo zjištěno, že tato reakce byla dokončena po 30 minutách. Takto získaná reakční směs byla ochlazena na teplotu místnosti, potom byla nalita do ledové vody (50 mililitrů) a promíchávána po dobu 15 minut. Tato směs byla potom extrahována do etheru (25 mililitrů), načež byl tento podíl postupně promyt nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (25 mililitrů), solankou (10 mililitrů), hydrogenuhličitanem sodným (25 mililitrů) a znovu solankou (10 mililitrů). Etherová vrstva byla potom usušena síranem hořečnatým a tento podíl byl

zkonzentrován ve vakuu, čímž byl získán surový produkt (výtěžek 0,36 gramu) ve formě hnědého oleje. Tento surový produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (použit silikagel a jako eluční činidlo 10 % ethylacetát v methylenchloridu), čímž byl získán požadovaný produkt ve formě oleje, který později ztuhl na bílou pevnou látku.

Výtěžek : 0,23 gramu (40 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

7,18 - 7,01 (m, 2H), 6,90 - 6,74 (m, 1H),  
5,68 - 5,54 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,86 (s, 3H),  
3,83 - 3,62 (m, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,22 - 3,04 (m, 1H),  
2,65 (s, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

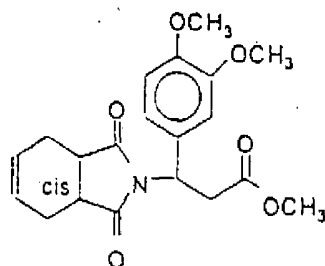
177,1, 171,1, 148,9, 148,8, 130,5, 120,5, 111,3,  
110,9, 55,9, 55,8, 51,9, 51,4, 34,8, 27,9.

Analýza pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_6$

vypočteno : 59,81 % C      5,96 % H      4,36 % N

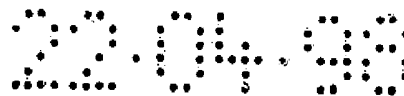
nalezeno : 60,00 % C      5,98 % H      4,26 % N.

## P ř í k l a d      2



Postup přípravy methylesteru kyseliny 3-(cis-1,2,5,6-tetrahydroftalimido)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové.

Podle tohoto postupu byla použita promíchávaná směs



obsahující anhydrid kyseliny cis-1,2,5,6-tetrahydroftalové (v množství 0,76 gramu, což je 5,0 mmolů), hydrochlorid methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-propionové (použito 1,38 gramu, což je 5,0 mmolů), a acetát sodný (použito 0,41 gramu, což je 5,0 mmolů) ve 20 mililitrech kyseliny octové, přičemž tato promíchávaná směs byla zahřívána pod atmosférou dusíku při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Ochlazená reakční směs byla potom zkoncentrována ve vakuu a získaný zbytek byl zředěn 25 mililitry methylenchloridu a potom bylo přidáno 25 mililitrů nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, přičemž tento přídavek byl proveden po částech a výsledná reakční směs byla promíchávána po dobu 30 minut. Organická fáze byla oddělena, usušena (pomocí síranu sodného) a zkoncentrována ve vakuu, čímž byl získán surový produkt ve formě oleje. Tento surový produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu v hexanech v poměru 1/9), a tímto způsobem byl získán požadovaný methylester kyseliny 3-(cis-1,2,5,6-tetrahydroftalimido)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek : 0,85 gramu (46 %).

Teplota tání : 100 - 101,5 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ :

7,00 (m, 2H), 5,83 (m, 2H),  
5,77 (dd, J=10,0, 5,9Hz, 1H, CH), 3,85 (s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>),  
3,62 (dd, J=10,0, 16,4Hz, 1H), 3,64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
3,10 (dd, J=16,4, 5,9Hz, 1H), 3,00 (m, 2H),  
2,62 - 2,45 (m, 2H), 2,30 - 2,22 (m, 2H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ :

180,0, 179,7, 170,3, 148,8, 130,6, 127,6, 127,5, 120,1,  
111,0, 110,8, 55,8, 55,8, 51,8, 51,4, 38,8, 35,3, 23,5,

23,4;

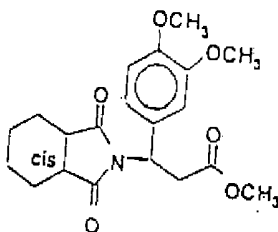
TLC (1/9 EtOAc/hexany, UV)  $R_f = 0,34$ .

Analýza pro  $C_{20}H_{23}NO_6$

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

nalezeno : 64,29 % C      6,19 % H      3,68 % N.

### P ř í k l a d      3



Postup přípravy methylesteru kyseliny 3-(cis-hexahydro-ftalimido)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové.

Podle tohoto postupu byla použita promíchávaná směs obsahující anhydrid kyseliny 1,2,5,6-tetrahydroftalové (v množství 0,77 gramu, což je 5,0 mmolů), hydrochlorid methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)-propionové (použito 1,38 gramu, což je 5,0 mmolů), a acetát sodný (použito 0,40 gramu, což je 4,9 mmolu) ve 20 mililitrech kyseliny octové, přičemž tato promíchávaná směs byla zahřívána pod atmosférou dusíku při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 20 hodin. Ochlazená reakční směs byla potom zkoncentrována ve vakuu a získaný zbytek byl zředěn 25 mililitry methylenchloridu a potom bylo přidáno 25 mililitrů nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, přičemž tento přídavek byl proveden po částech, a výsledná reakční směs byla promíchávána po dobu 30 minut. Organická fáze byla oddělena, usušena (pomocí síranu sodného) a zkoncentrována ve vakuu, čímž byl získán surový produkt ve

formě oleje. Tento surový produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu EtOAc v hexanech v poměru 1/9), a tímto způsobem byl získán požadovaný methylester kyseliny 3-(cis-hexahydroftalimido)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové ve formě šedavě-bílé pevné látky (vosk).

Výtěžek : 0,72 gramu (38 %).

Teplota tání : 92,5 - 95 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ :

7,02 (m, 2H, Ar), 6,65 (m, 1H, Ar),  
5,56 (dd, J=5,5, 10,5Hz, 1H, CHN), 3,86 (2s, 6H, 2 OCH<sub>3</sub>),  
3,74 (dd, J=16,5, 10,5Hz, 1H), 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
3,08 (dd, J=5,5, 16,5Hz, 1H, CHCO),  
2,77 (m, 2H, koncový atom můstku Hs), 1,87 - 1,55 (m, 4H),  
1,5 - 1,2 (m, 4H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>/TMS) δ :

179,5, 179,4, 171,1, 148,9, 148,8, 130,9, 120,1,  
111,0, 110,9, 55,9, 55,8, 51,8, 51,0, 39,6, 35,2,  
23,6, 23,5, 21,6;

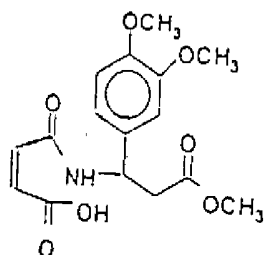
TLC (1/9 EtOAc/hexany; UV) R<sub>f</sub> = 0,36.

Analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>

vypočteno : 63,99 % C      6,71 % H      3,73 % N.

nalezeno : 63,89 % C      6,81 % H      3,61 % N.

#### P ř í k l a d      4



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

Podle tohoto příkladu byla použita promíchávaná suspenze obsahující hydrochlorid methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionové (v množství 1,38 gramu, což je 5,00 mmolů) a anhydridu kyseliny maleinové (použito 0,49 gramu, což je 5,00 mmolů) v methylenchloridu (20 mililitrů), přičemž k této suspenzi bylo přidáno 0,75 mililitru triethylaminu (5,4 mmolu). Po 1 hodině byla tato reakční směs promyta 0,5 N roztokem kyseliny chlorovodíkové (15 mililitrů) a vodou (10 mililitrů). Organická vrstva byla potom usušena (pomocí síranu sodného) a zkoncentrována, přičemž tímto shora popsaným způsobem byl získán požadovaný produkt ve formě bílé pěny.

Výtěžek : 1,59 gramu (94 %).

$^1\text{H}$  NMR (dms $o$ -d $_6$ , 250 MHz)  $\delta$

14,27 (br s, 1H), 9,35 (d, J=8,3Hz, 1H), 7,05 - 6,80 (m, 3H), 6,38 (d, J=12,4Hz, 1H), 6,26 (d, J=12,3Hz, 1H), 5,23 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,57 (s, 3H); 2,85 (m, 2H);

$^{13}\text{C}$  (dms $o$ -d $_6$ , 250 MHz) :

170,4, 165,9, 164,2, 148,7, 148,2, 133,2, 132,4, 131,3, 118,6, 111,6, 110,6, 55,5, 51,5, 49,7.

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

Podle tohoto postupu byla použita směs obsahující methylester kyseliny N-(maleinová kyselina)-3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionová (v množství 1,0 gram, což je 1,5 mmolu) a acetát sodný (použito 1,48 mmolu) v 7,5 mililitrech anhydridu kyseliny octové, přičemž tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 2 hodin

a potom byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 20 minut. Tato ochlazená reakční směs (na teplotu 10 °C) byla potom nalita do 50 mililitrů ledové vody, načež byl tento podíl promícháván po dobu 15 minut a potom byl extrahován 50 mililitry diethyletheru. V dalším postupu byla etherová vrstva promyta postupně hydrogenuhličitanem sodným (20 mililitrů) a solankou (20 mililitrů). Etherová vrstva byla potom usušena síranem sodným a zkoncentrována ve vakuu, čímž byl získán světle hnědý olej, který byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 1/1), a tímto shora uvedeným postupem byl získán požadovaný produkt ve formě vosku.

Výtěžek : 0,47 gramu (50 %).

Teplota tání : 75 - 76 °C,

$^1\text{H}$  NMR (dms $\text{o-d}_6$ , 250 MHz)  $\delta$  :

7,02 (m, 2H, Ar), 6,80 (m, 1H, Ar), 6,64 (s, 2H, vinyl),

3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,7 - 3,58 (m, 4H, CH,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ),

3,12 (dd,  $J=5,8, 16,5\text{Hz}$ , 1H);

$^{13}\text{C}$  (dms $\text{o-d}_6$ , 250 MHz) :

170,9, 170,5, 149,0, 148,9, 134,0, 131,0, 120,1, 111,0,

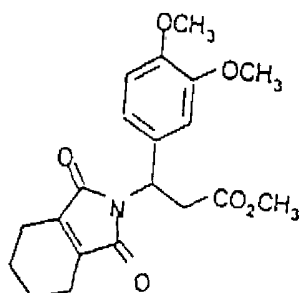
111,9, 55,9, 55,8, 51,9, 50,7, 35,9.

Analýza pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_6$

vypočteno : 60,18 % C      5,37 % H      4,39 % N

nalezeno : 60,18 % C      5,40 % H      4,32 % N.

P ř í k l a d      5



Postup přípravy methylesteru kyseliny 3-(3,4,5,6-tetrahydroftalimido)-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové.

Podle tohoto příkladu byla použita promíchávaná suspenze obsahující anhydrid kyseliny 3,4,5,6-tetrahydroftalové (v množství 0,38 gramu, což je 2,5 mmolu) a hydrochlorid methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3,4-dimethoxyfenyl)propionové (v množství 0,69 gramu, což je 2,5 mmolu) v kyselině octové (10 mililitrů), přičemž k tomuto podílu byl přidán acetát sodný (použito 0,21 gramu, což je 2,5 mmolu). Takto připravená suspenze byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem pod atmosférou dusíku po dobu přes noc. Použitá kyselina octová byla potom odstraněna ve vakuu a tímto způsobem byl získán oranžový olej, který byl potom vložen do vody (5 mililitrů) a hodnota pH byla potom upravena na 7 za použití nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Takto získaná výsledná reakční směs byla potom extrahována methylenchloridem (tři podíly po 20 mililitrech). Jednotlivé organické extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl usušen síranem hořečnatým, zfiltrován a zkoncentrován ve vakuu, čímž byl získán surový produkt ve formě žlutého oleje (výtěžek 0,62 gramu). Tento surový produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 35 % ethylacetátu v hexanu) a výsledná pevná látka byla potom usušena ve vakuu (60 °C, < 1 mm) a tímto shora popsáním způsobem byl získán požadovaný produkt ve formě světle žluté pevné látky.

Výtěžek : 0,22 gramu (23 %).

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  :

7,09 - 6,99 (m, 2H), 6,84 - 6,75 (m, 1H),

5,60 - 5,48 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 (s, 3H),

3,71 - 3,55 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,23 - 3,06 (m, 1H),



2,38 - 2,21 (m, 4H), 1,85 - 1,64 (m, 4H);

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) :

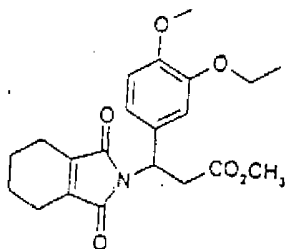
171,1, 170,8, 148,9, 148,7, 120,1, 111,2, 110,9, 55,9,  
55,8, 50,4, 36,1, 21,2, 19,9.

Analýza pro  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$

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

nalezeno : 64,25 % C      6,10 % H      3,70 % N.

### P ř í k l a d    6



Postup přípravy methylesteru kyseliny 3-(3,4,5,6-tetrahydroftalimido)-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)propionové.

Podle tohoto příkladu byly promíchávány a společně taveny anhydrid kyseliny 3,4,5,6-tetrahydroftalové (použito 0,61 gramu, což jsou 4,0 mmoly) a methylester kyseliny 3-amino-3-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)propionové (v množství 1 gram, což jsou 4 mmoly) po dobu 5 minut. V dalším postupu byla potom takto získaná kapalná tavenina ochlazena. Výsledný surový produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 3 % ethylacetátu v methylenchloridu) a tímto shora uvedeným postupem bylo získáno 0,78 gramu mírně znečištěné pevné látky. Tato pevná látka byla potom rekrystalována (ze směsi hexanu a ethylacetátu) a tímto způsobem byl získán konečný

požadovaný produkt.

Výtěžek : 0,6 gramu (39 %).

Teplota tání : 104,5 - 106,0 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) :

7,09 - 6,97 (m, 2H), 6,85 - 6,76 (m, 1H),

5,52 (dd, J=6, 9Hz, 1H), 4,10 (q, J=7Hz, 2H), 3,84 (s, 3H),

3,65 (s, 3H), 3,61 (dd, J=9,8, 16Hz, 1H),

3,14 (dd, J=6, 16Hz, 1H), 2,38 - 2,20 (m, 4H),

1,83 - 1,64 (m, 4H), 1,45 (t, J=7Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) :

171,1; 170,8, 148,9, 148,1, 141,4, 131,5, 120,00,

112,5, 111,2, 64,3, 55,8, 51,8, 50,3, 36,1, 21,2,

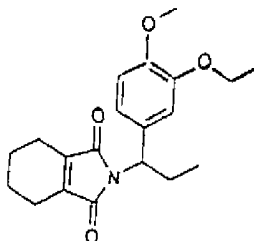
19,9, 14,7;

Analýza pro C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>

vypočteno : 65,10 % C      6,50 % H      3,62 % N

nalezeno : 65,28 % C      6,46 % H      3,50 % N.

#### P ř í k l a d      7



Postup přípravy 1-(3,4,5,6-tetrahydroftalimido)-1-(3-ethoxy-4-methoxyfenyl)propanu.

Při provádění tohoto postupu byly promíchávány a společně taveny anhydrid kyseliny 3,4,5,6-tetrahydroftalové (použito 0,8 gramu, což je 5,0 mmolů) a 1-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)propylamin (v množství 1 gram, což je 5 mmolů) po dobu 5 minut. V dalším postupu

byla potom takto získaná kapalná tavenina ochlazena. Výsledný surový produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (na silikagelu, přičemž jako elučního činidla bylo použito 2 % ethylacetátu v methylenchloridu) a tímto shora uvedeným postupem byl získán konečný požadovaný produkt ve formě oleje, který potom pomalu ztuhl.

Výtěžek : 0,6 gramu (35 %).

Teplota tání : 51,5 - 56,5 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) :

7,16 - 6,94 (m, 2H), 6,87 - 6,71 (m, 1H),  
4,90 (dd, J=7, 9,2Hz, 1H), 4,10 (q, J=7Hz, 2H),  
3,84 (s, 3H), 2,54 - 2,09 (m, 6H), 1,89 - 1,64 (m, 4H),  
1,45 (t, J=7Hz, 3H), 0,90 (t, J=7,3Hz, 3H);

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) :

171,1, 148,6, 147,9, 141,1, 132,7, 120,4, 112,7,  
110,9, 64,2, 56,1, 55,7, 24,6, 21,2, 19,8, 14,7,  
11,5;

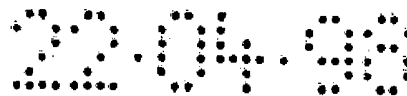
Analýza pro C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>

vypočteno : 69,95 % C      7,34 % H      4,08 % N

nalezeno : 70,03 % C      7,11 % H      4,07 % N.

P ř í k l a d      8

Tablety, každá 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 . . . 9**

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



Složky (na 1000 tablet)

---

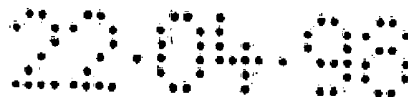
účinná složka	100,0 gramů
laktóza	100,0 gramů
pšeničný škrob	47,0 gramů
stearát hořečnatý	3,0 gramů

---

Všechny pevné složky se nejprve protlačí sítím 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 sítím 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      10

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
Sacharin	12,5 gramů
Kyselina stearová	10,0 gramů
Sacharin	1,5 gramů
Zbytek roztoku želatiny	zbytek

---

Všechny pevné složky se nejprve protlačí sítem rozměru ok 0,25 milimetru. Manitol a laktóza se smísí, anulují za přídavku roztoku želatiny, protlačí sítem rozměru ok 2 milimetry, suší se při teplotě 50 °C a opět otlačí sítem o rozměru ok 1,7 milimetru. Účinná složka, sacharin 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 mají zářez pro rozlomení na horní straně.

ř í k l a d 11

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      12

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
mikrokystalická 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 mikrokystalická 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      13

Roztok pro injekce nebo infuzní roztok o koncentrace 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

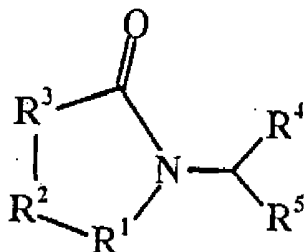
---

Účinná složka se rozpustí v 1000 mililitrech vody a zfiltruje se přes mikrofiltr nebo se suspenduje v 1000 mililitrech vody. 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 obecného vzorce :



ve kterém :

R<sup>1</sup> znamená skupiny -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CO- nebo -CO- ,

R<sup>2</sup> a R<sup>3</sup> společně znamenají :

(i) ethylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinou,

(ii) vinylenovou skupinu substituovanou dvěma substituenty, přičemž každý z těchto substituentů navzájem na sobě nezávisle je vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a fenylovou skupinu, nebo

(iii) dvojvaznou cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý z nich je navzájem na ostatních nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbóthoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu,



substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, norbornylovou skupinu, fenylovou skupinu a halogen,

$R^4$  znamená :

(i) nesubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 4 až 8 atomů uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

(ii) cykloalkylovou nebo bicykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je navzájem nezávisle na ostatních vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem, alkoxykupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, fenylovou skupinu a halogen,

(iii) fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je navzájem na ostatních nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, cykloalkylovou nebo bicykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, cykloalkoxykupinu nebo bicykloalkoxykupinu obsahující 3 až



10 atomů uhlíku, fenylovou skupinu a halogen,

(iv) heterocyklickou skupinu obsahující 4 až 10 atomů uhlíku obsahující jeden nebo více heteroatomů, přičemž každý z nich je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující dusík, kyslík nebo síru, která je nesubstituována nebo substituována jedním nebo více substituenty, kde každý z těchto substituentů navzájem nezávisle na ostatních je vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkokyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, fenylovou skupinu a halogen,

$R^5$  znamená skupiny  $-COX$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2COX$ , alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, arylovou skupinu, skupinu  $-CH_2OR$ ,  $-CH_2aryl$ , nebo  $-CH_2OH$ ,

kde X znamená skupinu  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $NHR$ , R nebo  $OR^6$ ,

kde R znamená nižší alkylovou skupinu, a

kde  $R^6$  znamená alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu.

2. Kompozice podle nároku 1, ve které  $R^2$  a  $R^3$  společně znamenají cyklohexenylovou skupinu.

3. Kompozice podle nároku 2, ve které cyklohexenylová skupina je substituovaná.

4. Kompozice podle nároku 1, ve které  $R^2$  a  $R^3$  společně znamenají cyklohexylovou skupinu.

5. Kompozice podle nároku 1, ve které  $R^2$  a  $R^3$  společně znamenají ethylenovou skupinu.

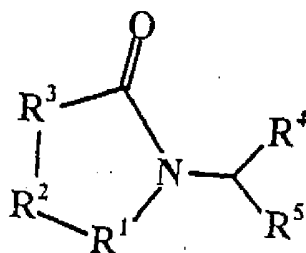
6. Kompozice podle nároku 1, ve které  $R^2$  a  $R^3$  společně znamenají vinylenovou skupinu.

7. Kompozice podle nároku 6, ve které  $R^2$  a  $R^3$  jsou každý substituován fenylovou skupinou.

8. Kompozice podle nároku 6, ve které  $R^2$  a  $R^3$  jsou každý substituován methylovou skupinou.

9. Kompozice podle nároku 1, ve které  $R^2$  a  $R^3$  společně znamenají cyklopentylovou skupinu.

10. Způsob snížení hladiny  $TNF\alpha$  u savců, vyznačující se tím, že se těmto savcům podává účinné množství sloučeniny obecného vzorce :



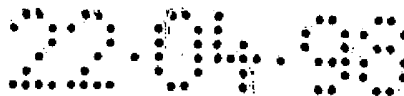
ve kterém :

$R^1$  znamená skupiny  $-CH_2-$  ,  $-CH_2CO-$  nebo  $-CO-$  ,

$R^2$  a  $R^3$  společně znamenají :

(i) ethylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 10 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinou,

(ii) vinylenovou skupinu substituovanou dvěma substituenty, přičemž každý z těchto substituentů navzájem



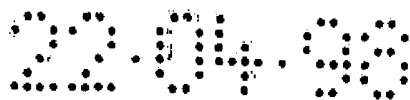
na sobě nezávisle je vybrán ze souboru zahrnujícího alkylové skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a fenylovou skupinu, nebo

(iii) dvojjaznou cykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý z nich je navzájem na ostatních nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, norbornylovou skupinu, fenylovou skupinu a halogen,

$R^4$  znamená :

(i) nesubstituovanou alkylovou skupinu obsahující 4 až 8 atomů uhlíku s přímým nebo rozvětveným řetězcem,

(ii) cykloalkylovou nebo bicykloalkylovou skupinu obsahující 5 až 10 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je navzájem nezávisle na ostatních vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, substituovanou aminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem řetězcem, alkoxyskupinu obsahující 1 až



10 atomů uhlíku, fenylovou skupinu a halogen,

(iii) fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je navzájem na ostatních nezávisle vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, 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, cykloalkylovou nebo bicykloalkylovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, cykloalkoxyskupinu nebo bicykloalkoxyskupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku, fenylovou skupinu a halogen,

(iv) heterocyklickou skupinu obsahující 4 až 10 atomů uhlíku obsahující jeden nebo více heteroatomů, přičemž každý z nich je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující dusík, kyslík nebo síru, která je nesubstituována nebo substituována jedním nebo více substituenty, kde každý z těchto substituentů navzájem nezávisle na ostatních je vybrán ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, 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, fenylovou skupinu a halogen,

$R^5$  znamená skupiny  $-COX$ ,  $-CN$ ,  $-CH_2COX$ , alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, arylovou skupinu, skupinu  $-CH_2OR$ ,  $-CH_2aryl$ , nebo  $-CH_2OH$ ,

kde X znamená skupinu  $NH_2$ ,  $OH$ ,  $NHR$ ,  $R$  nebo  $OR^6$ ,

kde R znamená nižší alkylovou skupinu, a  
kde R<sup>6</sup> znamená alkylovou skupinu nebo benzylovou  
skupinu.

11. Způsob inhibování retrovirových replikací  
aktivovaných TNF $\alpha$  u savců, vyznačující se tím, že zahrnuje  
podávání těmto savcům účinného množství sloučeniny podle  
nároku 1.

12. Způsob inhibování retrovirových replikací  
aktivovaných TNF $\alpha$  u savců, vyznačující se tím, že zahrnuje  
podávání těmto savcům účinného množství sloučeniny podle  
nároku 6.

13. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že  
obsahuje podíl sloučeniny podle nároku 1 účinný při  
jednotlivé dávce nebo vícenásobné dávce k inhibování TNF $\alpha$ .

14. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že  
obsahuje podíl sloučeniny podle nároku 6 účinný při  
jednotlivé dávce nebo vícenásobné dávce k inhibování TNF $\alpha$ .

15. Způsob inhibování fosfodiesterázy v savců,  
vyznačující se tím, že se těmto savcům podává účinné  
množství sloučeniny podle nároku 1.

16. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že  
obsahuje podíl sloučeniny podle nároku 1 účinný při  
jednotlivé dávce nebo vícenásobné dávce k inhibování  
fosfodiesterázy.

Zastupuje :

Dr. Miloš Všetečka