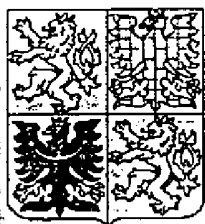


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 30.09.93
(32) 01.10.92, 23.12.92
(31) 92/9220715, 92/9226874
(33) GB, GB
(40) 15.02.95

(21) 1327-94

(13) A3

6(51)

A 61 K 31/115
A 61 K 31/365
A 61 K 31/41
A 61 K 31/12
A 61 K 31/37

(71) THE WELLCOME FOUNDATION LTD., Beckenham,
GB;

(72) Rhodes Richard John, Beckenham, GB;

(54) Imunopotenciační prostředek

(57) Toto řešení se týká použití skupiny sloučenin a jejich fyziologicky přijatelných solí, které tvoří Schiffovu bázi nebo hydrazou s karbonylovými skupinami nebo aminoskupinami povrchových T-buněk, s podmínkou vylučující sloučeninu cinnaldehyd k výrobě léčiva k potenciaci imunitní odezvy, výhodně k výrobě léčiva pro ošetřování a/nebo profylaxi virové infekce nebo rakoviny, popřípadě v kombinaci s jiným chemoterapeutickým a/nebo imunoterapeutickým prostředkem, účelně k nasálení nebo pulmonárnímu podání. Takové farmaceutické prostředky se také používají v profylaxi nebo při ošetřování nemocí, které vznikly z nádorů nebo infekcí.

11567 11

Imunopotenciační prostředek

PRIL.	PRŮBYSKOVÉHO VLASTNICTVÍ	ORAD	69 XI 97	00010	056912
					8.1.

Oblast techniky

Tento vynález se týká použití skupiny sloučenin jako imunopotenciátorů (potenciátorů imunity), prostředků obsahujících takové sloučeniny a způsobu jejich výroby, stejně jako kombinací takových sloučenin s protinádorovými nebo protiinfekčními léčivými látkami.

Dosavadní stav techniky

Hlavní ochranná funkce imunitního systému se vztahuje k resistenci k napadení patogeny včetně virů, ricketisií, mykoplasmy, bakterií, hub a parazitů všech typů. Zlepšení imunitní odezvy, zvláště pokud je snížena, zvyšuje resistenci k infekci nebo napadení libovolným z výše uvedených patogenů.

Druhou ochrannou funkcí imunitního systému je působit resistenci při naroubování cizí tkáně buď přirozené povahy nebo tkáně, která je v poměru fetálně mateřském, nebo nepřirozené tkáně, jako při transplantaci prováděné lékařem.

Předpokládá se, že další ochrannou funkcí imunitního systému je působit resistenci k vývoji maligních buněk, jako v případě rakoviny. Imunopotenciátory se používají při rakovině ke zvýšení rejekce tumorů a k inhibici recidivy tumorů, s následujícími jinými formami terapie.

Ještě jiná ochranná funkce zahrnuje uchování auto-nereaktivitu pozitivními tlumivými mechanizmy. U autoimunitních a příbuzných chorob, imunitní reaktivita, zaměřená na

a samodestruktivní.

Každá z ochranných funkcí imunitního systému se může modifikovat nespecifickou terapií imunopotenciátory samotnými nebo v kombinaci s jinými prostředky používanými ke zlepšení resistance nebo k usmrcení patogenů podílejících se na napadení. Kromě toho specifická resistance se může rozšířit při použití imunopotenciátorů společně s antigenem jako při vakcinování používajícím například viry, nádorové buňky a podobně. Toto použití může vyvolat buď specifickou imunitu nebo toleranci. Tolerance je příkladem použití antigenu v případě alergií nebo autoimunitních chorob. Použití imunopotenciátorů může být buď terapeutické nebo profylaktické, přičemž profylaktické použití se zvláště používá při stárnutí, kdy jsou častější infekce, autoimunitní poruchy a rakovina. Časový rozvrh a cesta podání jsou rozhodující při stanovení, zda výsledky mají pozitivní nebo negativní odezvu. Libovolný prostředek schopný rozšířit imunitní odezvu může působit inhibičně v závislosti na časovém rozvrhu a dávce a tak za určitých okolností imunopotenciátor se může používat jako imunosupresivní prostředek určený k použití při alergií, autoimunitní poruše a transplantaci.

Výrazem imunopotenciátor se míní prostředek, který je schopen obnovit potlačenou imunitní funkci nebo zvýšit normální imunitní funkci nebo způsobit obě. Avšak v důsledku určitých prvků imunitního systému imunopotenciátor může mít také imunosupresivní účinky.

Imunitní odezvy jsou dány dohromady T-lymfocyty, jejichž stereospecifické receptory jsou uváděny do pohybu antigenovými fragmenty, které jsou vázány k specializovaným molekulám (MHC) na povrchu buněk představujících antigen. Kromě specifické interakce mezi T-buněčným receptorem a komplexem antigen-MHC, T-buňky vyžadují kostimulátorové

signály, které jsou poskytovány buňkami představujícími antigen. Interakce mezi buňkami představujícími antigen a T-buňkami vyvolávají připojené adhezní molekuly, z nichž některé se vážají interakcí T-buněčného receptoru a komplexu antigen-MHC a jiné, které jsou oddělené od této interakce. Některé z těchto adhezních molekul poskytují kostimulátorové signály. Kromě toho studie prováděné in vitro podávají obraz o tom, že kovalentní chemické reakce mezi buněčnými povrchovými ligandy jsou podstatné při antigen-specifické aktivaci T-buněk (J. Rhodes, J. Immunol. 143, 1482 /1989/, X. M. Gao a J. Rhodes, J. Immunol. 144, 2883 /1990/ a X. M. Gao a J. Rhodes, J. Immunol. 144, 463 /1990/). Zde dochází ke vzniku karbonyl-aminové kondenzace (vzniku Schiffovy báze) mezi skupinami na APC a povrchem T-buněk.

Patentový spis WO 92/03 164 uvádí novou pomocnou látku NAGO, která působí enzymaticky zvýšením exprese Schiffovy báze tvořící ligandy. Patentový spis DE 35 08 875 se týká cinnaldehydu jako imunopotenciátoru u králíků infikovaných virem Herpes PSR. Patentový spis EP 54 924 se týká určitých sloučenin podle tohoto vynálezu, jejich syntézy a jejich vlastností jako "látek způsobujících posun do leva" na křivce kyslík-disociace. Všechny tyto literární odkazy zde uvedené jsou zahrnuty do stavu techniky.

Terapeutické cíle imunopotenciátorů jako léčivých látek zahrnují chronické virové infekce, jako je virová hepatitida a virus lidské imunitní nedostatečnosti. Rakovina je také cílem terapeutického působení. Přibývá důkazů které ukazují, že chronickým virovým infekcím a maligním nádorům se imunitní systém vyhýbá různými cestami. Tak ačkoli cytotoxické T-buňky a protilátky se produkují proti abnormálním buňkám (buď buňkám infikovaným virem nebo maligním buňkám), imunitní systém se pokouší zastavit patogenní proces. Může existovat obecný proces úniku, při kterém viry nebo nádory využívají

mechanismu, kterými se udržuje auto-neresponsivita. Auto-reaktivní T-buňky jsou eliminovány během fetálního vývoje vázáním T-buněčného receptoru (TCR) v nepřítomnosti kostimulačních signálů. Výsledkem je, že takové T-buňky jsou podrobeny programované buněčné smrti. Auto-reaktivní T-buňky na periférii se také udržují v neresponsivním stavu vázáním TCR v nepřítomnosti kostimulace, což se označuje zde výrazem anergie. Únik z imunitního systému může nastat při patogenních procesech, pokud se zruší kostimulátorové signály. Výsledkem je, že T-buňky odpovídající za choroby se stanou anergní nebo se podrobí programované buněčné smrti. To je ve zvýšené míře zřejmé později u AIDS. Schiffovy báze tvořící imunopotenciátory by byly účinné při prevenci tohoto únikového mechanismu, protože působí tím, že poskytují kostimulaci T-buňkám. Tímto způsobem Schiffovy báze tvořící imunopotenciátorové léčivé látky mohou výslovně korigovat poškození v imunitě, které dovoluje vytrvat virovým infekcím a růst určitým maligním tumorům.

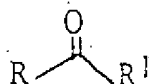
Podstata vynálezu

Nyní bylo nalezeno, že určité malé molekuly, které se podílejí na karbonyl-aminových kondenzačních reakcích, mohou s překvapením působit jako imunopotenciátory.

Tento vynález se týká použití sloučenin nebo jejich fyziologicky přijatelných solí, které tvoří Schiffovy báze nebo hydrazony s karbonylovými skupinami nebo aminoskupinami na povrchu T-buněk, s tím, že je vyloučena sloučenina cinnaldehyd, pro výrobu léčiva k potenciaci imunitní odezvy. Zde dále se sloučeniny nebo jejich fyziologicky přijatelné soli označují jako "sloučenina podle tohoto vynálezu" nebo "sloučeniny podle tohoto vynálezu".

Tento vynález se týká použití sloučeniny obecného

vzorci I



(I)

ve kterém

R představuje atom vodíku, methyl, který je popřípadě substituován fenylem nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a hydroxyskupinu,

R¹ znamená skupinu vzorce CH₂COR² nebo její tautomerní formu,

kde R² znamená methyl, který je popřípadě substituován skupinou vzorce CO(CH₂)_xCO₂H,

kde x znamená číslo 1 až 7, nebo

R¹ znamená skupinu vzorce A-Ph,

kde A představuje atom kyslíku, skupinu vzorce CH₂, CH(CH₃), CO nebo jednoduchou vazbu a

kde Ph znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, nebo

R je vázán k R¹ za vzniku devítičlenného nebo desetičlenného bicyklického kruhového systému, který je popřípadě substituován, a ve kterém je jedním kruhem benzen,

nebo její fyziologicky přijatelné soli.

Sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

A a Ph mají významy uvedené výše a

R^3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{R}^4$,

kde R^4 znamená hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo její fyziologicky přijatelná sůl, tvoří výhodnou podskupinu sloučenin, které spadají pod obecný vzorec I.

Další výhodnou podskupinu sloučenin, které spadají pod obecný vzorec I, představují sloučeniny obecného vzorce III



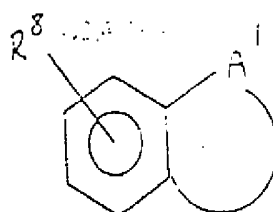
ve kterém

R^7 znamená skupinu vzorce CH_2COR^2 ,

kde R^2 má význam uvedený výše,

a její fyziologicky přijatelné soli.

Další výhodnou podskupinou sloučenin v rozsahu obecného vzorce I je bicyklický kruhový systém obecného vzorce IV



(IV)

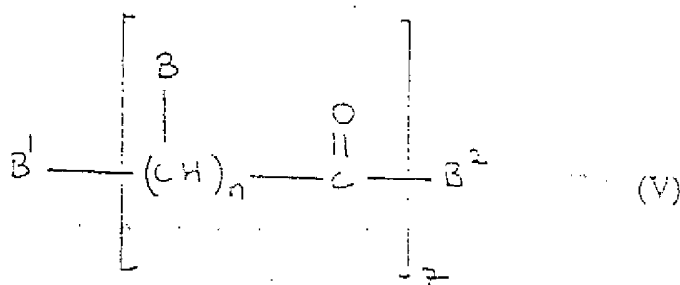
ve kterém

R^8 znamená hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu,

A^1 znamená atom kyslíku nebo skupinu vzorce CO nebo CH_2 a

představuje alkylenovou skupinu se 2 nebo 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou.

Tento vynález se zvláště týká použití sloučeniny obecného vzorce V



(V)

ve kterém

z znamená číslo nula nebo 1,

n znamená číslo nula nebo 1,

B představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

- B^1 znamená atom vodíku nebo popřípadě substituovanou fenylovou skupinu a
- B^2 znamená atom vodíku, methylovou skupinu, která je popřípadě substituována skupinou vzorce $CO(CH_2)_xCOOH$,

kde x znamená číslo od 1 do 7,

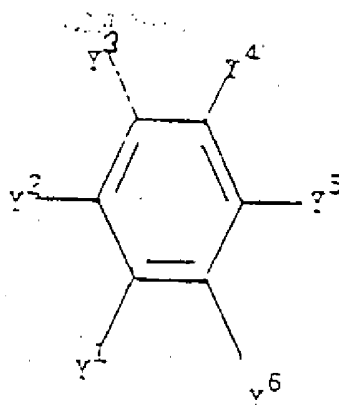
nebo tento substituent může být vázán přes atom kyslíku nebo zbytek uhlíkového řetězce, popřípadě obsahujícího atom kyslíku, k substituentu B^1 , když B^1 znamená fenyl, za vzniku popřípadě substituovaného bicyklického kruhového systému obsahujícího od 8 do 10 atomů, z nichž jedním může být atom kyslíku a zbývající atomy jsou atomy uhlíku,

příčemž pokud z znamená nulu, B^1 nemůže být atom vodíku a B^2 musí být atom vodíku,

nebo její fyziologicky přijatelné soli pro výrobu léčiva k potenciaci imunitní odezvy.

Pokud B^1 je popřípadě substituovaný fenyl, výhodné substituenty jsou definovány jako Y^1 , Y^2 , Y^3 , Y^4 , Y^5 a Y^6 , jak jsou vymezeny dále pod obecným vzorcem VI.

Výhodnou skupinou sloučenin obecného vzorce I jsou sloučeniny představované obecným vzorcem VI



(VI)

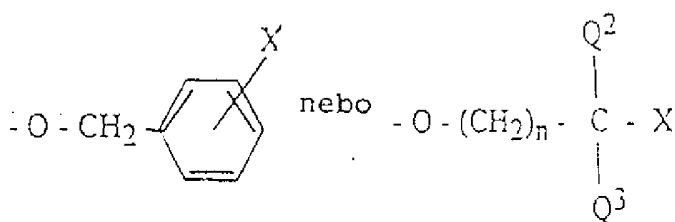
ve kterém

Y^1 je zvolen z atomu vodíku, hydroxyskupiny, alkylamino-
skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkanoylamino-
skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku ve své alkylové části,

Y^2 , Y^3 a Y^4 jsou zvoleny nezávisle na sobě z atomu vodíku,
atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy
uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
halogenalkylové skupiny, hydroxyskupiny a benzyloxy-
skupiny a

Y^5 představuje hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce Q^1 ,

kde Q^1 znamená buď skupinu vzorce



kde Q^2 a Q^3 jsou zvoleny nezávisle na sobě z atomu
vodíku a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

X je vybrán z kyanoskupiny, karboxyskupiny nebo
funkcionalizovaného derivátu karboxylové kyseliny,

5-tetrazolyly a alkylsulfonylkarbamoylu s 1 až 6 atomy uhlíku ve své alkylové části a

n znamená číslo od nuly do 6,

y^6 znamená skupinu vzorce $-(C_pH_{2p})CHO$,

kde p představuje číslo od nuly do 5,

příčemž pokud p znamená číslo větší než 1, formyl (skupina vzorce $-CHO$) ve skupině vzorce y^6 může být na libovolném atomu uhlíku a alkylen (skupina vzorce C_pH_{2p}) může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, nebo

y^6 znamená skupinu vzorce $(CH_2CO)_q-X^1$ nebo $(COCH_2)_q-X^1$,

kde q představuje číslo do 1 do 3 a

X^1 znamená methoxyfenyl nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo jejich fyziologicky přijatelné soli.

Výhodnou podskupinu sloučenin spadajících pod obecný vzorec VI tvoří sloučeniny, kde X je zvolen z kyanoskupiny, 5-tetrazolyly, alkylsulfonylkarbamoylu s 1 až 6 atomy uhlíku ve své alkylové části a skupiny $-COY$, kde Y znamená skupinu vzorce $-OR^9$, kde R^9 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzyl, nebo Y znamená skupinu vzorce $-NR^{10}R^{11}$, kde R^{10} a R^{11} jsou nezávisle na sobě zvoleny z atomu vodíku nebo alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku.

Sloučeniny spadající pod obecný vzorec VI, ve kterém X představuje derivát karboxylové kyseliny zahrnují:

farmaceuticky přijatelné estery, včetně esterů odvozených od alifatických a aromatických uhlovodíků, jako jsou alkylestery a aralkylestery, ve kterých alkylová část obsahuje 1 až 12 atomů uhlíku, výhodně od 1 do 4 atomů uhlíku (zvláště methyl, ethyl, isopropyl a terc.-butyl) a kde aralkylovou skupinou je například benzyl, a estery aminokyselin (například L-valyl nebo L-isooleucyl) a

farmaceuticky přijatelné amidy, včetně nesubstituovaných amidů, N-substituovaných amidů a N,N-disubstituovaných amidů (zahrnujících cyklické a heterocyklické amidy), ve kterých substituentovou skupinu nebo skupiny tvoří například zbytky alifatických uhlovodíků, jako je alkylová skupina, zvláště alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methyl, ethyl, isopropyl a terc.-butyl.

Sloučeniny obecného vzorce VI, ve kterém Y^1 znamená alkylaminoskupinu, mohou tvořit adiční soli s kyselinami, přičemž v takových solích je totožnost kyseliny méně důležitá. V lékařství se však používají kyseliny fyziologicky přijatelné pro příjemce. Takové kyseliny jsou dobře známe v oboru a jde například o kyselinu chlorovodíkovou nebo kyselinu octovou.

Může se uvést, že se jako podskupina sloučenin, které spadají pod obecný vzorec V, používají sloučeniny, kde B^1 a B^2 tvoří bicyklický kruhový systém, přičemž bicyklický kruhový systém je zvolen z kumarinu, tetralonu, benzofuranonu nebo naftochinonu, které jsou substituovány až čtyřmi substituenty, zvolenými z atomu vodíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxy skupiny nebo zbytku fenolu, společně s jejich fyziologicky přijatelnými solemi.

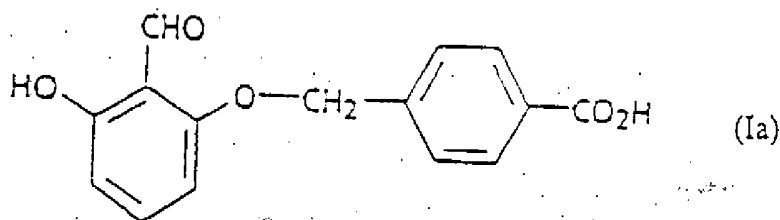
Sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují

sloučeniny jmenované v tabulce 2 a dále

5-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)pentanamid,
N,N-diethyl-[5-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)pentanamid],
N-isopropyl-[5-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)pentanamid],
ethyl-[5-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)pentanoát],
5-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)pentanonitril,
kyselinu ($\pm$)-5-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)-2-methylpentano-
vou, společně s jejími solemi,
kyselinu 5-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)-2,2-dimethylpentano-
vou, společně s jejími solemi,
methyl-[3-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)methylbenzoát],
kyselinu 3-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)methylbenzoovou,
společně s jejími solemi,
benzyl-[5-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)pentanoát],
5-[4-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)-N-butyl]tetrazol,
společně s jeho solemi,
kyselinu 7-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)heptanovou,
společně s jejími solemi,
kyselinu 5-(2-formyl-3-hydroxy-4-n-propoxyfenoxy)pentanovou,
společně jejími solemi,
kyselinu 5-(4,6-dichlor-2-formyl-3-hydroxyfenoxy)pentanovou,
společně jejími solemi,
5-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)-N-methylsulfonylpentanamid,
ethyl-[4-(2-formyl-3-hydroxyfenoxymethyl)benzoát],
kyselinu 5-(4-chlor-2-formyl-3-hydroxyfenoxy)pentanovou,
společně jejími solemi,
kyselinu 5-(3-acetylamino-2-formylfenoxy)pentanovou,
společně jejími solemi,
aminoguanidin,
kyselinu 4-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)butanovou,
společně jejími solemi,
kyselinu 6-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)hexanovou,
společně jejími solemi,

ethyl-[4-(3-acetylamino-2-formylfenoxymethyl)benzoát],
kyselinu 4-(3-acetylamino-2-formylfenoxymethyl)benzoovou,
společně jejími solemi,
kyselinu 2-(2-formyl-3-hydroxyfenoxymethyl)benzoovou,
společně jejími solemi,
5-[4-(2-formyl-3-hydroxyfenoxymethyl)fenyl]tetrazol,
společně s jeho solemi,
kyselinu 5-(2-formyl-3-hydroxy-4-methoxyfenoxy)pentanovou,
společně jejími solemi,
3-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy)propionitril.

Zvláště výhodná je sloučenina vzorce Ia



chemického označení kyselina 4-(2-formyl-3-hydroxyfenoxy-methyl)benzoová, společně se svými solemi. Sloučenina obecného vzorce Ia je uvedena v evropském patentu č. 0 054 972 B.

Proto sloučeniny podle tohoto vynálezu a jejich fyziologicky přijatelné soli se mohou používat pro ošetřování chorob, u kterých se projevuje defekt v imunitním systému a/nebo neúčinnost obranného mechanismu pacienta, nebo ke zvýšení aktivity imunitního systému nad normální úroveň.

Podle jiného znaku tohoto vynálezu se sloučeniny obecného vzorce Ia a jejich fyziologicky přijatelné soli mohou používat pro ošetřování chorob, u kterých se projevuje defekt v imunitním systému a/nebo neúčinnost obranného mechanismu pacienta, nebo ke zvýšení aktivity imunitního systému nad normální úroveň.

Znakem vynálezu je, že se sloučeniny podle tohoto vynálezu a jejich fyziologicky přijatelné soli mohou používat v prostředcích určených k ošetřování nebo profylaxi savcům trpícím nedostatečností imunity samotné nebo v kombinaci s jinými terapeutickými prostředky, například s jinými protivirovými prostředky nebo s jinými prostředky působícími proti rakovině.

Potenciací imunitní odezvy se rozumí obnovení potlačené imunitní funkce a zvýšení normální imunitní funkce nebo obě tyto funkce. Imunitní funkce je definována jako vývoj a exprese humorální (protilátkou zprostředkované) imunity, celulární (zprostředkované T-buňkami) imunity nebo resistance zprostředkované makrofágy a granulocyty.

V popise tohoto vynálezu se výraz "pacient trpící imunitní nedostatečností" neboli "imunodeficientní pacient" používá k popisu pacientů s nedostatečným nebo defektním imunitním systémem. Pacient trpící imunitní nedostatečností se může charakterizovat pomocí zkoušky proliferace T-lymfocytů. Za použití této zkoušky jsou pacienti trpící imunitní nedostatečností charakterizováni sníženou schopností T-buněk odpovědět na stimulaci mitogenů a antigenů. Příkladem takových mitogenů a antigenů používaných při této zkoušce je fytohemagglutinin (PHA) a toxoid tetanu.

Adler a kol. v Cancer 45, 2062 - 2063 /1980/ hodnotí imunitní funkci u pacientů trpících rakovinou prsu pomocí zkoušky proliferace T-lymfocytu za použití fytohemagglutininu. Kvantitativní stanovení odezvy lymfocytů na fytohemagglutinin je založeno na indexu stimulace (SI). Ve výše uvedené publikaci se hodnota SI pod 14 pokládá za projev imunitní nedostatečnosti. Proto také v tomto patentu se předpokládá, že pacienti trpící rakovinou při odezvě na fytohemagglutinin,

kteří mají hodnotu SI pod 14 mají nedostatečnou imunitu.

Předpokládá se, že imunodeficiencie a imunosuprese nastává u řady klinických stavů, kde je poranění v signalizaci lymfocytům, zvláště T-buňkám, které dávají dohromady imunitní odezvu. T-buňky vyžadují dva signály za účelem iniciace účinné imunitní odezvy a to jsou:

i) obsazení specifického T-buněčného receptoru pro antigen a

ii) stimulace prostřednictvím kostimulačních receptorů.

V nepřítomnosti signálu ii), nejen selhává odpověď T-buněk, ale tyto buňky mohou být také chronicky paralyzované nebo anergní. Přetrvávající virové a bakteriální infekce a neoplastická onemocnění mohou také vést k produkci T-buněčné hyporeponsivity tím, že nastává interference různými cestami při dodání druhých signálů a tímto způsobem se vyhne imunitní odezvě. Ukazuje se, že sloučeniny obecného vzorce I způsobují náhradu nebo jinak kompenzují nedostatečné kostimulační signály k T-buňkám.

Jsou různé okolnosti, při kterých imunitní systém může být defektní nebo nedostatečný a tak například imunitní systém je obecně nezralý neboli nedozrálý (u novorozenců). Může být také výsledkem potlačení určitými léčivými látkami, které mohou nastat například jako vedlejší účinek při chemoterapii rakoviny. Neuspořádaný růst jednoho nebo většího počtu podstatných částí imunitního systému, například jako u určitých forem rakoviny, může mít také za výsledek imunitní nedostatečnost. Imunitní nedostatečnost může být dále způsobena virovými infekcemi včetně působení viru lidské imunitní nedostatečnosti (HIV).

"Účinné množství" znamená množství sloučeniny podle tohoto vynálezu, které obnoví imunitní funkci na takřka normální úroveň nebo zvýší imunitní funkci nad normální úroveň za účelem potlačení nebo snížení infekce.

Způsob ošetřování pacientů trpících imunitní nedostatečností spočívá v tom, že se podává savci (včetně člověka) účinné množství sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo její fyziologicky přijatelné soli.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo jejich fyziologicky přijatelné soli je možné používat pro ošetřování a/nebo profylaxi akutních nebo chronických virových infekcí.

Příklady akutních virových infekcí, pro které se může použít imunopotenciační terapie sloučeninou podle tohoto vynálezu nebo její fyziologicky přijatelnou solí, výhodně společně s protivirovým prostředkem, jsou:

herpes virus, chřipkový virus, virus para-chřipky, adenoviry, coxsakie virus, picorna virus, rotavirus, epidemická hepatitida, virus příušnic, virus zarděnek, virus spalniček, virus planých neštovic, respirační syncytiální virus, virus papilomu a enterovirusy, arenavirus, rinoviry, poliovirus, virus Newcastle'ské choroby, virus vztekliny a arboviry.

Příklady chronických virových infekcí, proti kterým se může použít imunopotenciační terapie sloučeninou podle tohoto vynálezu nebo její fyziologicky přijatelnou solí zahrnují infekční vir způsobující trvalé opary, virová infekce Epstein-Barr, trvalá infekce zarděnek, papovirová infekce, virová infekční hepatitida a virová infekce lidské imunitní nedostatečnosti.

Sloučeniny, na které je tento vynález zaměřen, a jejich fyziologicky přijatelné soli, jsou použitelné k ošetřování virové hepatitidy ve všech jejich formách. Až dosud bylo rozpoznáno pět typů hepatitidy, A, B, C, D a E.

Z virů DNA, viry skupiny herpes jsou zdrojem nejběžnějších virových chorob u člověka. Skupina zahrnuje viry herpes simplex typů 1 a 2 (HSV), virus varicella zoster (VZV), cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barrův virus (EBV), herpes virus typu 6 člověka (HHV-6) a herpes virus typu 7 člověka. HSV 1 a HSV 2 patří u člověka k nejobvyklejším původcům infekce. Většina z těchto virů je schopna setrvávat v hostitelových neurálních buněk a jedinou infikovaní jedinci jsou tak v riziku recidivy klinických příznaků infekce, co může způsobovat jak fyzickou, tak psychologickou úzkost.

HSV infekce je často charakterizována vnějším a vysilujícím poraněním kůže, úst a/nebo genitálií. Primární infekce mohou být subklinické, i když mají sklon být vážnější než infekce u jedinců již vystavených dříve viru. Oční infekce způsobené HSV mohou vést ke keratitidě nebo zákalům, které jsou nebezpečné pro zrak pacienta. Infekce u novorozenců, u pacientů s imunitní nedostatečností včetně AIDS nebo pronikáním infekce do centrálního nervového systému se může projevit jako smrtelná.

Přenos viru nastává přímým fyzickým stykem mezi

hostitelem a příjemcem. Živelnost HSV infekce je proto pokládána za velmi významný sociální problém, zvláště když až dosud není dostupná účinná vakcína.

Varicellla zoster (VZV) je herpes virus, který je příčinou planých neštovic a pásového oparu. Plané neštovice jsou prvotním onemocněním způsobeným u hostitele bez imunity, přičemž u malých dětí jde obvykle o středně obtížné onemocnění charakterizované vesikulární vyrážkou a horečkou. Pásový opar neboli herpes zoster je recidivující formou choroby, která postihuje dospělé, kteří dříve byli infikováni virem varicella zoster. Klinické projevy pásového oparu jsou charakterizovány neurální a kožní vesikulární vyrážkou, která může mít jednostranné nebo dermatomální rozložení. Šíření zánětu může vést k paralýze nebo ke křečím. Bezvědomí se může vyskytnout pokud pacienta postihne meningitida. U pacientů s imunitní nedostatečností se může rozšířit VZV, co je příčinou vážných nebo rovněž fatálních onemocnění. VZV se vážně týká pacientů, kteří obdrželi imunosupresivní léčivou látku z důvodů transplantace nebo pro ošetření maligní neoplasie a je závažnou komplikací u pacientů trpících AIDS, v důsledku jejich narušeného imunitního systému.

Obecně u jiných herpes virů, infekce CMV vede ke spojení viru a hostitele po celou délku života a hostitel po primární infekci virem může tento vir šířit po řadu let. Vrozená infekce, která následuje po infekci matky během těhotenství, může způsobit klinické projevy, stejně jako vyvolat smrt nebo vážné choroby (mikrocefalii, hepatosplenomegalii, žloutenku, mentální retardaci), retinitidu vedoucí ke slepotě nebo méně závažným formám, poškození růstu a citlivost k hrudním a ušním infekcím. CMV infekce u pacientů, kteří trpí imunitní nedostatečností, například v důsledku zhoubného bujení, ošetření imunosupresivními léčivými látkami s následující transplantací nebo infekcí

virem lidské imunitní nedostatečnosti může vést k retinitidě, pneumonitidě, chorobám gastrointestinálního traktu a neurologickým chorobám. CMV infekce u pacientů trpících AIDS je převládající příčinou úmrtí, v případě 50 až 80 % dospělé populace, v případě latentní formy a může se reaktivovat u pacientů trpících imunitní nedostatečností.

Epstein-Barrův virus (EBV) způsobuje infekční mononukleózu a leukoplakii vlasů a je také pokládán za příčinného původce rakoviny člověka, jako při nasofaryngeální rakovině, imunoblastickém lymfomu a Burkittově lymfomu.

HBV je patogenní virus, který má celosvětovou mimořádnou důležitost. Vir je etiologicky spojen s primárním hepatocelulárním karcinomem a předpokládá se, že je příčinou 80 % rakoviny jater na světě. Ve Spojených státech je každoročně hospitalizováno více než 10 000 lidí na choroby způsobené HBV a průměrně 250 úmrtí je způsobeno průdkým průběhem choroby. Odhaduje se, že ve Spojených státech je průběžně 500 000 až 1 000 000 infikovaných nosičů. Chronicky aktivní hepatitida se vyvine u více než 25 % nosičů a často postupuje k cirhoze. Klinické účinky infekce způsobené HBV jsou v rozmezí od bolesti hlavy, horečky, pocitu neklidu, nausei, zvracení, anorexie do abdominálních bolestí. Replikace viru se obvykle sleduje podle imunitní odezvy, v průběhu posledních týdnů nebo měsíců u člověka, ale infekce může být vážnější a může vést k trvalému chronickému onemocnění jater, jak naznačeno výše.

Z RNA virů se jedné skupině přičítá zvláštní důležitost a to retrovirům. Retroviry tvoří podskupinu RNA virů, které za účelem replikace musí nejprve "reversně transkribovat" RNA ze svého genomu do DNA ("transkripce" obvykle popisuje syntézu RNA z DNA). Když jsou ve formě DNA, virový genom se může včlenit do hostitelova buněčného genomu,

co dovoluje výhodně využít hostitelovy transkripce/translace buněk za účelem replikace. Jednou včleněná DNA viru je skutečně nerozeznatelná od hostitelovy DNA a v tomto stavu vir může překonat dobu života buňky.

V případě potlačení imunity vyplývající z HIV infekce, profylaxe se může vyžadovat u pacientů s diagnózou seropositivní na HIV, to znamená u pacientů, kteří mají protilátky k HIV a u pacientů, kteří trpí PGHL (pozitivně generalizovanou lymfadenopatií) nebo ARC (komplexem příbuzným AIDS), stejně jako u pacientů trpících AIDS nebo u pacientů trpících imunitní chorobou podobnou AIDS, kde infekce HIV se nedá stanovit a u těch, kteří také vyžadují obnovu imunity prostředky, které nejsou specifické pro kterýkoli zvláštní virus.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou používat samotné nebo v kombinaci s jinými terapeutickými prostředky pro výrobu farmaceutického prostředku určeného k ošetřování infekcí nebo stavů uvedených výše. Kombinační terapie zahrnuje podávání alespoň jedné sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo jejího fyziologicky funkčního derivátu a alespoň jedné jiné farmaceuticky účinné složky. Účinná složky nebo účinné složky a farmakologicky aktivní prostředky se mohou podávat dohromady nebo odděleně a pokud se podávají odděleně, mohou se používat současně nebo postupně, v libovolném pořadí. Množství účinné složky nebo účinných složek a farmakologicky aktivního prostředku nebo prostředků a jejich vzájemné časové rozvržení se volí za účelem dosažení požadovaného kombinačního terapeutického účinku. Kombinační terapie výhodně zahrnuje podávání jedné sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo jejího fyziologicky funkčního derivátu a jednoho z prostředků uvedených dále.

Příklady dalších terapeutických prostředků zahrnují

prostředky, které jsou účinné pro ošetřování HIV infekcí a příbuzných stavů; jako je 3'-azido-3'-deoxythymidin (zidovudin), jiné 2',3'-dideoxynukleosidy jako je 2',3'-dideoxycytidin, 2',3'-dideoxyadenosin a 2',3'-dideoxyinosin, karbovir, acyklické nukleosidy (například acyklovir), 2',3'-didehydrothimidin, proteázové inhibitory jako je N-terc.-butyl-dechydro-2-[2(R)-hydroxy-4-fenyl-3(S)-/(N-2-chinolylylkarbonyl)-L-asparginyl/butyl]-(4aS,8aS)-isochinolin-3(S)-karboxamid (Ro 31-8959), oxathiolanové nukleosidové analogy jako je cis-1-/2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl/cytosin nebo cis-1-/2-(hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl/-5-fluorcytosin, 3'-deoxy-3'-fluorthymidin, 2',3'-dideoxy-5-ethinyl-3'-fluoruridin, 5-chlor-2',3'-dideoxy-3'-fluoruridin, ribavirin, 9-/4-hydroxy-2-(hydroxymethyl)but-1-yl/guanin (H2G), TAT-inhibitory, jako je 7-chlor-5-(pyrryl)-3H-1,4-benzodiazepin-2(H)-on (Ro5-3335) nebo 7-chlor-1,3-dihydro-5-(1H-pyrrol-2-yl))-3H-1,4-benzodiazepin-2-amin (Ro24-7429), interferony, jako je α -interferon, inhibitory renální exkrece jako je probenecid, inhibitory nukleosidového transportu, jako je dipyridamol, pentoxifylin, N-acetylcystein, procystein, α -trichosanthin, kyselina fosfonomravenčí, stejně jako imunodulátory, jako je interleukin II, granulocytové makrofágové kolonie stimulující faktory, erythropoetin, rozpustný CD₄ a jejich deriváty získané genovým inženýrstvím. Příklady takových dalších terapeutických prostředků, které jsou účinné při ošetřování HBV infekcí zahrnují karbovir, oxathiolanové nukleosidové analogy, jako je cis-1-(2-hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl)cytosin nebo cis-1-(2-hydroxymethyl)-1,3-oxathiolan-5-yl-5-fluorcytosin, 2',3'-dideoxy-5-ethinyl-3'-fluoruridin, 5-chlor-2',3'-dideoxy-3'-fluoruridin, 1-(β -D-arabinofuranosyl)-5-propinyluracil, acyklovir a interferony, jako je α -interferon.

Je zmíněno (W. T. Hughes, Treatment and Prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia, Parasitology Today 3(11),

332-335 /1987/), že alespoň 60 % pacientů se syndromem získaného selhání imunity (AIDS) trpí Pneumocystis carinii pneumonia.

Bez ošetření je Pneumocystis carinii pneumonia takřka vždy smrtelná pro pacienta se sníženou imunitou. Velmi široce používaná ošetření tohoto stavu využívají trimethoprim-sulfamethoxazol (contrimoxazol) a pantamidin. Avšak u obou těchto ošetření se uvádí účinnost pouze okolo 50 až 70 % u pacientů trpících AIDS a dochází k mnohem vyšší nepříznivé reakci (přibližně 50 %) než se obvykle uvádí (C. B. Wofsy, Antimicrobial Agents Annual 1, 377 - 400 /1986/). Tak je zapotřebí nový prostředek, zvláště k profylaxi Pneumocystis carinii pneumonia.

Jiný znak tohoto vynálezu se týká použití sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo její fyziologicky přijatelné soli k výrobě léčiva pro ošetřování a/nebo profylaxi Pneumocystis carinii pneumonia u savců (včetně člověka).

Ještě jiný znak tohoto vynálezu se týká použití sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo její fyziologicky přijatelné soli k výrobě farmaceutického prostředku pro ošetřování stavů vyplývajících z relativní T-buněčné nedostatečnosti, jako je DiGeorgeův syndrom, houbové infekce, infekce vyvolané mykoplasma, tuberkulóza, lepra a systematická lupus erythematoses.

Další znak tohoto vynálezu se týká použití sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo její fyziologicky přijatelné soli k výrobě léčiva pro ošetřování a/nebo profylaxi rakoviny u savců (včetně člověka).

Jiný znak tohoto vynálezu se týká použití sloučeniny sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo její fyziologicky

přijatelné soli k výrobě léčiva pro ošetřování a/nebo profylaxi rakoviny jinak než radioterapií.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo její fyziologicky přijatelné soli se mohou používat pro výrobu farmaceutického prostředku určeného pro ošetřování a profylaxi rakoviny, v denní dávce podstatně nižší a po delší časové trvání než s dávkami, které byly dříve uvedeny v patentovém spisu EP 54 924. Trvání dávkování pro ošetření a profylaxi rakoviny za použití sloučeniny podle tohoto vynálezu je delší než by bylo vyžadováno pro radiosensitivaci nebo jiné formy oxidace nádoru.

Příklady forem rakoviny, které jsou zvláště vhodné pro ošetřování sloučeninou podle tohoto vynálezu zahrnují melanom, cervikální rakovinu, rakovinu prsu, rakovinu tračníku, rakovinu hlavy a krku, žaludeční rakovinu, rakovinu ledvin, laryngeální rakovinu, rektální rakovinu a ne-Hodgkinsův lymfom. Rakoviny u kterých nastává exprese nádorových specifických antigenů nebo antigenů se vzácnou expresí nebo expresí při velmi nízké hustotě normálních buněk, jsou podobně terapeutickými cíly. Rakoviny, které obsahují nádorové specifické cytotoxické T-buňky, které jsou anergní nebo jinak neúčinné, jsou podobně cílem terapeutického působení. Chirurgické výjimutí nádorů, kde je vysoké riziko recidivy, jsou také vhodné pro terapii sloučeninou podle tohoto vynálezu. Též pacienti s časným stupněm rakoviny s minimální chorobou nebo chorobou lokalizovanou, jsou vhodné k terapeutickému ošetření.

Předpokládá se, že sloučeniny podle tohoto vynálezu tak poskytují kostimulační signál pro klonované (částečně) aktivované T-buňky in vitro, čímž se maximálně aktivují T-buňky.

Další znak tohoto vynálezu skýtá použití, jako vakcinový adjuvans, sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo její fyziologicky přijatelné soli. Vakcina se může proto

přípravit zpracováním antigenové komponenty se sloučeninou podle tohoto vynálezu.

Využitelnost

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou podávat člověku jako příjemci cestou zvolenou z orální, parenterální (včetně subkutánní, intradermální, intramuskulární a intravenózní), rektální a inhalační cesty. Velikost účinné dávky sloučeniny bude závislá na řadě okolností včetně identity příjemce, typu zahrnuté imunopotenciace, obtížnosti stavu určeného k ošetřování a cestě podání a bude nakonec určena na základě úvahy ošetřujícím lékařem.

Pro svrchu uvedené stavy, taková účinná dávka bude obecně v rozmezí od 0,5 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti člověka jako příjemce za den, výhodně v rozmezí od 0,1 do 20 mg/kg tělesné hmotnosti za den a zvláště výhodně v rozmezí od 1 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti za den, přičemž optimální dávka činí 3 mg/kg tělesné hmotnosti za den. Výše uvedené dávky jsou uvedeny pro použití při ošetřování člověka.

Požadovaná dávka může být přítomna jako dvě až čtyři dílčí dávky, které se podávají v příslušných intervalech během dne. Tak se používají tři dílčí dávky, z nichž každá je obecně v rozmezí od 0,3 do 33 mg, výhodně od 0,16 do 166 mg a obzvláště výhodně od 0,3 do 6,6 mg (kyseliny) na kilogram tělesné hmotnosti, s optimem 1,0 mg (kyseliny) na kilogram tělesné hmotnosti. Denní dávka pro člověka o hmotnosti 50 kg tak bude obecně v rozmezí od 5 mg do 5 g (kyseliny), výhodně v rozmezí od 25 mg do 2,5 g (kyseliny) a nejvýhodněji v rozmezí od 50 mg do 1 g (kyseliny). Optimální dávka pro člověka za den je 150 mg (kyseliny). Požadovaná dávka je výhodně předkládána jako denní dávka během časového období alespoň 5 dnů, výhodněji během časového období alespoň 28

dnů.

I když je možné sloučeniny podle tohoto vynálezu podávat jako surové chemikálie, je výhodné je předkládat ve farmaceutickém prostředku. Prostředky podle tohoto vynálezu obsahují sloučeninu podle tohoto vynálezu, jak je vymezena výše, dohromady s nejméně jedním přijatelným nosičem (nosnou látkou) a popřípadě jinými terapeutickými přísadami. Nosič nebo nosiče musí být "přijatelné" ve smyslu snášenlivé s jinými složkami prostředku a nesmí mít zhoubný vliv na příjemce.

Prostředky podle tohoto vynálezu zahrnují prostředky vhodné k orálnímu, parenterálnímu (včetně subkutánního, intradermálního, intramuskulárního a intravenózního) a rektálnímu podání, i když nejvhodnější cesta může záviset například na stavu příjemce. Prostředky mohou být obvykle přítomny v dávkové jednotce a mohou se připravovat způsoby dobře známými v oboru farmacie. Všechny způsoby zahrnují stupeň uvedení sloučeniny podle tohoto vynálezu (účinné složky) do styku s nosičem, který sestává z alespoň jedné vedlejší složky. Obecně se prostředky připravují rovnoměrným a důkladným uvedením účinné složky do styku s kapalnými nosiči nebo jemně rozmělněnými tuhými nosiči nebo oběma druhy těchto nosičů a pokud je zapotřebí, tvarováním produktu na požadovaný prostředek.

Prostředky podle tohoto vynálezu vhodné k orálnímu podávání se mohou předkládat jako oddělené jednotky, jako jsou kapsle, kašety nebo tablety, z nichž každá obsahuje předem stanovené množství účinné látky, jako prášku nebo granulí, jako roztok nebo suspenze ve vodné kapalině nebo nevodné kapalině, nebo jako kapalná emulze olej ve vodě nebo kapalná emulze voda v oleji. Účinná složka může být přítomna také jako sousto, lekvar nebo pasta.

Tablety se mohou zhotovovat lisováním nebo odléváním, popřípadě s jedním nebo větším počtem vedlejších složek. Lisované tablety se mohou zhotovovat lisováním ve vhodném přístroji, přičemž účinná složka ve volně tekoucí formě, jako prášek nebo granule, se popřípadě smíchá s pojivem, kluznou látkou, inertním ředidlem, mazadlem, povrchově aktivní látkou nebo dispergačním činidlem. Odlévané tablety se mohou zhotovovat odléváním ve vhodném přístroji, ze směsi práškové sloučeniny zvlhčené inertním kapalným ředidlem. Tablety se mohou popřípadě povlékat nebo opatřit zářezem a mohou se připravovat tak, že poskytují pomalu nebo řízeně uvolňovanou účinnou složku.

Prostředky pro parenterální podání zahrnují vodné a nevodné sterilní injekční roztoky, které mohou obsahovat antioxidační prostředky, pufry, bakteriostaticky působící látky a látky rozpuštěné v roztoku, které skýtají prostředek isotonický s krví zamýšleného příjemce, a vodné a nevodné sterilní suspenze, které mohou obsahovat suspenzační činidlo a zahušťovací prostředek. Prostředky mohou být přítomny v zásobníku s jednotkovou dávkou nebo s větším počtem dávek, například v neprodyšně uzavřených ampulích a lékovkách, a mohou se skladovat ve vymraženém (lyofilizovaném) stavu, kdy se vyžaduje pouze přidavek sterilního kapalného nosiče, například vody pro injekce, bezprostředně před použitím. Injekční roztoky a suspenze pro okamžité použití se mohou připravovat ze sterilních prášků, granulí a tablet druhů, které jsou popsány výše.

Prostředky pro rektální podání mohou být přítomny ve formě čípků se použitým nosičem, jako je kakaové máslo.

Evropský patent EP 54 924 neobsahuje žádnou zmínku o podávání sloučeniny vzorce Ia nasální nebo pulmonární

cestou ani žádný náznak toho, že pokud by se tato sloučenina podávala takovým způsobem, byla účinná při ošetřování stavů zde uvedených. Popisná část tohoto patentu neobsahuje popis některého prostředku vhodného pro podávání nasální nebo pulmonární cestou.

Prostředky vhodné k podání pulmonární cestou přes bukalní dutinu se předkládají jako částice obsahující účinnou látku, která má účelně průměr v rozmezí od 0,5 do 7 μm , a uvolňují se v bronchiálním stromu příjemce.

Jeden z možných prostředků tohoto druhu má formu jemně rozmělněného prášku, který může být obvykle přítomen buď v propichovací kapsli, účelně například želatinové, pro použití v inhalačním zařízení, nebo jinak jako samopoháněný prostředek obsahující účinnou látku, vhodný kapalným vynášecím a popřípadě jiné složky, jako je povrchově aktivní látka a/nebo tuhé ředidlo. Samopoháněné prostředky se mohou také používat pokud je účinná látka dispergována ve formě kapek roztoku nebo suspenze.

Takové samopoháněné prostředky jsou analogické prostředkům známým v oboru a mohou se vyrábět zavedenými postupy. Účelně jsou přítomny v zásobníku opatřeném buď manuálně provozovaným nebo automaticky fungujícím ventilem, který má požadované rozstříkovací charakteristiky. Výhodně jde o ventil odměřovacího typu, který uvolňuje pevný objem, například 50 až 100 μl , při každém jeho uvedení do provozu.

Jako další možnost se uvádí, že účinná složka může být ve formě roztoku pro použití v atomizéru nebo rozprašovači, kde dochází k urychlení proudem vzduchu nebo ultrazvukovým mícháním, použitým k vytvoření jemných částic mlhy pro inhalaci.

Prostředky vhodné k nasálnímu podávání jsou obecně přítomny v podobných prostředcích, jako jsou popsány výše pro pulmonární podávání. Pokud se připravují takové prostředky, měly by vhodné mít částice o průměru v rozmezí od 10 do 200 μm , aby se umožnilo jejich zadržení v nosní dutině. Toho se může dosáhnout podle potřeby, například použitím prášku o vhodné velikosti částic nebo volbou příslušného ventilu. Jiné vhodné prostředky zahrnují hrubé prášky o průměru částic v rozmezí od 20 do 500 μm , pro podání rychlou inhalací nasální cestou z uzavřeného zásobníku přidrženého u nosu, a nosní kapky, které obsahující od 0,2 do 5 % hmotnostně objemových účinné složky ve vodném nebo olejovém roztoku.

Výhodné prostředky ve formě dávkových jednotek jsou prostředky, které obsahují účinnou dávku účinné složky, jak je uvedena výše, nebo její vhodný podíl.

Příklady provedení vynálezu

Dále uvedené příklady jsou ilustrací tohoto vynálezu a nemají být spojovány s jakýmkoli jeho omezením. Všechny teploty jsou udávány ve stupních celsia ($^{\circ}\text{C}$).

Farmaceutické prostředky

Roztok k rozprašování

sloučenina podle vynálezu	1,0 mg
voda pro injekce	do 10,0 ml

Sloučenina obecného vzorce I se rozpustí jako pro injekce. Roztok se sterilizuje průchodem přes membránový filtr o velikosti pórů 0,2 μm a filtrát se zachycuje ve sterilní jímce. Do sterilních skleněných ampulí o objemu 10 ml se plní filtrát za aseptických podmínek a každá ampule se

neprodyšně uzavře roztavením skla.

Samopoháněný prostředek

sloučenina podle vynálezu,

mikronizovaná	1,0 mg
propelent	do 5,0 ml

Mikronizovaná sloučenina obecného vzorce I se suspenduje v propelentu (vyháněcí látce). Suspenze se plní pod tlakem do předtvarovaných aerosolových zásobníků o objemu 5 ml; které jsou opatřeny ventilem, přes ventilový vstupní otvor.

Propelentem je komerčně dostupná směs trichlormono-fluormethanu, dichlordifluormethanu a dichlortetrafluorethanu.

Prášek pro inhalaci

sloučenina podle vynálezu,

mikronizovaná	1,0 mg
laktóza	29,0 mg

Mikronizovaná sloučenina obecného vzorce I se rozetře a smíchá s laktózou. Výsledný prášek se naplní do obalů tvořených tvrdými želatinovými kapslemi v množství 30 mg na kapsli. Podle jiného provedení se mikronizovaná sloučenina obecného vzorce I slisuje do formy kotoučků a použije v zařízení, které uvolňuje malá množství sloučeniny obecného vzorce I do proudu vzduchu.

Nosní kapky

sloučenina podle vynálezu	100 mg
---------------------------	--------

methy1-p-hydroxybenzoát	10 mg
voda pro injekce	do 10 ml

Sloučenina obecného vzorce I a methy1-p-hydroxybenzoát se rozpustí ve vodě pro injekce. Roztok se plní do vhodných kapacích láhviček o objemu 10 ml, a uzavře, při zabezpečení kapací hubicí a čepičkou na láhvičce.

Tablety

sloučenina podle vynálezu	100 mg
laktóza	100 mg
škrob	50 mg
polyvinylpyrrolidon	5 mg
sterát hořečnatý	5 mg
celkem	260 mg

Sloučenina podle tohoto vynálezu, laktóza a škrob se smíchají dohromady a potom granulují s roztokem polyvinylpyrrolidonu ve vodě. Po vysušení se granule smíchají se stearátem hořečnatým a tablety slisují na průměrnou hmotnost 260 mg.

Kapsle

sloučenina podle vynálezu	100 mg
dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého	100 mg
natriumglykolát škrobu	16 mg
methy1celulóza, 0,4 Pa.s	5 mg
kyselina sterarová	4 mg
mastek	5 mg
celkem	230 mg

Sloučenina podle tohoto vynálezu, dihydrát hydrogenfosforečnanu vápenatého a natriumglykolát škrobu se smíchají dohromady a poté granulují s roztokem methylcelulózy ve vodě. Po vysušení se granule smíchají s kyselinou stearovou, a maskem a směs se plní do želatinových kapslí s průměrnou hmotností náplně 230 mg.

Čípek

sloučenina podle vynálezu	100 mg
čípkový základ (smíšené glyceridy nasycených mastných kyselin)	1700 mg
celkem	1800 mg

Sloučenina podle vynálezu se rozeemele na částice menší než 150 μm a přidá se čípkový základ o teplotě 38 až 40 °C. Mícháním se dostane rovnoměrná disperze, která se vylije do forem pro čípky a nechá vychladnout.

Intravenózní injekce, jediná dávka

sloučenina podle vynálezu	100 mg
30% roztok hydroxidu sodného	podle potřeby
voda pro injekce	5 ml

Sloučenina podle vynálezu se suspenduje v určeném množství vody pro injekce. Hodnota pH této suspenze se upraví přidáním roztoku hydroxidu sodného na hodnotu pH 10 až 10,5. Poté se přidá dostatečné množství vody pro injekce, k dosažení požadovaného konečného objemu a znovu se prověří hodnota pH. Sterilizace se provede vedením roztoku přes sterilní filtr o velikosti pórů 0,22 μm . Prostředek se plní za aseptických podmínek do sterilních lékovek a lyofilizuje.

Intramuskulární injekce, větší počet dávek

sloučenina podle vynálezu,	
sterilní	1000 mg
polysorbát 20	3 mg
polyvinylpyrrolidon	1000 mg
chlorkresol	60 mg
chlorid sodný	podle potřeby k dosažení isotonicity
voda pro injekce	do 30 ml

Polysorbát 20, polyvinylpyrrolidon, chlorid sodný a chlorkresol se rozpustí ve vodě pro injekce a vzniklý roztok se filtruje sterilním filtrem o velikosti pórů 0,22 μm . Sterilní sloučenina podle tohoto vynálezu se umele na částice o velikosti pod 20 μm a přidá k přefiltrovanému roztoku. Vše se míchá až do dosažení homogenní disperze, která se plní do sterilních skleněných lékových.

Tableta s prodlouženým uvolňováním

sloučenina podle vynálezu	200 mg
kasein	195 mg
hydrogenovaný ricinový olej	400 mg
stearát hořečnatý	5 mg
celkem	800 mg

Hydrogenovaný ricinový olej se roztaví a uvede do styku se sloučeninou podle tohoto vynálezu, rozemletou na velikost částic menší než 150 μm . Poté se přidá kasein a vše se míchá až do dosažení homogenity. Potom se směs nechá vychladnout a rozemele na granule. Granule se smíchají se stearátem hořečnatým a slisují na průměrnou hmotnost 1200 mg.

Výhodné prostředky ve formě dávkových jednotek jsou prostředky obsahující denní dávku sloučeniny podle tohoto

vynálezu nebo její fyziologicky přijatelné soli nebo jednotkovou denní dílčí dávkou, jako byla uvedena výše, nebo její příslušný podíl.

Je třeba rozumět, že kromě složek uvedených výše, prostředky podle tohoto vynálezu mohou obsahovat jiné složky obvyklé v oboru, s ohledem na typ příslušného prostředku. Například prostředky vhodné k orálnímu podání mohou obsahovat ochucovadla.

Sloučenina podle tohoto vynálezu nebo její fyziologicky přijatelné soli se mohou předkládat jako depotní prostředky druhu známého v oboru, ze kterých se účinná složka uvolňuje po prodloužené časové období do místa v těle pacienta.

Výsledky testů se sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou popsány v dále uvedených experimentálních příkladech za účelem podrobnější ilustrace účinnosti tohoto vynálezu.

Příklad 1

Myším se subkutánní injekcí podal do dorzální střední oblasti buď samotný antigen, antigen a obvyklý adjuvans nebo antigen a testovaná sloučenina. Následující dodatečné injekce testované sloučeniny se také podávaly, pokud je dále uvedeno, až po čtyři dny do stejného místa jako injekce. Po sedmi dnech se regionální (tříselné) mizní uzliny odstranily a buňky mizních uzlin se restimulovaly samotným antigenem. Antigenová specifická proliferace lymfocytů se měřila po dalších čtyřech dnech standardním postupem, využívajícím absorpce za použití ^3H -thymidinu v DNA a kapalinové scintilační spektrometrie. Testy humorální imunity se prováděly podáváním antigenu a testovaných sloučenin stejným způsobem. Po jednom až dvou týdnech se odeberaly vzorky krve

venepunkcí a stanovily se serové protilátky imunosorbentovou zkouškou vázaného enzymu (ELISA).

Výsledky

Údaje uvedené na obr. 1 ukazují účinky tucaresolu na T-lymfocyty oživené antigenem (pozorováno pomocí absorpce hemocyaninu). Myši kmene B10S obdržely 50 µg antigenu buď samotného (značeno černým čtvercem), s běžným adjuvansem (značeno nevybarveným kosočtvercem) nebo se 100 µg tucaresolu (značeno černým kosočtvercem).

Údaje na obr. 2 ukazují účinky malé sloučeniny, p-hydroxyfenylacetaldehydu (pHPA) (sloučeniny 1), tvořící Schiffovu bázi, na T-buňky oživené rekombinantním nukleoproteinem (NP) chřipkového viru na myších kmene B10S. V den 0 obdržely myši 1 µg NP buď samotného (značeno nevybarveným čtvercem s černou tečkou uprostřed) nebo s 1 mg pHPA (značeno černým čtvercem s bílou tečkou uprostřed). Skupina ošetřená pHPA obdržela další injekci 1 mg pHPA ve dnech 1 a 2 (tři injekce celkem). Po 7 dnech se odstranily regionální mizní uzliny a buňky mizních uzlin se restimulovaly chřipkovým virem A/Okuda. Antigenová specifická proliferace se měřila po dalších 4 dnech, jak je popsáno.

Údaje na obr. 3 ukazují účinky ketonů tvořících Schiffovy báze, kyseliny dioxoheptanové (DHA) (sloučeniny 12) a 3-hydroxy-1-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-2-butanonu (HMMB) (sloučeniny 18) na odezvu na pozorování pomocí absorpce hemocyaninu (KLH) u myši kmene B10S. Jediná injekce 10 µg KLH se podala v den 0 a testované sloučeniny se podávaly do stejného místa ve dnech 0, 1, 2 a 3. Po 7 dnech se odstranily regionální mizní uzliny a LNC se restimulovaly antigenem, ke změření T-buněčného oživení při použití standardního postupu. Testované sloučeniny se porovnávaly s běžným adjuvansem,

alumem (hydroxidem hlinitým) v množství 100 µg, smíseným s antigenem, jak je uvedeno dále. Samotný antigen je označen černým čtvercem v bílou tečkou uprostřed, antigen s alumem (hydroxidem hlinitým) je označen nevybarveným čtvercem, antigen s 1 mg DHA je označen černým kosočtvercem a antigen a 2 mg HMMB je označen nevybarveným kosočtvercem.

Údaje na obr. 4 ukazují účinek aminoguanidinu na odezvu T-buněk. Tato sloučenina je nukleofilní hydrazin, který reaguje snadno s buněčnými karbonylovými skupinami za vzniku karbonyl-aminových kondenzátů. (Vzniklá vazba tvoří hydrazon, podobný Schiffovy bázi, ale je stabilnější.) Myši obdržely jedinou injekci 50 µg KLH, buď samotného (označeno čtvercem s černou tečkou uprostřed), emulgovaného v Freudově kompletním adjuvans (označeno nevybarveným kosočtvercem) nebo se 2 mg aminoguanidinu (označeno černým čtvercem s bílou tečkou uprostřed). T-buňky oživené v regionálních mizních uzlinách se stanovily standardním postupem.

Údaje na obr. 5 ukazují účinek hydrazonu tvořícího molekulární hydrazid pyridiniumchloridu na T-buněčné odezvě. Myši obdržely jedinou injekci antigenu (50 µg ovalbuminu), buď samotného (označeno nevybarveným čtvercem s černou tečkou uprostřed), se 100 µg alumu (hydroxidu hlinitého, označeno nevybarveným kosočtvercem) nebo s 10 mg PCH, s následujícími dvěma dalšími denními dávkami 10 mg PCH do stejného místa (označeno černým čtvercem s bílou tečkou uprostřed). T-buněčné oživení se zkoušelo standardním postupem.

Údaje na obr. 6 ukazují účinky sloučenin tvořících Schiffovy báze, kyseliny dioksoheptanové (DHA) a 3-hydroxy-1-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-2-butanonu (HMMB) na odezvu primární protilátky na antigen (10 µg ovalbuminu), v porovnání s alumem (hydroxidem hlinitým), který je standardní fyzikálně chemické adjuvans. Samotný antigen je

označen nevybarveným čtvercem s černou tečkou uprostřed, antigen s alumem je označen nevybarveným čtvercem, antigen a 2 mg DHA je označen bílým kosočtvercem a antigen a 2 mg HMMB je označen černým kosočtvercem s bílou tečkou uprostřed.

Údaje na obr. 7 ukazují účinek 3-hydroxy-1-(4-methoxyfenyl)-3-methyl-2-butanonu (HMMB) na odezvu primární protilátky na KLH na myších kmene B10S. Výsledky s myšimi, které obdržely 10 µg samotného antigenu jsou označeny černým čtvercem s bílou tečkou uprostřed a s myšimi, které obdržely antigen a 2 mg HMMB jsou označeny nevybarveným čtvercem.

Výsledky uvedené výše ukazují, že malé sloučeniny schopné podléhat karbonyl-aminové kondenzaci (buď Schiffovy báze nebo hydrazony) s buněčnými povrchovými skupinami silně zvyšují imunitní odezvu u myší.

Příklad 2

Protinádorový účinek tucaresolu

Účinek tucaresolu se hodnotil proti růstu subkutánně implantovaného tračnickového adrenocakrinomu myší (MCA38) u samicích myši kmene C57BL/6, za použití tohoto způsobu:

Den 0 Patnácti samicím a 16 samcům myši kmene C57BL/6 se vždy implantoval subkutánně jeden nádor o rozměru 2 mm. Myši se nahodile roztrídily a rozdělily do tří skupin, skupiny A tvořené 5 samicemi a 5 samci, skupiny B, tvořené 5 samicemi a 5 samci a skupiny C, tvořené 5 samicemi a 6 samci.

Den 5. až den 22

Testované skupiny B a C vždy obdržely interperitoneálně dávku 1 mg nebo 0,2 mg 589C80 na myš, rozpuštěnou

v 0,2 ml PBS, jednou v každém střídajícím se dni (celkem 9 dávek). Kontrolní myši (skupina A) obdržely samotný PBS.

Den 24 Všechny myši byly usmrceny, nádory byly výjmuty a stanovila se jejich hmotnost. Průměrná a střední hmotnost nádoru v testované skupině se porovnala s údajem získaným u kontrolních skupin.

Tucaresol se rozpustil v PBS tím, že se přikapal k 1-molárnímu roztoku hydroxidu draselného do hodnoty pH 10,0, s následujícím přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové zpět do neutrální hodnoty pH.

Dávkovací program, kde léčivá látka se podává ve střídajících se dnech, se volí za účelem prodloužení dávkovacího období na 14 dní, na místo toho, aby se dávkování uskutečnilo za 7 dní. Tímto způsobem se nádory vystaví působení léčivé látky ode dne 13 až do dne 25, to znamená do 2 dnů před ukončením experimentu. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Vzorkování narostlého nádoru (stanovené difusním granulárním měřením) přenášené kaliperním měřením objemu postrádá smyslu, a proto takové hodnoty nejsou zahrnuty.

Tabulka 1

Hmotnost nádoru (g) v den 24 po implantaci nádoru

	Skupina A kontrolní	Skupina B 1,0 mg/myš	Skupina C 0,2 mg/myš
	1,207	0,740	0,802
	1,130	0,695	0,272
	0,772	0,358	0,230
	0,728	0,303	0,197
	0,636	0,298	0,181
	0,575	0,090	0,126
	0,335	0,079	0,126
	0,276	0,038	0,085
	0,060	0,022	0,029
	n	n	0,019
			0,006
Průměr	0,635	0,291	0,188
Směrodatná odchylka	0,379	0,272	0,222
Průměrné % snížení	-	54,2	70,4
Střední hodnota	0,636	0,298	0,126
Střední % snížení	-	53,15	80,19

n = nádor nebyl výjmut a tyto myši nejsou zahrnuty do odvozených hodnot uvedených výše

Tucaresol inhibuje růst subkutánně implantované MCA38 u syngenní myši kmene C57BL/6.

Příklad 3

Experimentální údaje pro výsledky v tabulce 2

Z žíly se odebrala krev od zdravých dárců, kteří byli imunizováni v posledních pěti letech toxoidem tetanu. Monojaderná buněčná frakce se připravila hustotním gradientovým odstředováním na zařízení Ficoll triosil (Lymphoprep, Nycomed AS Oslo, Norsko). Buňky se promyly a resuspendovaly v prostředí buněčné tkáně RPMI 1640 (Flow Laboratories, Ayrshire, Skotsko) s obsahem 10% autologového sera a doplněným antibiotiky. Buňky se upravily na obsah 10^6 na mililitr a alikvot o objemu 100 μ l se umístil do každé jamky mikrotitrační desky pro buněčnou kulturu s 96 jamkami (jamky tvaru u) (Titertek, Flow Labs.). Testované sloučeniny se přidávaly v objemu 10 μ l do každé jamky a v tomto stupni se také přidaly vhodné pomocné kontrolní látky. Afinity čišťený toxoid tetanu se přidal v konečné koncentraci 10 μ g na mililitr. Buňky se kultivovaly po dobu 5 dnů ve vlhkém vzduchu obsahujícím 5 % oxidu uhličitého za teploty 37 °C v přítomnosti ^3H thymidinu přítomného po dobu posledních 18 hodin v kultuře (aktivita 37 kBq na buňku). Buňky se zachytily na skleněném mikrovláknitém papíře poloautomatickým systémem (Skatron) a stupeň zachyceného thymidinu vázaného v DNA se stanovil kapalinovou scintilační spektroskopií. Poměry IC_{50} se stanovily v porovnání s slepou zkouškou za použití sloučeniny, kterou byl p-hydroxyfenylacetaldehyd.

Mechanismus, při kterém sloučeniny tvořící Schiffovy báze ovlivňují odezvu buď pozitivně nebo negativně je stejný v tom, že sloučeniny reagují s aminoskupinami na povrchu lymfocytů a buněk přítomného antigenu (APC). Tímto způsobem se dosahuje kostimulace T-buněk. Rozšíření kostimulace dosažené fyziologickou Schiffovou bází vede ke vzniku ligandů na povrchu buněk. Při vysokých koncentracích se však sloučeniny budou získávat předem, reakcí mezi buněčnými ligandy, které kromě toho skýtají kostimulaci, co se zdá nezbytné pro účinné vázání APC k T-buňce. Nízké a střední

koncentrace tak budou zvyšovat imunitní odezvu, zatímco vysoké koncentrace budou působit jako inhibitory. Inhibiční účinek se vyskytne snadněji in vitro (protože zpracovávaný antigen na povrchu APC je omezujícím prvkem) a poskytují měřítko schopnosti tvořit Schiffovu bázi, co odráží imunopotenciační kapacitu in vivo. Reversibilita tvorby Schiffovy báze, isomerace a cykly protonace a deprotonace mohou být také důležité při imunopotenciaci tím, že vytvářejí jednoduché vyrovnání imunoprese in vitro s imunopotenciací in vivo. In vivo potenciace bude také ovlivňována poloviční délkou životnosti, rozpustností a farmakokinetickými vlastnostmi sloučenin.

Příklad 4

Kompetitivní zkouška tvorby Schiffovy báze sloučeninami na buněčném povrchu ϵ -aminoskupin

Ke stanovení tvorby Schiffovy báze na povrchových aminoskupinách lymfocytových buněk se použilo dále popsané kompetitivní zkoušky tvorby Schiffovy báze, s použitím aminů povrchových buněk.

Sulfo-NHS-biotin reaguje s volnými aminoskupinami na proteinech za vzniku aminové vazby. Za použití sulfo-NHS-biotinu s FITC (fluorescein-isothyanát)-avidin-biotinovým afinitním značicím systémem se povrchové aminoskupiny buněk obarví a měří fluorescenčně aktivovanou třídící analýzou buněk (FACS). Aldehydy a ketony tvořící Schiffovy báze kompetitivně inhibují reakci sulfo-NHS-biotinu s buněčnými povrchy za použití této zkoušky:

Připraví se periferní krevní monojaderné buňky a upraví na 5×10^6 na mililitr ve fyziologickém roztoku, který je pufován fosfátem. Ke každému vzorku se přidá

testovaná sloučenina v koncentraci 5 mmol. Buňky se inkubují za teploty 37 °C po dobu 30 minut. Kontrolní vzorek se inkubuje s PBS. Poté se přidá 10 mmol natriumkyanborhydridu (korigováno na neutrální hodnotu pH) za teploty místnosti během 1 hodiny. Buňky se dvakrát promyjí PBS a poté se přidá sulfo-NHS-biotin na konečnou koncentraci 5 mmol za teploty 37 °C během 1 hodiny. Buňky se dvakrát promyjí PBS. Přidá se FITC-avidin při zředění 1 : 50 z komerčního zásobního roztoku za teploty 4 °C během 30 minut. Buňky se třikrát promyjí studeným PBS a fixují 1% paraformaldehydem. Poté se provede analýza FACS.

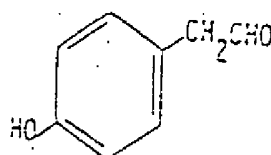
Tabulka 2

Imunosuprese in vitro sloučeninami tvořícími Schiffovy báze

Sloučenina číslo	Název sloučeniny	Struktura	Poměr IC ₅₀ s 4-hydroxyfenyl- acetaldehydem
---------------------	---------------------	-----------	--

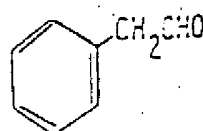
1. 4-hydroxyfenyl-
acetaldehyd

1



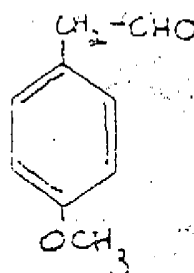
2. fenylacetaldehyd

10



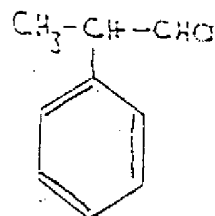
3. 4-methoxyfenyl-
acetaldehyd

1,4, 1,9,
1,9, 2,3

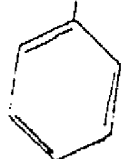
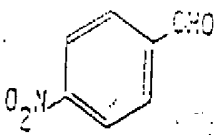
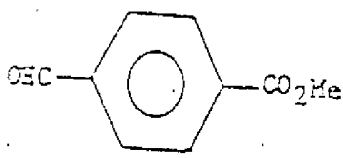
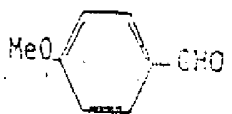


4. 1-hydroxy-2-
-fenylpropan-
sulfonát sodný,
testovaný jako
aldehyd

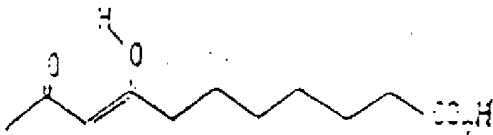
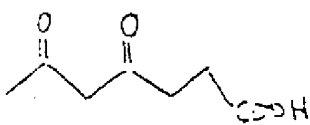
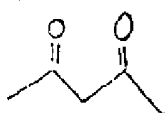
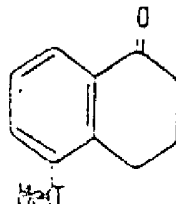
30, >30



Tabulka 2 - pokračování

Sloučenina číslo	Název sloučeniny	Struktura	Poměr IC ₅₀ s 4-hydroxyfenyl- acetaldehydem
5.	3-fenylproponion- aldehyd	$\text{CH}_3 - \text{CH} - \text{CHO}$ 	40
6.	4-nitrobenzaldehyd		7
7.	methyl-4-formyl- benzoát		8,5
8.	4-chlorbenz- aldehyd		>4
9.	4-methoxybenz- aldehyd		>4; >10

Tabulka 2 - pokračování

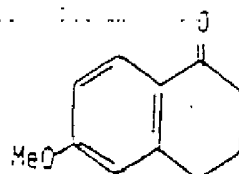
Sloučenina číslo	Název sloučeniny	Struktura	Poměr IC_{50} s 4-hydroxyfenyl- acetaldehydem
10.	4-methylbenz- aldehyd		>5, >20
11.	kyselina 8,10- -dioxoundekanová		50
12.	kyselina 4,6- -dioxoheptanová		80
13.	pentandion		8
14.	5-methoxy-1- -tetralon		11

Tabulka 2 - pokračování

Sloučenina číslo	Název sloučeniny	Struktura	Poměr IC ₅₀ s 4-hydroxyfenyl- acetaldehydem
---------------------	---------------------	-----------	--

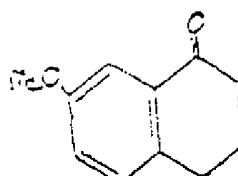
15. 6-methoxy-1-
-tetralon

11



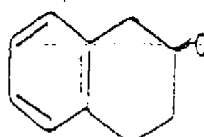
16. 7-methoxy-1-
-tetralon

16



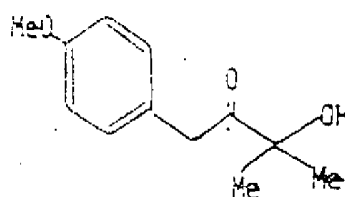
17. 2-tetralon

2, 1



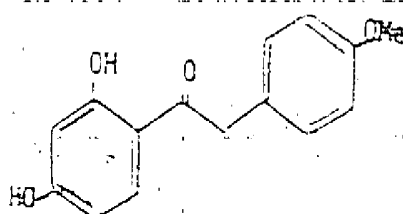
18. 3-hydroxy-1-(4-
-methoxyphenyl)-3-
methyl-2-butanon

0,34, 2,0, 1,0

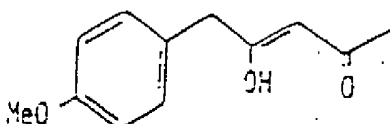
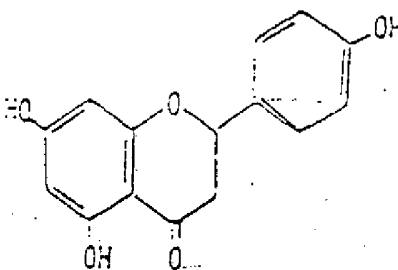
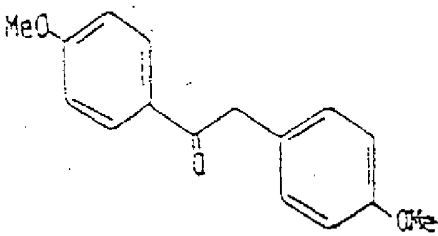
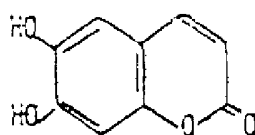
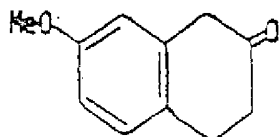


19. 2',4'-dihydroxy-2-
-(4-methoxyphenyl)-
acetofenon

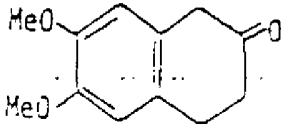
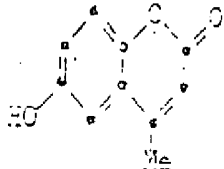
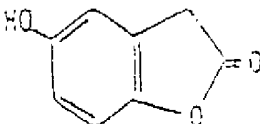
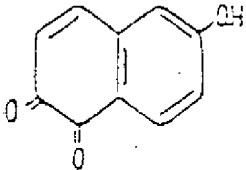
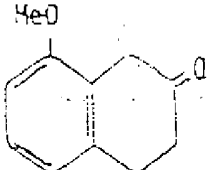
2,7



Tabulka 2 - pokračování

Sloučenina číslo	Název sloučeniny	Struktura	Poměr IC ₅₀ s 4-hydroxyfenyl- acetaldehydem
20.	2-hydroxy-1-(4-methoxyfenyl)- pent-2-en-4-on		4, 6, 6
21.	naringenin 4',5,6- -trihydroxyflavonon		1, 5
22.	4'-methoxy-2- -(4-methoxyfenyl)- acetofenon		5, 5
23.	6,7-dihydroxykumarin		2, 3
24.	7-methoxy-2-tetralon		3, 0

Tabulka 2 - pokračování

Sloučenina číslo	Název sloučeniny	Struktura	Poměr IC ₅₀ s 4-hydroxyfenyl- acetaldehydem
25.	6,7-dimethoxy- -2-tetralon		2,7
26.	6-hydroxy-4-methyl- kumarin		2, 2,5
27.	γ-lakton kyseliny homogentisové		0,25, 0,5, 0,7, 1,5
28.	6-hydroxy-1,2- -naftochinon		0,2, 0,5, 1,0
29.	8-methoxy-2-tetralon		0,8, 1,0

Pril. 1
Vlastní
Průmyslový
Úřad
7 5 IX 50
07500
1 6 9 9 0
T 2

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití sloučeniny nebo jejích fyziologicky přijatelných solí, které tvoří Schiffovu bázi nebo hydrazon s karbonylovými skupinami nebo aminoskupinami povrchových T-buněk, s podmínkou vylučující sloučeninu cinnaldehyd, pro výrobu léčiva k potenciaci imunitní odezvy.

2. Použití podle nároku 1 sloučeniny obecného vzorce I



ve kterém

R představuje atom vodíku, methyl, který je popřípadě substituován fenylem nebo dvěma alkylovými skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku a hydroxyskupinu,

R¹ znamená skupinu vzorce CH₂COR² nebo její tautomerní formu,

kde R² znamená methyl, který je popřípadě substituován skupinou vzorce CO(CH₂)_xCO₂H,

kde x znamená číslo 1 až 7, nebo

R¹ znamená skupinu vzorce A-Ph,

kde A představuje atom kyslíku, skupinu vzorce CH₂, CH(CH₃), CO nebo jednoduchou vazbu a

kde Ph znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu, nebo

R je vázán k R^1 za vzniku devítičlenného nebo desetičlenného bicyklického kruhového systému, který je popřípadě substituován, a ve kterém je jedním kruhem benzen,

nebo její fyziologicky přijatelné soli.

3. Použití buď podle nároku 1 nebo podle nároku 2, kde podskupinu sloučenin obecného vzorce I představuje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

A a Ph mají významy uvedené výše a

R^3 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupinu vzorce $\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_4)\text{R}^4$,

kde R^4 znamená hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo její fyziologicky přijatelná sůl.

4. Použití podle některého z nároků 1 až 3, kde podskupinu sloučenin obecného vzorce I představuje sloučenina obecného vzorce III



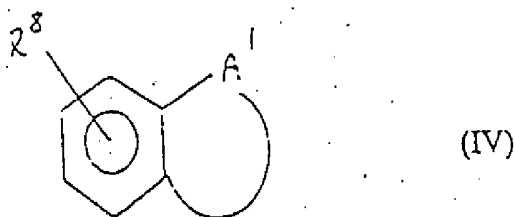
ve kterém

R^7 znamená skupinu vzorce CH_2COR^2 ,

kde R^2 má význam uvedený výše,

a její fyziologicky přijatelná sůl.

5. Použití podle některého z nároků 1 až 3, kde bicyklický kruhový systém má obecný vzorec IV



ve kterém

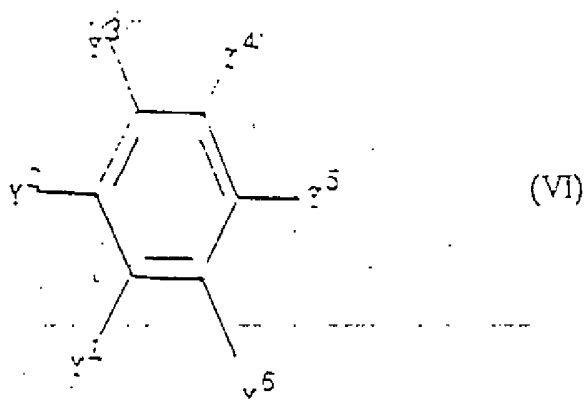
R^8 znamená hydroxyskupinu nebo alkoxykupinu,

A^1 znamená atom kyslíku nebo skupinu vzorce CO nebo CH_2 a

představuje alkylenovou skupinu se 2 nebo 3 atomy uhlíku, která je popřípadě substituována fenylovou skupinou,

nebo jde o jeho fyziologicky přijatelnou sůl.

6. Použití podle některého z nároků 1 až 3, kde výhodnou skupinu sloučenin představuje sloučenina obecného vzorce VI



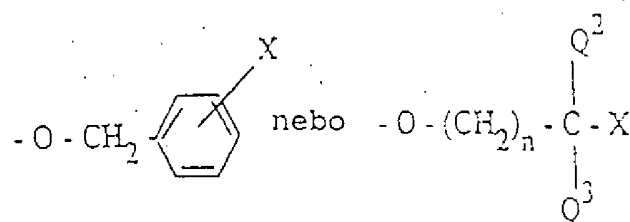
ve kterém

y^1 je zvolen z atomu vodíku, hydroxyskupiny, alkylamino-
skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku a alkanoylamínoskupiny
s 1 až 4 atomy uhlíku ve své alkylové části,

y^2 , y^3 a y^4 jsou zvoleny nezávisle na sobě z atomu vodíku,
atomu halogenu, alkylové skupiny s 1 až 4 atomy
uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,
halogenalkylové skupiny, hydroxyskupiny a benzyloxy-
skupiny a

y^5 představuje hydroxyskupinu nebo skupinu vzorce Q^1 ,

kde Q^1 znamená buď skupinu vzorce



kde Q^2 a Q^3 jsou zvoleny nezávisle na sobě z atomu
vodíku a alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

X je vybrán z kyanoskupiny, karboxyskupiny nebo
funkcionalizovaného derivátu karboxylové kyseliny,

5-tetrazolylylu a alkylsulfonylkarbamoylu s 1 až 6 atomy uhlíku ve své alkylové části a

n znamená číslo od nuly do 6,

Y^6 znamená skupinu vzorce $-(C_pH_{2p})CHO$,

kde p představuje číslo od nuly do 5,

příčemž pokud p znamená číslo větší než 1, formyl (skupina vzorce $-CHO$) ve skupině vzorce Y^6 může být na libovolném atomu uhlíku a alkylen (skupina vzorce C_pH_{2p}) může mít přímý nebo rozvětvený řetězec, nebo

Y^6 znamená skupinu vzorce $(CH_2CO)_q-X^1$ nebo $(COCH_2)_q-X^1$,

kde q představuje číslo do 1 do 3 a

X^1 znamená methoxyfenyl nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo jde o její fyziologicky přijatelnou sůl.

7. Použití podle nároku 6, kde

X je zvolen z kyanoskupiny, 5-tetrazolylylu, alkylsulfonylkarbamoylu s 1 až 6 atomy uhlíku ve své alkylové části a skupiny $-COY$,

kde Y znamená skupinu vzorce $-OR^9$,

kde R^9 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo benzyl, nebo

Y znamená skupinu vzorce $-NR^{10}R^{11}$,

kde R^{10} a R^{11} jsou nezávisle na sobě zvoleny z atom vodíku nebo alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku,

nebo fyziologicky přijatelné soli této sloučeniny.

8. Použití kyseliny 4-(2-formyl-3-hydroxyfenoxymethyl)benzoové nebo její fyziologicky přijatelné soli k výrobě léčiva pro potenciaci imunitní odezvy.

9. Použití sloučeniny nebo její fyziologicky přijatelné soli, vymezené v některém z nároků 1 až 8, k výrobě léčiva pro ošetřování a/nebo profylaxi virové infekce.

10. Použití podle nároku 9, kde virovou infekcí je infekce způsobená virem lidské imunitní nedostatečnosti (HIV).

11. Použití podle nároku 9, kde virovou infekcí je infekční hepatitida B.

12. Použití podle nároku 9, kde virovou infekcí je infekční hepatitida C.

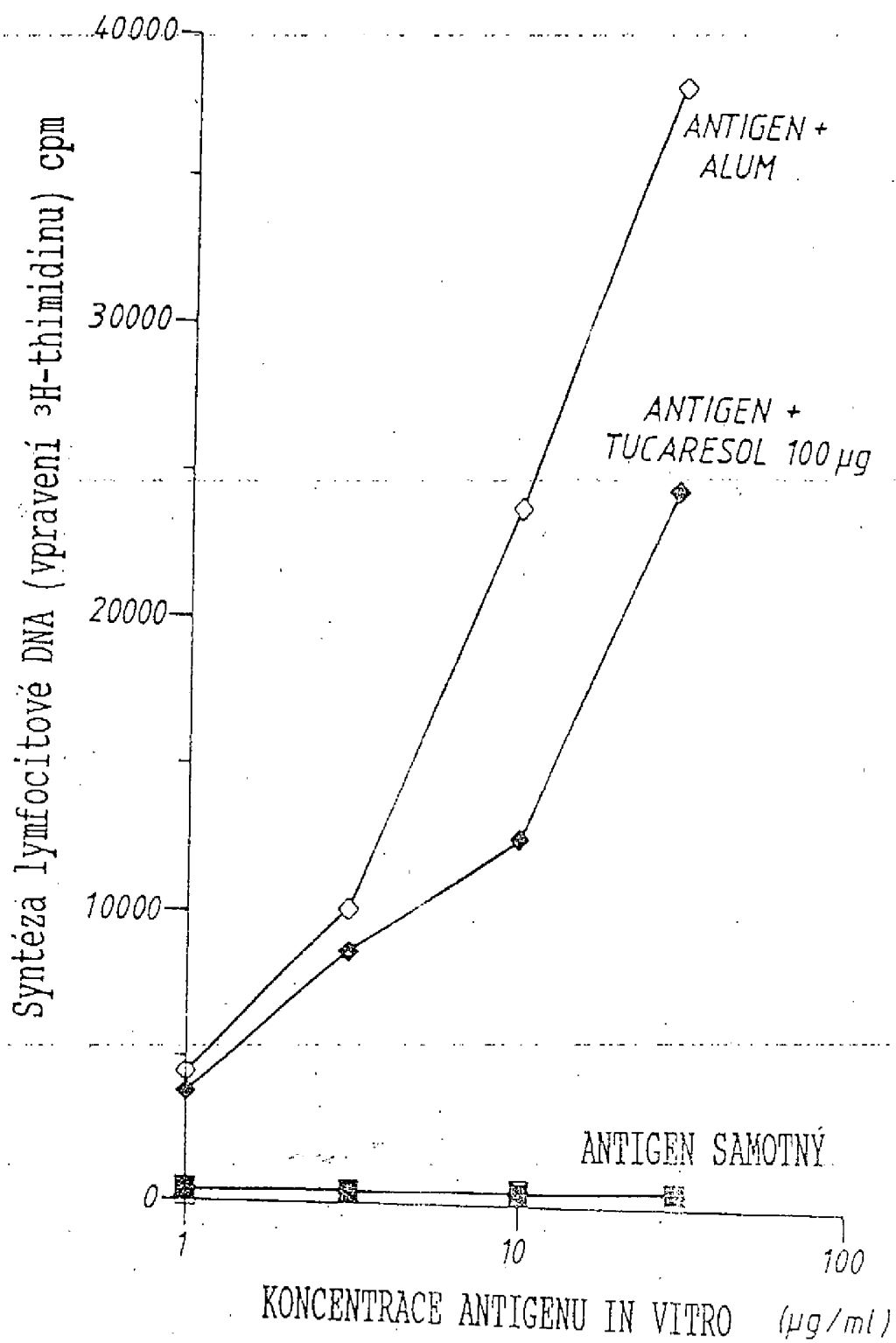
13. Použití sloučeniny nebo její fyziologicky přijatelné soli, vymezené v některém z nároků 1 až 8, k výrobě léčiva pro ošetřování a/nebo profylaxi rakoviny.

14. Použití podle nároku 13, kde rakovinou je kolorektální rakovina.

15. Použití sloučeniny nebo její fyziologicky přijatelné soli, vymezené v některém z nároků 1 až 14, dále obsahující jiný chemoterapeutický a/nebo imunoterapeutický prostředek.

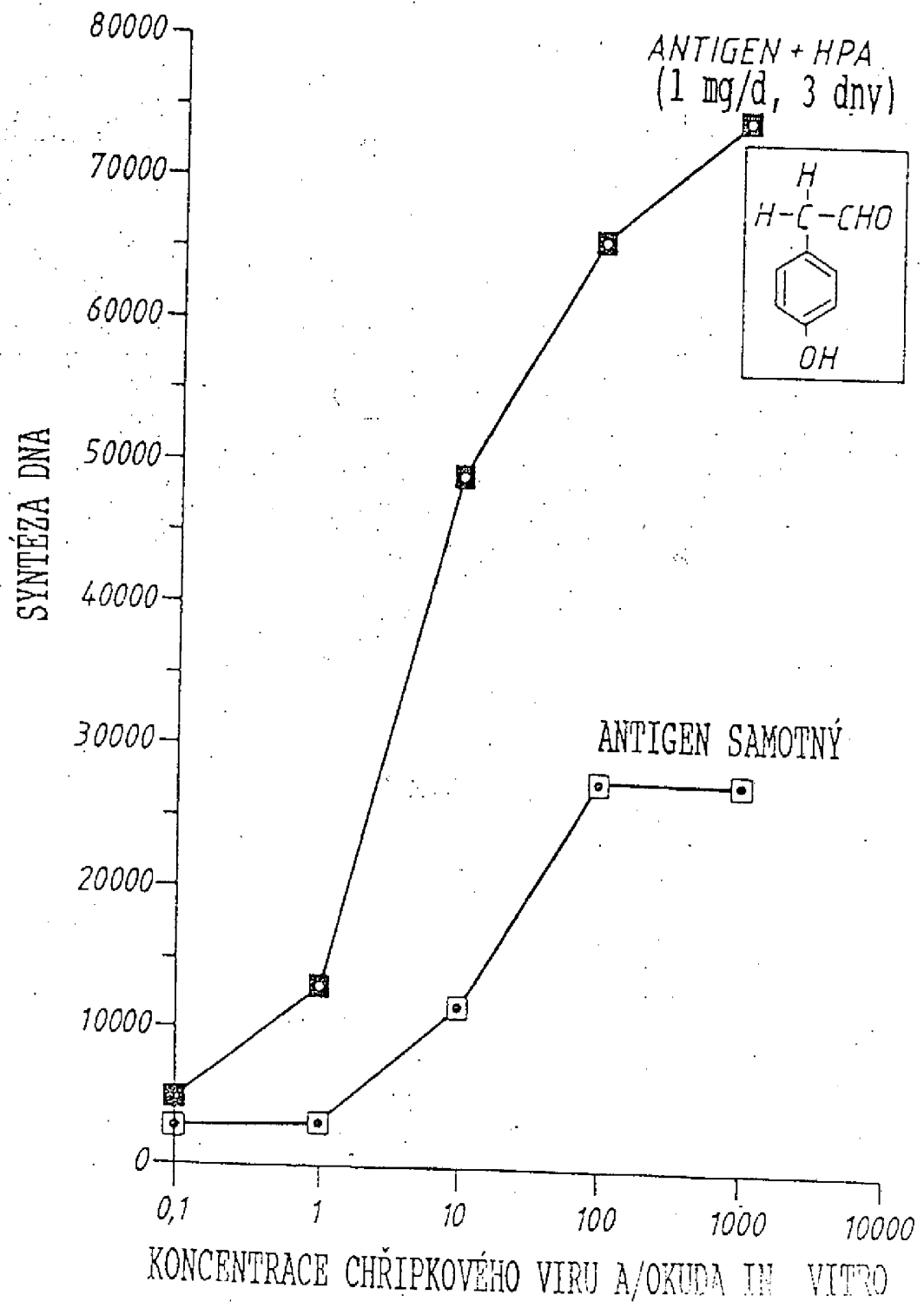
16. Použití sloučeniny nebo její fyziologicky přijatelné soli, vymezené v některém z nároků 1 až 15, účelně k nasálnímu nebo pulmonárnímu podání.

Obr. 1



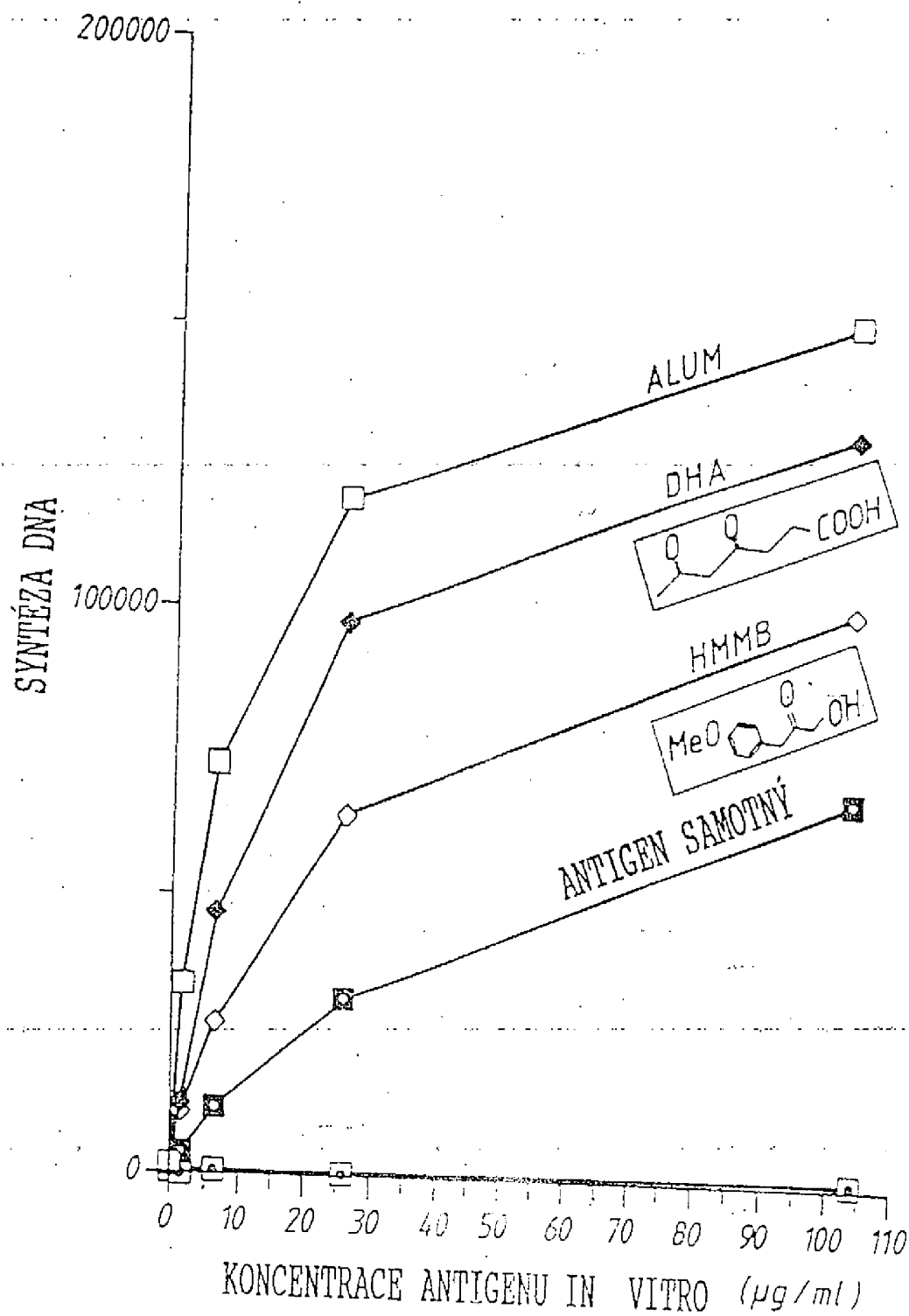
0 RAD	00300	11. VII 94	12 04 10	8. J.
PROVÁŠOVÉHO				
VLASTNICTVÍ				
PŘÍL.				

OBR. 2



PRIL.	ORAD	DOŠLO	E.J.
VIACNOSTIV	PROMYSLOVHO	11. VII 94	0.420.10

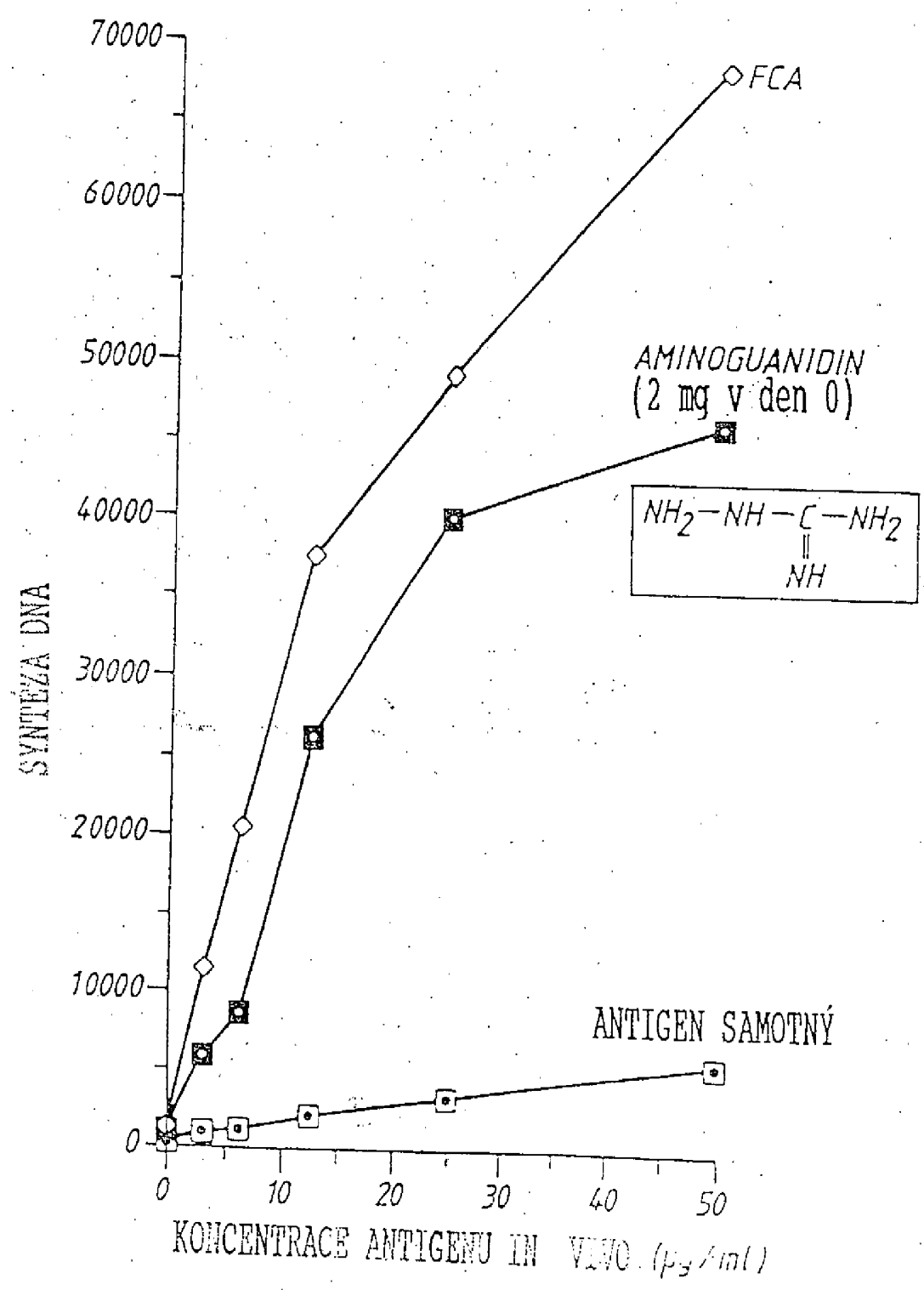
OBR. 3



41567-19

PRŮ. PRŮMYSLOVÉHO VLASTNOSTI	URAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNOSTI	11. VIII 94	100000	100000
------------------------------------	------------------------------------	-------------	--------	--------

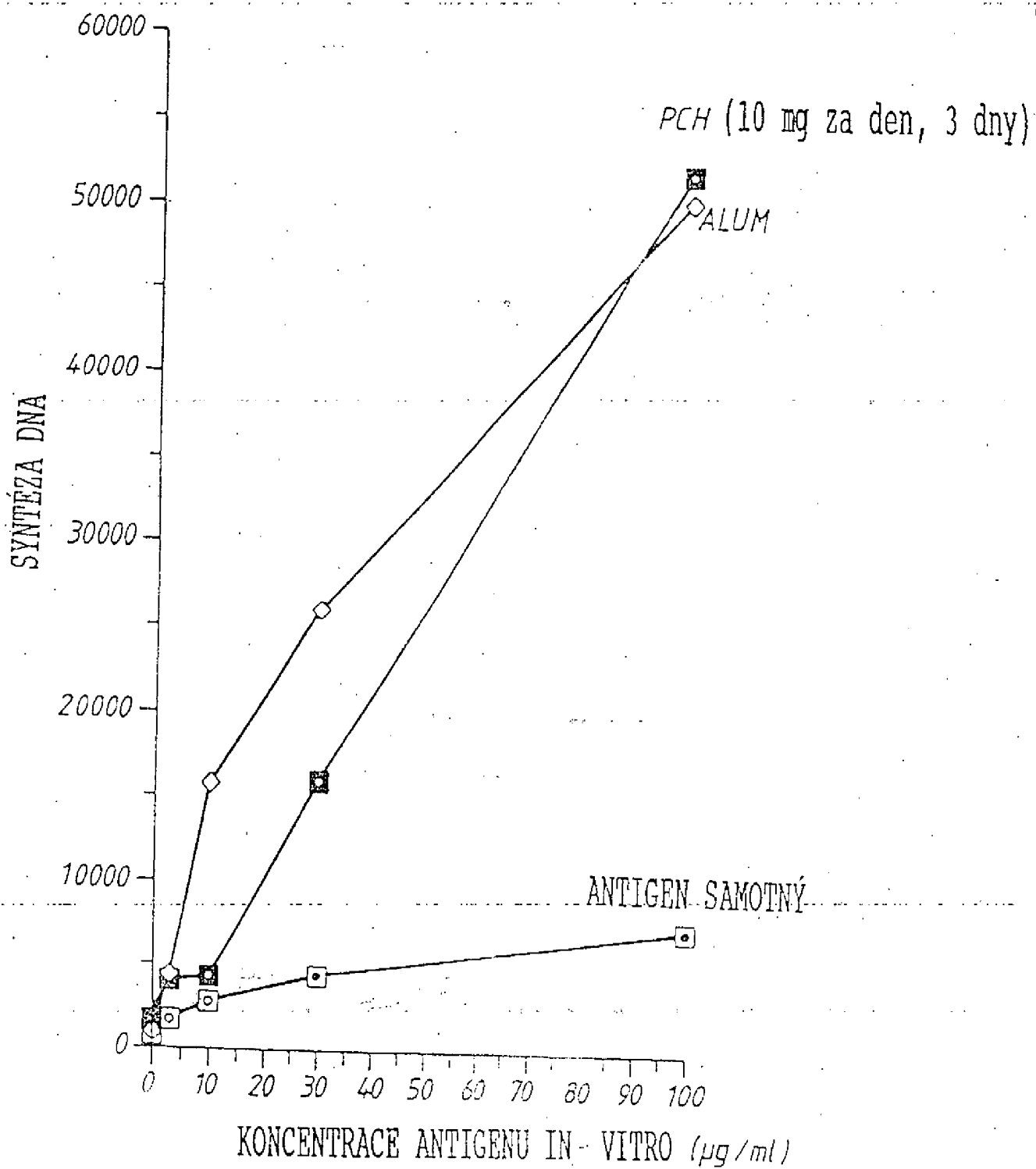
OBR. 4



7527-99

Č. J.	19040
00610	
1.1. VII. 94	
ORAD	
PROVYSLEDHO	
VLASTNICTVÍ	
PŘÍL.	

OBR. 5



Příl.

OBRÁD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

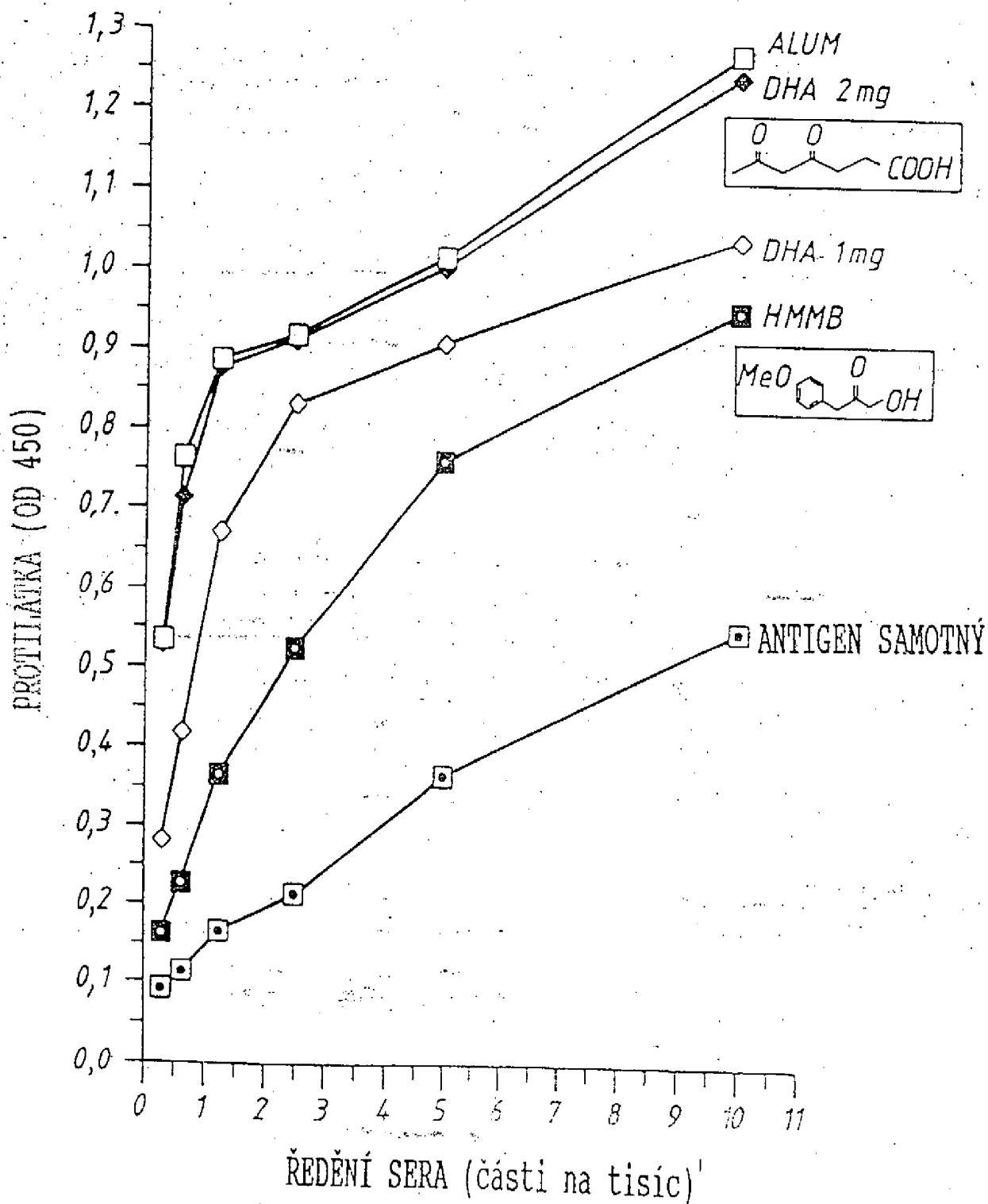
1.1. VII 94

00010

12040

E.J.

OBR. 6



1327-

GRAD	1.1. VII. 94.
PROMYS OVFIHO	00310
VLASTNICTVÍ	
Přil.	

OBR. 7

