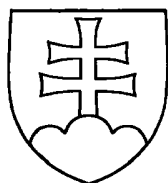


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 20.11.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/366 618
(32) Dátum priority: 30.12.94
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 14.01.98
(86) Číslo PCT: PCT/US95/15126, 20.11.95

(21) Číslo dokumentu:

867-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

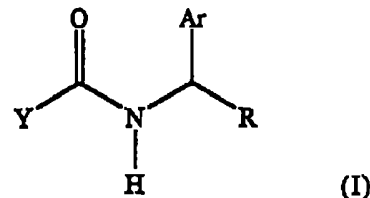
C 07C 233/87,
C 07C 37/36,
C 07D 213/82,
A 61K 31/215,
A 61K 31/455

(71) Prihlasovateľ: Celgene Corporation, Warren, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Muller George, Bridgewater, NJ, US;
Shire Mary, North Plainfield, NJ, US;
Stirling David I., Branchburg, NJ, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Arylamidy ako imunoterapeuticky účinné látky pri znižovaní hladiny TNF- alfa, farmaceutický prostriedok a použitie

(57) Anotácia:
Opisujú sa arylamidy všeobecného vzorca (I), v ktorom substituenty Ar, R a Y majú význam uvedený v nárokoch. Tie zlúčeniny predstavujú inhibítory faktora nádorovej nekrózy α a môžu byť použité na potlačenie kachexie, endotoxického šoku a retrovirusovej replikácie. Typickou zlúčeninou je N-benzoyl-3-amino-(3',4'-dimetoxyfenyl)propánamid.



ARYLAMIDY AKO IMUNOTERAPEUTICKY ÚČINNÉ LÁTKY PRI ZNIŽOVANÍ HLADINY TNF- α , FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK A POUŽITIE

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových arylamidových zlúčenín, ktoré predstavujú imunoterapeuticky účinné látky pre znižovanie hladiny TNF- α , farmaceutického prostriedku a použitia týchto zlúčenín na znižovanie hladiny TNF- α u savcov.

Doterajší stav techniky

TNF- α alebo faktor α nádorovej nekrózy je cytokin, ktorý je primárne uvoľňovaný mononukleárnymi fagocytmi ako reakcia na rôzne imunostimulátory. Ak sa podáva zvieratú alebo človeku, vyvolá zápal, horúčku, kardiovaskulárne účinky, hemoragiu, koaguláciu a akútna fáza zodpovedá tomu, čo sa prejavuje počas akútnych infekcií a šokových stavov.

Nadmerná alebo neregulovaná TNF- α produkcia bola implikovaná u mnohých chorobných stavov. Medzi tieto stavy je možné zahrnúť endotoxémiu a/alebo syndróm toxického šoku (pozri publikácia Tracey a kol., Nature 330, 662-664 (1987) a Hinshaw a kol., Circ. Shock 30, 279-292 (1990); kachexiu (pozri publikáciu Dezube a kol., Lancet, 335 (869), 662 (1990); a stresový respiračný syndróm u dospelého (Adult Respiratory Distress Syndrome), kde v pľúcnych aspirátoch ARDS pacientov bola zistená koncentrácia TNF- α v prebytku 12000 pg/mililiter (pozri publikáciu Millar a kol., Lancet 2 (8665), 712-714 (1989). Systémová infúzia rekombinantného TNF- α tiež vedie k zmenám typicky pozorovaných u ARDS pacientov (pozri publikácie Ferrai-Baliviera a kol., Arch. Surg. 124(12), 1400-1405 (1989)).

Predpokladá sa, že TNF- α je zapojený pri ochoreniach resorpcie kostnej drene, zahrňujúcich artritidy, kde bolo zistené, že ak je aktivovaný, potom leukocyty vyvolávajú aktivitu vedúcu k resorpcii kostí, pričom dáta potvrdzujú,

že sa TNF- α podieľa na tejto aktivite (pozri publikáciu Bertolini a kol., *Nature* 319, 516-518 (1986) a Johnson a kol., *Endocrinology* 124(3), 1424-1427 (1989)). Pri doterajších výskumoch bolo zistené, že TNF- α stimuluje kostnú resorpciu a inhibuje tvorbu kosti in vitro a in vivo prostredníctvom stimulácie tvorby osteoklastov a aktivácie kombinovanej s inhibíciou funkcie osteoblastov. Hoci TNF- α môže byť zapojený v mnohých chorobách týkajúcich sa resorpcie kosti, vrátane artritidy, najdôležitejšia súvislosť s chorobnými stavmi je spojenie medzi produkciou TNF- α nádorovými alebo hostiteľskými tkanivami a s hyperkalcémiou spojenou s malignáciou (pozri publikácie *Calc. Tissue Int. (US)* 46 (Suppl.), 53-10 (1990)). V reakcii transplantát versus hostiteľ (Graft versus Host Reaction) sú zvýšené hladiny TNF- α v sére spojené s hlavnou komplikáciou po akútnych alogénnych transplantátoch kostnej drene (pozri publikáciu Holler a kol., *Blood*, 75 (4), 1011-1016 (1990)).

Cerebrálna malária je letálny hyperakútny neurologický syndróm spojený s vysokými krvnými hladinami TNF- α , pričom u pacientov s maláriou sa objavujú najťažšie komplikácie. Hladiny TNF- α v sére súvisia priamo s nebezpečnosťou choroby a prognózou u pacientov s akútnymi atakmi malárie (pozri publikácie Grau a kol., *N.Engl.J.Med.* 320 (24), 1586 - 1591 (1989)).

TNF- α tiež hraje úlohu v oblasti chronických pľúcnych zápalových chorôb. Ukladanie častíc oxidu kremičitého vedie k silikóze, čo je choroba progresívneho respiračného zlyhania, spôsobená fibrotickou reakciou. Protilátka k TNF- α kompletne blokuje pľúcnu fibrózu vyvolanú oxidom kremičitým u myši (pozri publikáciu Pignet a kol., *Nature*, 344: 245-247 (1990)). Vysoké hladiny produkcie TNF- α (v sére a v izolovaných mikrofázach) boli demonštrované na zvieracích modeloch, u ktorých bola vyvolaná fibróza azbestom a oxidom kremičitým (pozri publikáciu Bissonnette a kol., *Inflammation* 13 (3), 329-339 (1989)). Takisto bolo zistené, že alveolárne makrofágy od pulmonárnych sarkoidózných pacientov spontánne uvoľňujú masívne množstvá TNF- α v porovnaní s makrofágmi od normálnych darcov (pozri publikácie Baughman a kol., *J.Lab.Clin.Med.* 115(1), 36-42 (1990)).

TNF- α je tiež zapojený do zápalovej odozvy, ktorá nasleduje po reperfúzii, zvanej reperfúzne poškodenie a je hlavnou príčinou poškodenia tkaniva po strate krvného toku (pozri publikácie Vedder a kol., PNAS 87, 2643 - 2646 (1990)). TNF- α tiež mení vlastnosti endoteliálnych buniek a má rôzne prokoagulačné aktivity, ako je vyvolanie zvýšenia prokoagulačnej aktivity tkanivového faktoru a potlačenie dráhy antikoagulačného proteínu C ako i pokles regulácie expresie trombomodulínu (pozri publikácia Sherry a kol., J. Cell. Biol. 107, 1269-1277 (1988)). TNF- α má protizápalovú účinnosť, ktorá spoločne s jeho včasnou produkciou (počas počiatočného stavu zápalovej príhody) ho robí pravdepodobným mediátorom tkanivového poškodenia v niektorých dôležitých chorobách zahrňujúcich, ale neobmedzujúcich sa na ne, ako je napríklad infarkt myokardu, mŕtvica a obehový šok. Špecificky dôležitá môže byť TNF- α -vyvolaná expresia adhérie molekúl, ako je intercelulárna adhéria molekúl (ICAM) alebo endoteliálna leukocytová adhéria molekúl (ELAM) na endoteliálne bunky (pozri publikáciu Munro a kol., Am.J.Path. 135 (1), 121-132 (1989)).

Naviac je teraz známe, že TNF- α je účinný aktivátor retrovirusovej replikácie, zahrňujúcej aktiváciu HIV-1 (pozri publikáciu 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 infekcie T lymfocytov vírusom ľudskej imunodeficiencie (Human Immunodeficiency Virus -HIV). Boli identifikované aspoň tri typy alebo kmene HIV, t.j. HIV-2 a HIV-3. Ako následok HIV infekcie sa zhoršuje T-bunkami sprostredkovaná imunita a u infikovaných jedincov sa prejavujú ťažké oportunné infekcie a/alebo neobvyklé neoplazmy. HIV vstup do T lymfocytov vyžaduje T-lymfocytovú aktiváciu. Ďalšie vírusy, ako je HIV-1, HIV-2 infikujú T lymfocyty po T-bunkovej aktivácii a takáto expresia a/alebo replikácia vírusového proteínu je sprostredkovaná alebo udržiavaná touto T bunkovou aktiváciou. Akonáhle je aktivovaný T lymfocyt infikovaný HIV, musí T lymfocyt byť ďalej udržiavaný v aktívnom stave pre sprostredkovanie HIV génovej

expresie a/alebo replikácie. Cytokíny, obzvlášť TNF- α , sú implikované v aktivovanej T-bunkami sprostredkovanej expresii a/alebo vírusovej replikácii HIV proteínu tým, že hrajú úlohu v udržovaní T lymfocytovej aktivácie. Preto interferencia s cytokínovou aktivitou ako je prevencia alebo inhibícia cytokínovej produkcie, obzvlášť TNF- α , u HIV-infikovaných jednotlivcov spôsobí obmedzenie udržovania T lymfocytov vyvolaného HIV infekciou.

Monocyty, makrofágy a podobné bunky ako sú Kupferove a gliálne bunky, sú takisto zapojené do udržovania HIV infekcie. Tieto bunky, podobné T-bunkám, predstavujú cieľ vírusovej replikácie, pričom hladina vírusovej replikácie je závislá na stave aktivácie buniek (pozri publikáciu Rosenberg a kol., *The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology*, 57 (1989)). V prípade cytokínov ako je TNF- α , bolo zistené, že aktivujú HIV replikáciu v monocytoch a/alebo makrofázach (pozri Poli a kol., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)), preto prevencia alebo inhibícia produkcie alebo aktivity cytokínov napomáha obmedzenie HIV progresie ako je uvedené vyššie pre T bunky. Ďalšie štúdie preukázali, že TNF- α pôsobí ako všeobecný faktor pri aktivácii HIV in vitro, pričom bol navrhnutý jasný mechanizmus pôsobenia cez jadrový regulačný proteín nájdený v cytoplazme buniek (pozri publikáciu Osborn a kol., *PNAS* 86, 2336-2340). Táto skutočnosť naznačuje, že redukcia TNF- α syntézy môže mať antivírusový účinok u HIV infekcie tým, že sa zníži transkripcia a tým vírusová produkcia.

AIDS vírusová replikácia latentného HIV v T bunkových a makrofágových líniách môže byť indukovaná TNF- α (pozri publikáciu Folks a kol., *PNAS* 86, 2365-2368 (1989)). Molekulárny mechanizmus vyvolania vírusovej aktivity je naznačený schopnosťou TNF- α aktivovať génový regulačný proteín (NFkB) nájdený v cytoplazme buniek, ktorý promotuje HIV replikáciu prostredníctvom väzby na vírusovú regulačnú sekvenciu (LTR) (pozri publikáciu Osborn a kol., *PNAS* 86, 2326-2340 (1989)). TNF- α v prípade kachexie súvisiaci s AIDS je indikovaný zvýšenou hladinou TNF- α v sére a vysokými hladinami spontánnej

TNF- α produkcie v periférnych krvných monocytoch u pacientov (pozri publikáciu Wright a kol., J.Immunol. 141(1), 99-104 (1988));

TNF- α je zapojený a má inú rolu v rôznych iných vírusových infekciách, ako je napríklad cytomegalovírus (CMV), influenza vírus, adenovírus a trieda herpes vírusov, z podobných dôvodov ako sú tu uvedené.

Prevenencia alebo inhibícia produkcie alebo pôsobenia TNF- α je preto považované za potenciálnu terapeutickú stratégiu na liečenie mnohých zápalových, infekčných, imunologických alebo malignančných chorôb. Medzi tieto choroby je možné zahrnúť, avšak ďalej uvedeným výpočtom nie je rozsah nijako obmedzený, septický šok, sepsu, endotoxický šok, hemodynamický šok a septický syndróm, postischemické reperfúzne poškodenie, maláriu, mykobakteriálnu infekciu, meningitis, psoriázu, kongestívne srdcové zlyhanie, fibrotickú chorobu, kachexiu, odmietnutie transplantátu (štep), rakovinu, autoimunitnú chorobu, oportunistické infekcie u AIDS, reumatoidnú artritidu, reumatoidnú spondylitídu, osteoartritídu, iné artritické stavy, Crohnovu chorobu, ulceratívnu kolitídu, roztrúsenú sklerózu, systemický lupus erythrematosus, ENL v lepre, poškodenie ožiarení a hyperoxické alveolárne poškodenie. Snahy smerované k potlačeniu účinkov TNF- α boli vykonané v širokom rozsahu použitia steroidov ako je dexametazon a prednizolón do použitia ako polyklonálnych tak monoklonálnych protilátok (pozri publikáciu Beutler a kol., Science 234, 470-474 (1985; WO 92/11383).

Jadrový faktor kB (NFkB) je pleiotropný transkripčný aktivátor (pozri publikácie Leonardo a kol., Cell 1989, 58, 227-229). NFkB je zapojený ako transkripčný aktivátor do mnohých chorobných a zápalových stavov, pričom je považovaný za faktor regulujúci cytokínové hladiny, vrátane TNF- α , avšak týmto nie je rozsah nijako obmedzený, a tiež za aktivátor HIV transkripcie (pozri publikáciu Dbaibo a kol., J. Biol. Chem. 1993, 268, 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

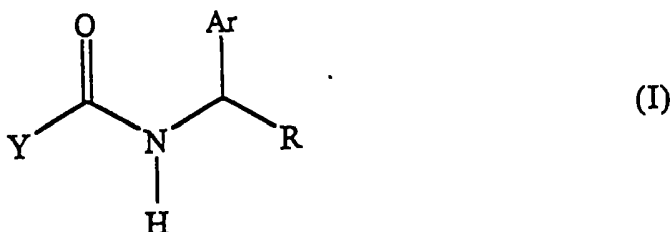
kol., Biochem. And Biophys. Res. Comn. 1992,189, 1709-15; Suzuki a kol., Biochem. Mol. Bio.Int. 1993,193, 277-83; Suzuki a kol. Biochem. And Biophys. Res. Comn. 1992, 189, 1709-15; Suzuki a kol., Biochem. Mol. Bio.Int. 1993, 31 (4), 693-700; Shakhov a kol. 1990, 171, 35-47; a Staal a kol. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943-47). Inhibícia NFkB väzby môže regulovať transkripciu cytokínového génu alebo génov a touto moduláciou a inými mechanizmami môže byť vhodná pre inhibovanie mnohých chorobných stavov. Zlúčeniny nárokované v tomto patente môžu inhibovať pôsobenie NFkB v jadre a sú preto vhodné na liečenie mnohých chorôb, zahŕňajúcich reumatoidnú artritídu, reumatoidnú spondylitídu, osteoartritídu, iné artritické stavy, septický šok, sepsu, endotoxický šok, ochorenie transplantát versus hostiteľ, chradnutie, Crohnovu chorobu, ulceratívnu kolitídu, sklerózu multiplex, systematický lupus erythematosus. ENL v lepre, HIV, AIDS a oportúnne infekcie v AIDS, pričom týmto výpočtom nie je rozsah ochoreni nijako obmedzený.

TNF- α a NFkB hladiny sú ovplyvňované recipročnou spätnou slučkou. Ako je uvedené vyššie, zlúčeniny podľa predloženého vynálezu ovplyvňujú hladiny ako TNF- α tak NFkB. V súčasnosti nie je však známe, akým spôsobom zlúčeniny podľa predmetného vynálezu regulujú hladiny TNF- α , NFkB alebo oboch.

Podstata vynálezu

Predložený vynález je založený na objave, že trieda nepolypeptidových imidov, popísaných detailne v popise predmetného vynálezu, prejavuje inhibičný účinok voči TNF- α .

Predmetný vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I:



v ktorom:

Ar znamená

- (i) nesubstituovanú alkylovú skupinu s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom obsahujúcu 1 až 12 atómov uhlíka,
- (ii) substituovanú alkylovú skupinu s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom obsahujúcu 1 až 12 atómov uhlíka
- (iii) fenylovú skupinu
- (iv) fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými substituentami, kde každý substituent je nezávisle na ostatných vybratý zo skupiny zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karbetoxy, karbometoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, substituovanú amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén,
- (v) heterocyklus alebo
- (vi) heterocyklus substituovaný jedným alebo viac substituentami, kde každý nezávisle na ostatných je vybratý zo skupiny zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karbetoxy, karbometoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén,

R znamená -H, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH alebo -CH₂COZ,

kde Z je alkoxyskupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, benzyloxyskupina alebo skupina NHR¹,

kde R¹ je H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, a

Y znamená

(i) fenylovú skupinu alebo heterocyklický kruh, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viac substituentami, kde každý nezávisle na ostatných je vybratý zo skupiny, zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karbetoxyskupinu, karbometoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén alebo

(ii) naftylovú skupinu.

Do prvej výhodnej podtriedy patria zlúčeniny, v ktorých je Ar fenylová skupina substituovaná dvomi metoxyskupinami, R znamená skupinu CH₂CO₂CH₂ a Y znamená fenylový kruh, nesubstituovaný alebo substituovaný jednou aminoskupinou.

Medzi typické zlúčeniny podľa tohto vynálezu je možné zahrnúť:

N-benzoyl-3-amino-3-(3', 4'-dimetoxyfenyl)propánamid,

N-benzoyl-3-amino-3-(3', 4'-dietoxyfenyl)propánamid,

N-benzoyl-3-amino-3-(3', 4'-dietylfenyl)propánamid,

N-benzoyl-3-amino-3-cyklohexylpropánamid,
 N-(3'' aminobenzoyl)-3-amino-3-(3', 4'-dietoxyfenyl)propánamid,
 metylester kyseliny N-benzoyl-3-amino-3-(3', 4'-dietoxyfenyl)propánovej,
 metylester kyseliny N'-(3''-aminobenzoyl)-3-amino-3-(3', 4'-dietoxyfenyl)-
 propánovej,
 metylester kyseliny N-(3''-metoxybenzoyl)-3-amino-3-(3', 4'-dietoxyfenyl)-
 propánovej,
 metylester kyseliny N-(4''-metoxybenzoyl)-3-amino-3-(3', 4'-dietoxyfenyl)-
 propánovej,
 N-(3'' metoxybenzoyl)-3-amino-3-(3', 4'-dietoxyfenyl)-propánamid,
 N-(4''-metoxybenzoyl)-3-amino-3-(3', 4'-dietoxyfenyl)-propánamid,
 metylester kyseliny N-benzoyl-3-amino-3-(4-trifluórmetylfenyl)propánovej,
 metylester kyseliny N-benzoyl-3-amino-3-(4-acetylfenyl)propánovej.

Vyššie uvedeným termínom alkyl sa myslí jednoväzbový nasýtený rozvetvený alebo priamy uhľovodíkový reťazec. Pokiaľ nie je uvedené inak, takéto reťazce obsahujú od 1 do 18 atómov uhlíka. Ako reprezentatívne príklady takýchto alkylových skupín je možné uviesť metylovú skupinu, etylovú skupinu, propylovú skupinu, izopropylovú skupinu, butylovú skupinu, izobutylovú skupinu, sek. butylovú skupinu, terc. butylovú skupinu, pentylovú skupinu, izopentylovú skupinu, neopentylovú skupinu, terc. pentylovú skupinu, hexylovú skupinu, izohexylovú skupinu, heptylovú skupinu, oktylovú skupinu, nonylovú skupinu, decylovú skupinu, undecylovú skupinu, dodecylovú skupinu, tridecylovú skupinu, tetradecylovú skupinu, pentadecylovú skupinu, hexadecylovú skupinu, heptadecylovú skupinu, oktadecylovú skupinu a podobné ďalšie skupiny. Ak je uvádzaný „nižší“ alkyl, potom alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atómov uhlíka. Rovnaký počet uhlíkových atómov platí pre základný termín „alkán“ a pre odvodené výrazy ako je napríklad „alkoxyskupina“.

Tieto zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť použité, pod dohľadom kvalifikovaných odborníkov, pre inhibovanie nežiadúcich účinkov TNF- α . Uvedené zlúčeniny môžu byť podávané, napríklad v prípade potreby, cicavcovi,

orálne, rektálne alebo parentálne alebo v kombinácii s inými terapeutickými činidlami, zahrňujúcimi antibiotiká, steroidy atď. Orálne dávkové formy zahrňujú tablety, kapsule, dražé a podobne tvarované, zlisované farmaceutické formy. Izotonické solné roztoky, obsahujúce 20 až 100 miligramov/mililiter môžu byť použité pre parentálne podania, ktoré zahŕňajú intramuskulárny, intratekálny, intravenózný a intraarteriálny spôsob podávania. Rektálne podanie môže byť vykonané použitím čapíkov formovaných z bežných nosičov ako je kakaové maslo.

Dávkové režimy musia byť upravené podľa konkrétnej indikácie, veku, hmotnosti a všeobecného fyzického stavu pacienta a požadovanej odozvy, ale všeobecne sa tieto dávky pohybujú v rozmedzí od asi 1 do asi 500 miligramov/deň podľa potreby v jednom alebo viac podaniach za deň. Všeobecne môže počiatočný režim za použitia zlúčenín podľa predmetného vynálezu kopírovať režim, o ktorom je známe, že je účinný k interferovaniu TNF- α aktivity pre iné TNF- α sprostredkované chorobné stavy. Liečených jednotlivcov je potrebné pravidelne sledovať pokiaľ ide o počet T buniek a pomery T4/T8 a/alebo meranie virémie ako sú hladiny reverznej transkriptázy alebo vírusových proteínov a/alebo pokiaľ sa týka progresie problémov spojených s chorobou sprostredkovanou cytokínmi, ako je napríklad kachexia alebo svalová degenerácia. Ak nie je vidieť po normálnom liečebnom režime žiadny efekt, potom sa zvýši podanie činidla, interferujúceho s cytokínovou aktivitou, napríklad o päťdesiat percent za týždeň.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť tiež použité topicky na liečenie alebo profylaxiu topických chorobných stavov sprostredkovaných alebo vyvolaných nadmernou produkciou TNF- α , ako sú napríklad vírusové infekcie, ako napríklad také, ktoré sú spôsobené herpes vírusmi alebo vírusová konjunktivitída atď.

Tieto zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť tiež použité vo veterinárnej liečbe cicavcov iných ako ľudí v prípade potreby prevencie alebo inhibície produkcie TNF- α . Na liečenie TNF- α sprostredkovaných chorôb, či už

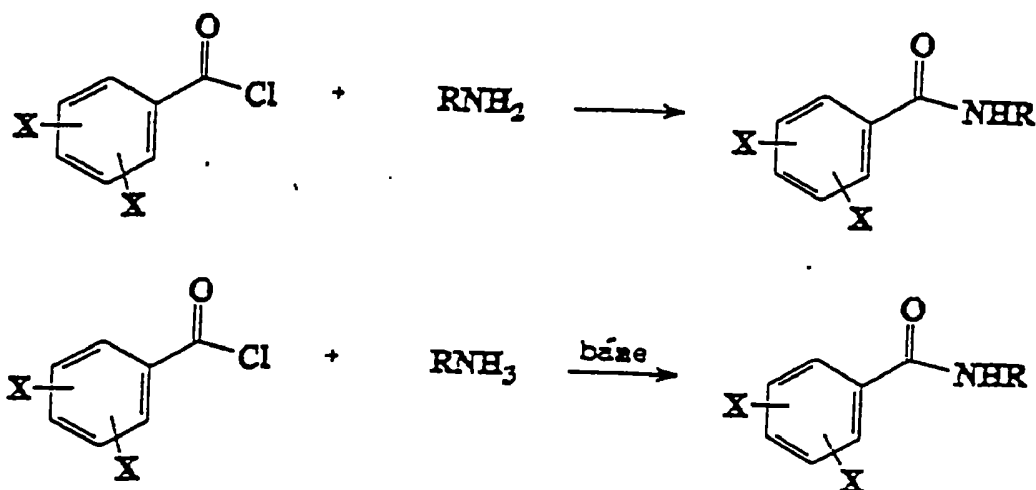
terapeuticky alebo profylakticky, v prípade zvierat prichádzajú do úvahy také chorobné stavy ako sú tie, ktoré boli uvedené vyššie, ale obzvlášť vírusové infekcie. Ako príklady týchto chorôb je možné uviesť vírus mačacej imunosuficiencie, konškú infekčnú vírusovú anémiu, koziu infekčnú vírusovú anémiu, visna virus a maedi virus ako i iné lentivírusy.

Niektoré z týchto zlúčenín podľa vynálezu vykazujú centrá chirality, pričom tieto zlúčeniny môžu existovať ako optické izoméry. Ako racemáty týchto izomérov tak jednotlivé izoméry samotné ako i diastereoizoméry, ak u nich existujú dve chirálne centrá, spadajú do rozsahu predmetného vynálezu. Racemáty môžu byť použité ako také alebo môžu byť rozdelené na svoje jednotlivé izoméry mechanickým spôsobom, ako napríklad chromatografickým spôsobom za použitia chirálneho absorbentu. V alternatívnom spôsobe realizácie môžu byť pripravené jednotlivé izoméry v chirálnej forme alebo oddelené chemicky zo zmesi tak, že sa vytvorí sol s chirálnou kyselinou, ako sú jednotlivé enantioméry 10-gáforsulfónovej kyseliny, gáfrovej kyseliny, alfa-brómgáfrovej kyseliny, metoxyoctovej kyseliny, vínnej kyseliny, diacetylvinnej kyseliny, jablčnej kyseliny, pyrrolidón-5-karboxylovej kyseliny a podobne, a potom je možné uvoľniť jednu alebo obe oddelené báze, prípadne opakovaním procesu tak, že sa získa jeden alebo oba izoméry v podstate prosté druhého izoméru; to znamená vo forme majúcej optickú čistotu > 95 %.

Prevenčia alebo inhibícia produkcie TNF- α za pomoci týchto zlúčenín podľa vynálezu môže byť bežne sledovaná použitím anti- TNF- α protilátok. Napríklad sa platne (Nunc Immunoplates, Roskild, DK) spracovávajú 5 $\mu\text{g}/\text{mililiter}$ čistených králičích anti-TNF- α protilátok pri teplote 4 °C po dobu 12 až 14 hodín. Platne sa potom blokujú 2 hodiny pri teplote 25 °C pomocou PBS/0,05 % Tweenu, obsahujúceho 5 miligramov/mililiter BSA. Po premytí sa aplikuje 100 μl neznámych látok ako i kontrolné látky a platne sa inkubujú pri teplote 4 °C po dobu 12 až 14 hodín. Potom sa platne premyjú a testujú konjugátom peroxidázy (chren) a myšimi anti- TNF- α monoklonálnymi

protilátkami a zafarbenie sa vyvolá o-fenyléndiamínom vo fosfát-citrátovom pufre, obsahujúcom 0,012 % peroxidu vodíka a odpočet sa vykoná pri 492 nm.

Tieto zlúčeniny podľa predmetného vynálezu je možné pripraviť použitím metód, ktoré sú všeobecne známe a používané na prípravu imidov. Všeobecná reakčná schéma zahŕňa reakciu substituovaného amínu alebo amónnej zlúčeniny so substituovaným benzoylchloridom ako je ilustrované v nasledujúcej reakčnej schéme:



Príklady realizácie vynálezu

V nasledujúcich príkladoch sú bližšie ilustrované nové arylamidové zlúčeniny podľa predmetného vynálezu a postup ich prípravy, pričom tieto príklady sú iba ilustratívne a neznamenajú obmedzenie rozsahu tohto vynálezu, ktorý je daný ďalej uvedenými patentovými nárokmi.

Príklad 1

Postup prípravy metylesteru kyseliny N-benzoyl-3-amino-3-(3,4-dimetoxyfenyl)propiónovej.

Do premiešavanej suspenzie hydrochloridu metylesteru kyseliny 3-amino-3,4-dimetoxyfenyl)propiónovej (0,689 gramu, 2,50 mmol) a trietylamiínu

(0,7 mililitra, 5 mmol) v 15 mililitroch tetrahydrofuránu, chladenej na ľadovom kúpeľi, sa pridá 0,3 mililitra benzoylchloridu (2,6 mmol). Chladiaci kúpeľ sa odstráni po 15 minútach a zmes sa mieša ďalších 45 minút. Reakčná zmes sa potom zriedi 15 mililitrami solanky a 15 mililitrami vody a potom sa čiastočne zahustí vo vákuu pre odstránenie tetrahydrofuránu. Reakčná kaša sa sfiltruje, pevná látka sa suší na vzduchu, potom sa suší vo vákuu (pri teplote 60 °C, < 1 mm), pričom sa získa 0,86 gramu (100 %) produktu vo forme bieleho prášku:

^1H NMR (dmso- d_6 , 250 MHz) δ :

8,84 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H, NH), 7,83 (m, 2 H Ar), 7,60 - 7,35 (m, 3 H Ar), 7,06 (s, 1 H, Ar), 6,90 (m, 2 H, Ar), 5,50-5,30 (m, 1 H, CHN), 3,75 (s, 3 H, OCH₃), 3,72 (s, 3 H, OCH₃), 3,46 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3,05 - 2,75 (m, 2 H, CH₂);

^{13}C NMR (dmso- d_6) δ :

170,8, 165,6, 148,6, 147,9, 134,9, 134,5, 131,2, 128,3, 127,3, 118,5, 111,6, 110,6, 55,5, 55,5, 51,4, 49,7, 40,6.

Elementárna analýza pre C₁₉H₂₁NO₅:

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

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

Príklad 2

Postup prípravy metylesteru kyseliny N-(3-nitrobenzoyl)-3-amino-3-(3,4-dimetoxyfenyl)propiónovej

Do premiešavanej suspenzie hydrochloridu metylesteru kyseliny 3-amino-(3,4-dimetoxyfenyl)propiónovej (1,38 gramu, 5,00 mmol) a trietylaminu (1,5 mililitra, 10,8 mmol) v 10 mililitroch tetrahydrofuránu, chladenej na vodnom kúpeľi, sa pridá 3-nitrobenzoylbenzoylchlorid (0,928 gramu, 5,00 mmol) naraz. Vznikne hustá kaša. Po 15 minútach sa odstráni chladiaci kúpeľ a zmes sa ďalšiu hodinu mieša. Reakčná zmes sa zriedi 50 mililitrami vody a potom sa čiastočne zahustí vo vákuu za účelom odstránenia tetrahydrofuránu. Reakčná zmes sa filtruje, pevná látka sa premyje viackrát vodou, suší sa na vzduchu a

suší sa potom vo vákuu (60 °C, < 1 mm) a získa sa 1,85 gramov (95 %) produktu ako šedavo bieleho prášku:

^1H NMR (dmso- d_6 , 250 MHz) δ :

8,83 (t, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 8,35 (m, 1 H, Ar), 8,20 (m, 1 H, Ar), 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 1 H, NH), 7,63 (t, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,95-6,75 (m, 3 H, Ar), 5,86 (m, 1 H, CHCO), 3,85 (s, 3 H, OCH₃), 3,68 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3,01 (m, 2 H, CH₂);

^{13}C NMR (dmso- d_6) δ :

172,0, 164,1, 149,1, 148,6, 148,2, 135,8, 133,1, 123,7, 129,8, 126,1, 118,2, 111,2, 109,9, 55,9, 55,8, 52,0, 50,2, 39,5.

Príklad 3

Postup prípravy metylesteru kyseliny N-(3-aminobenzyl)-3-amino-3-(3,4-dimetoxyfenyl)propiónovej.

K roztoku etylesteru kyseliny N-(3-nitrobenzoyl)-3-amino-3-(3,4-dimetoxyfenyl)-propiónovej (1,25 gramu, 3,22 mmol) v zmesi 150 mililitrov etylacetátu a 75 mililitrov metanolu (zmes sa šetrne zahreje pre rozpustenie všetkých pevných látok a potom sa nechá ochladnúť na teplotu miestnosti) sa pridá 0,25 gramu 10 % Pd/C. Zmes sa potom spracováva pri tlaku 420 kPa H₂ po 2,5 hodiny na trepačke Parrovho typu. Postup reakcie sa sleduje pomocou chromatografie v tenkej vrstve TLC, etylacetát/metylénchlorid v pomere 1/9, UV), pričom bola táto reakcia dokončená po 2,5 hodinách. Reakčná zmes sa filtruje cez celit za účelom odstránenia katalyzátora. Filtrát sa zahustí vo vákuu, pričom sa získa biela pevná látka, ktorá sa suší vo vákuu (60 °C, < 1 mm) a získa sa 1,07 gramu (93 %) požadovaného produktu:

^1H NMR (dmso- d_6 , 250 MHz) δ :

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

¹³C NMR (dmso-d₆) δ :

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

Príklad 4

Postup prípravy metylesteru kyseliny N-(4-nitrobenzyl)-3-amino-3-(3,4-dimetoxyfenyl)propiónovej.

Do premiešavanej suspenzie hydrochloridu metylesteru kyseliny 3-amino-3-(3,4-dimetoxyfenyl)propiónovej (1,38 gramu, 10,8 mmol) a trietylaminu (1,38 gramu, 10,8 mmol), v 25 mililitroch tetrahydrofuránu, chladenej na ľadovom kúpeľi, sa pridá 4-nitrobenzoylchlorid (0,928 gramu, 5,00 mmol) naraz. Po 15 minútach sa odstráni chladiaci kúpeľ a reakčná zmes sa mieša 45 minút. Reakčná zmes sa potom zriedi 50 mililitrami vody. Reakčná kaša sa sfiltruje a pevná látka sa premyje vodou, suší na vzduchu a potom sa suší vo vákuu (60 °C, < 1 mm), pričom sa získa 1,86 gramu (94 %) produktu vo forme žltého prášku:

¹H NMR (CDCl₃/TMS, 250 MHz) δ :

8,27 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,98 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,77 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H, NH), 6,95 - 6,75 (m, 3 H, Ar), 5,55 (m, 1 H, CH), 3,86 a 3,85 (2 s, 6 H, 2 OCH₃), 3,68 (s, 3 H, CO₂CH₃), 3,00 (m, 2 H, CH₂);

¹³C NMR (CDCl₃/TMS) δ :

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

Príklad 5

Postup prípravy metylesteru kyseliny N-(4-aminobenzoyl)-3-amino-3-(3,4-dimetoxyfenyl)propiónovej.

K roztoku metylesteru kyseliny N-(3-nitrobenzoyl)-3-amino-3-(3,4-dimetoxyfenyl)propiónovej (1,25 gramu, 3,22 mmol) v zmesi 100 mililitrov etylacetátu a 50 mililitrov metanolu (zmes sa šetrne zahrieva za účelom rozpustenia všetkých pevných látok a potom sa nechá vychladnúť na teplotu miestnosti), na čo sa pridá 0,25 gramu 10 % Pd/C. Zmes sa potom spracováva pri tlaku 420 kPa H₂ po dobu 2,5 hodiny na trepačke Parrovho typu. Postup reakcie sa sleduje pomocou chromatografie v tenkej vrstve TLC (etylacetát/metylénchlorid v pomere 1/9, UV), pričom táto reakcia bola dokončená po 2,5 hodine. Reakčná zmes sa sfiltruje cez celit za účelom odstránenia katalyzátora. Filtrát sa zahustí vo vákuu, čím sa získa biela pevná látka, ktorá sa suší vo vákuu (60 °C, < 1 mm), pričom týmto horeuvedeným postupom sa vyrobí 1,10 gramu (96 %) požadovaného produktu:

¹H NMR (dmso-d₆, 250 MHz) δ:

8,32 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, NH), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, Ar), 7,03 (s, 1 H, Ar), 6,88 (m, 2H, Ar), 6,54 (d, J = 8,6, 2 H, Ar), 5,62 (s, 2 H, NH₂), 5,38 (m, 1H, CHCO₂), 3,74 (s, 3 H, OCH₃), 3,71 (s, 3 H, OCH₃), 3,56 (s, 3 H, CO₂CH₃), 2,94 (dd, J = 8,8, 15,3 Hz, 1 H), 2,80 (dd, J = 6,5, 15,3, 1 H); 2,80 (dd, J = 6,5, 15,3, 1 H);

¹³C NMR (dmso-d₆) δ:

170,9, 165,5, 151,7, 148,5, 147,8, 135,4, 128,8, 121,1, 118,5, 112,5, 111,6, 110,6, 55,5, 55,5, 51,3, 49,4, 40,8.

Príklad 6

Postup prípravy metylesteru kyseliny N-(3-metoxybenzoyl)-3-amino-3-(3,4'-dimetoxyfenyl)propiónovej.

Do premiešavanej suspenzie hydrochloridu metylesteru kyseliny 3-amino-3-(3',4'-dimetoxifynyl)propiónovej (0,689 gramu, 2,50 mmol) a 0,7 mililitrov trietylamínu v 20 mililitroch bezvodého tetrahydrofuránu, chladené na ľadovom kúpeli, sa pridá 3-metoxibenzoylchlorid (2,5 mmol) striekačkou. Po 30 minútach sa reakčná zmes nechá ohriať na teplotu miestnosti a mieša sa 1 hodinu. Reakčná zmes sa potom spracuje 20 mililitrami vody. Tetrahydrofurán sa odstráni vo vákuu a výsledná zmes sa extrahuje metylénchloridom (2 podiely po 25 mililitroch). Spojené extrakty sa sušia nad síranom sodným a zahustením sa získa hustý olej. Surový produkt sa čistí okamihovou chromatografickou metódou (silikagél, etylacetát/hexány v pomere 1,4/8,6) a získa sa 0,5 gramu (56 %) svetlozelenej pevnej látky (vosk):

Teplota topenia: 123,5 až 125 °C:

^1H NMR (CDCl_3/TMS , 250 MHz) δ :

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

^{13}C NMR (CDCl_3/TMS) δ :

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

TLC (etylacetát/hexány v pomere 2/8, UV) $R_f = 0,26$.

Elementárna analýza pre $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_6$:

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

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

Príklad 7

Postup prípravy metylesteru kyseliny N-nikotinoyl-3-amino-3-(3',4'-dimetoxifynyl)propiónovej.

Do premiešavanej suspenzie hydrochloridu 3-amino-3-(3,4'-dimetoxymetyl)propionátu (1,38 gramu, 5,0 mmol) a trietylamínu (1,5 mililitra, 10,8 mmol) v 20 mililitroch tetrahydrofuránu, chladené na teplotu 0°C, sa pridá hydrochlorid nikotinoylchloridu (0,89 gramu, 5,0 mmol) naraz. Hustá kaša sa 15 minút mieša a potom sa nechá zohriať na teplotu miestnosti a v miešaní sa pokračuje 2 hodiny. Reakčná zmes sa spracuje 20 mililitrami vody a vznikne hnedo zafarbený roztok. Tetrahydrofurán sa odstráni vo vákuu a vodná vrstva sa extrahuje metylénchloridom (3 podiely po 25 mililitroch). Spojené extrakty sa sušia nad síranom horečnatým a zahustia vo vákuu (60 °C < 1 mm) za získania 0,52 gramu (30 %) surového produktu. Surový produkt sa čistí okamihovou chromatografickou metódou (silikagél, 5 % metanol/metylénchlorid) a suší sa vo vákuu (60 °C < 1 mm) pričom sa získa 0,38 gramu (22%) produktu vo forme bielej pevnej látky:

^1H NMR (CDCl_3) δ :

9,10 - 9,00 (m, 1 H), 8,80 - 8,69 (m, 1 H), 8,19 - 8,08 (m, 1 H), 7,65 - 7,31 (m, 2 H), 6,96 - 6,76 (m, 3 H), 5,64 - 5,50 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,14 - 2,37 (m, 2H).

^{13}C NMR (CDCl_3) δ :

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

HPLC 99,47 %.

Príklad 8

Postup prípravy metylesteru kyseliny N-acetyl-3-amino-3-(3,4'-dimetoxymetyl)propionovej.

Do suspenzie hydrochloridu metylesteru kyseliny 3-amino-3-(3,4'-dimetoxymetyl)propionovej (1,97 gramu, 7,14 mmol a trietylamínu (2,15 mililitra,

15,43 mmol) vo 30 mililitroch tetrahydrofuránu, chladenej na ľadovom kúpeľi, sa pridá acetylchlorid (0,51 mililitrov, 7,14 mmol). Po 15 minútach sa chladiaci kúpeľ odstráni a zmes sa mieša ďalšie 2 hodiny. Reakčná zmes sa zriedi vodou (25 mililitrov) a potom sa čiastočne zahustí vo vákuu za účelom odstránenia tetrahydrofuránu. Zvyšková vodná zmes sa extrahuje metylénchloridom (3krát, 20 mililitrov) a spojené organické extrakty sa sušia nad síranom horečnatým. Metylénchlorid sa odstráni vo vákuu za získania 1,40 gramov surového produktu vo forme oranžového oleja. Surový produkt sa čistí okamihovou chromatografickou metódou (silikagél), 5 % metanol/metylénchlorid), pričom sa získa 1,22 gramu produktu vo forme oleja, ktorý neskôr tuhne, pretrvávajú v ňom malé množstvá nečistôt a pevná látka sa rekryštaluje z hexánu/etylacetátu. Biela pevná látka sa suší vo vákuu (30 °C, < 1 mm) za získania 0,81 g (41 %) produktu vo forme bielej pevnej látky:

^1H NMR (CDCl_3) δ :

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

^{13}C NMR (CDCl_3) δ :

171,2, 169,2, 149,1, 148,5, 133,1, 118,1, 111,2, 110,0, 55,9, 51,8, 49,4, 39,7, 23,4,

HPLC 98,63 %.

Príklad 9

Tablety, obsahujúce 50 miligramov účinnej zložky, môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zložky (na 1000 tabliet)

účinná zložka	50,0 gramu
laktóza	50,7 gramu
pšeničný škrob	7,5 gramu

polyetylén glykol 6000	5,0 gramu
mastek	5,0 gramu
stearát horečnatý	1,8 gramu
demineralizovaná voda	zvyšok

Pevné zložky sa najprv pretlačia sitom s rozmerom ôk 0,6 milimetra. Potom sa zmieša účinná zložka, laktóza, mastek, stearát horečnatý a polovica škrobu. Ďalšia polovica škrobu sa suspenduje v 40 mililitroch vody a táto suspenzia sa pridá do vriaceho roztoku polyetylén glykolu v 100 mililitroch vody. Výsledná pasta sa pridá k práškovým zložkám a zmes sa granuluje, ak je to nevyhnutné za prídavku vody. Granulát sa suší cez noc pri teplote 35 °C, pretlačí sa sitom s rozmerom ôk 1,2 milimetra a zlisuje sa za vzniku tabliet približne s priemerom 6 milimetrov, ktoré sú z oboch strán í onkávne.

Príklad 10

Tablety, obsahujúce každá 100 miligramov účinnej zložky, môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zložky (na 1000 tabliet)

účinná zložka	100,0 gramu
laktóza	100,0 gramu
pšeničný škrob	47,0 gramu
stearát horečnatý	3,0 gramu

Všetky pevné zložky sa najprv pretlačia sitom s rozmerom ôk 0,6 milimetra. Potom sa zmieša účinná zložka, laktóza, stearát horečnatý a polovica škrobu. Druhá polovica škrobu sa suspenduje v 40 mililitroch vody a táto suspenzia sa pridá do 100 mililitroch vriacej vody. Výsledná pasta sa pridá k práškovým zložkám a zmes sa granuluje, ak je to nevyhnutné za prídavku

vody. Granulát sa suší cez noc pri teplote 35 °C, pretlačí sa sitom s rozmerom ôk 1,2 milimetra a zlisuje sa za vzniku tabliet s priemerom približne 6 milimetrov, ktoré sú z oboch strán konkávne.

Príklad 11

Tablety, obsahujúce každá 75 miligramov účinnej zložky, môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zložky (na 1000 tabliet)

účinná zložka	75,0 gramu
mannitol	230,0 gramu
laktóza	150,0 gramu
mastek	21,0 gramu
glycín	12,5 gramu
kyselina steárová	10,0 gramu
sacharín	1,5 gramu
5% roztok želatíny	zvyšok

Všetky pevné zložky sa najprv pretlačia sitom s rozmerom ôk 0,25 milimetra. Manitol a laktóza sa zmiešajú, granulujú za prídavku roztoku želatíny, pretlačia sitom s rozmerom ôk 2 milimetre, sušia sa pri teplote 50 °C a opäť pretlačia sitom s rozmerom ôk 1,7 milimetra. Účinná zložka, glycín a sacharín sa dôkladne premiešajú, pridá sa manitol, laktózový granulát, kyselina steárová a mastek a všetko sa dôkladne premieša a zlisuje za vzniku tabliet s približným priemerom 10 milimetrov, ktoré sú z oboch strán konkávne a majú zárez pre rozlomenie na hornej strane.

Príklad 12

Tablety, obsahujúce každá 10 miligramov účinnej zložky, môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zložky (na 1000 tabliet)

účinná zložka	10,0 gramu
laktóza	328,5 gramu
kukuričný škrob	17,5 gramu
polyetylénglykol 6000	5,0 gramu
mastenec	25,0 gramu
stearát horečnatý	4,0 gramov
demineralizovaná voda	zvyšok

Pevné zložky sa najprv pretlačia sitom o veľkosti ôk 0,6 milimetra. Potom sa homogénne premieša účinná zložka, laktóza, mastenec, stearát horečnatý a polovica škrobu. Druhá polovica škrobu sa suspenduje v 65 mililitroch vody a táto suspenzia sa pridá do vriaceho roztoku polyetylénglykolu v 260 mililitroch vody. Výsledná pasta sa pridá k práškovým zložkám a celá zmes sa premieša a granuluje, ak je to nevyhnutné za prídavku vody. Granulát sa suší cez noc pri teplote 35 °C, pretlačí sa sitom o veľkosti ôk 1,2 milimetra a zlisuje sa za vzniku tabliet s priemerom približne 10 mililitrov, ktoré sú z oboch strán konkávne a majú zárez pre rozlomenie na hornej strane.

Príklad 13

Želatínové kapsule so suchou náplňou, obsahujúca každá 100 miligramov účinnej zložky, môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zloženie (na 100 kapsulí)

účinná zložka	100,0 gramu
mikrokryštalická celulóza	30,0 gramu
laurylsulfát sodný	2,0 gramu
stearát horečnatý	8,0 gramu

Laurylsulfát sodný sa preoseje do účinnej zložky cez sito s veľkosťou ôk 0,2 milimetra a tieto dve zložky sa intenzívne mieša 10 minút. Potom sa cez sito s veľkosťou ôk 0,9 milimetra pridá mikrokryštalická celulóza a celok sa opäť mieša po dobu 10 minút. Nakoniec sa pridá stearát horečnatý cez sito s veľkosťou ôk 0,8 milimetra a po ďalších 3 minútach miešania sa zmes zavedie po častiach predstavujúcich 140 miligramov (každý podiel) do želatínových kapsulí so suchou náplňou s veľkosťou 0 (pretiahnutá).

Príklad 14

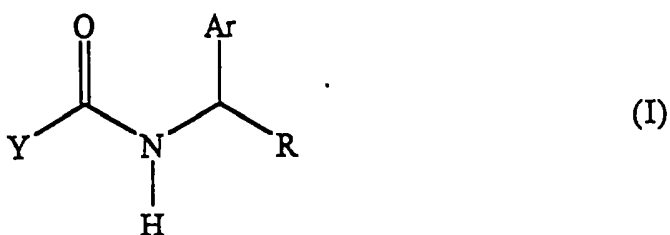
Roztok pre injekcie alebo infúzny roztok s koncentráciou 0,2 % môže byť pripravený nasledujúcim spôsobom:

účinná zložka	5,0 gramu
chlorid sodný	22,5 gramu
fosfátový pufer pH 7,4	300,0 gramu
demineralizovaná voda	do 2500,0 ml

Účinná zložka sa rozpustí v 1000 mililitroch vody a sfiltruje sa cez mikrofilter. pridá sa roztok pufru a objem celej zmesi sa upraví vodou na 2500 mililitrov. Na prípravu dávkových jednotkových foriem sa každý podiel s objemom 1,0 mililitra alebo 2,5 mililitra zavedie do sklenených ampulí (každá obsahuje 2,0 miligramov alebo 5,0 miligramov účinnej zložky).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozície, majúce vzorec I



v ktorom:

Ar znamená

- (i) nesubstituovanú alkylovú skupinu s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom obsahujúcu 1 až 12 atómov uhlíka,
- (ii) substituovanú alkylovú skupinu s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom obsahujúcu 1 až 12 atómov uhlíka
- (iii) fenylovú skupinu
- (iv) fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými substituentami, kde každý substituent je nezávisle na ostatných vybratý zo skupiny zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karbetoxy, karbometoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, substituovanú amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén,
- (v) heterocyklus alebo

(vi) heterocyklus substituovaný jedným alebo viac substituentami, kde každý nezávisle na ostatných je vybratý zo skupiny zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karbetoxyskupinu, karbometoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén,

R znamená -H, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH alebo -CH₂CO₂,

kde Z je alkoxyskupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, benzyloxyskupina alebo skupina NHR¹,

kde R¹ je H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, a

Y znamená

(i) fenylovú skupinu alebo heterocyklický kruh, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viac substituentami, kde každý nezávisle na ostatných je vybratý zo skupiny, zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karbetoxyskupinu, karbometoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén alebo

(ii) naftylovú skupinu.

2. Kompozícia podľa nároku 1, kde Ar je fenylová skupina substituovaná dvomi metoxyskupinami.

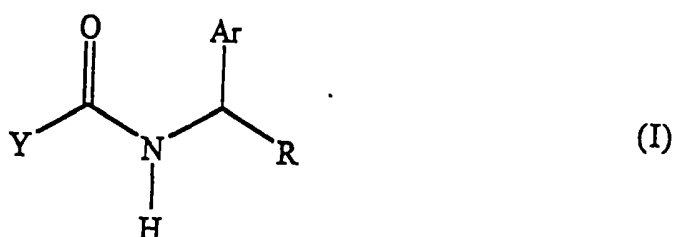
3. Kompozícia podľa nároku 2, kde R znamená skupinu $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{CH}_3$.

4. Kompozícia podľa nároku 2, kde Y znamená fenylovú skupinu.

5. Kompozícia podľa nároku 2, kde Y znamená naftylovú skupinu.

6. Kompozícia podľa nároku 2, kde Y znamená pyridylovú skupinu.

7. Spôsob zníženia hladín $\text{TNF-}\alpha$ u saccov, **vyznačujúci sa tým, že** zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny všeobecného vzorca I:



v ktorom:

Ar znamená

(i) nesubstituovanú alkylovú skupinu s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom obsahujúcu 1 až 12 atómov uhlíka,

(ii) substituovanú alkylovú skupinu s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom obsahujúcu 1 až 12 atómov uhlíka

(iii) fenylovú skupinu

(iv) fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými substituentami, kde každý substituent je nezávisle na ostatných vybratý zo skupiny zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karbetoxy, karbometoxyskupinu,

karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbomoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, substituovanú amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén,

(v) heterocyklus alebo

(vi) heterocyklus substituovaný jedným alebo viac substituentami, kde každý nezávisle na ostatných je vybratý zo skupiny zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karbetoxyskupinu, karbometoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén,

R znamená -H, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH alebo -CH₂COZ,

kde Z je alkoxyskupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, benzyloxyskupina alebo skupina NHR¹,

kde R¹ je H alebo alkylová skupina obsahujúca 1 až 10 atómov uhlíka, a

Y znamená

(i) fenylovú skupinu alebo heterocyklický kruh, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným alebo viac substituentami, kde každý nezávisle na ostatných je vybratý zo skupiny, zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karbetoxyskupinu, karbometoxyskupinu,

karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén alebo

(ii) naftylovú skupinu

tomuto cicavcovi.

8. Spôsob inhibície TNF- α -aktivovanej retrovírusovej replikácie u cicavca, **vyznačujúci sa tým, že** zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 1 cicavcovi.

9. Spôsob inhibície TNF- α -aktivovanej retrovírusovej replikácie u cicavca, **vyznačujúci sa tým, že** zahŕňa podanie účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 2 cicavcovi.

10. Farmaceutický prostriedok **vyznačujúci sa tým, že** obsahuje množstvo zlúčeniny podľa nároku 1 účinné po jednej alebo viac dávkach na inhibíciu TNF- α .

11. Farmaceutický prostriedok, **vyznačujúci sa tým, že** obsahuje množstvo zlúčeniny podľa nároku 2 účinné po jednej alebo viac dávkach na inhibíciu TNF- α .