

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

206 182 B

(21) A bejelentés száma: 6526/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 12. 13.
(30) Elsőbbségi adatok:
284 505 1988. 12. 14. US

(51) Int. Cl.⁵

A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1990. 06. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1992. 09. 28. SZKV 92/09

(72) Feltaláló:

Walker, Frederick Judson, Preston, Connecticut (US)

(73) Szabadalmas:

Pfizer Inc., New York, New York (US)

(54)

Eljárás az interleukin-1 termelést gátló 5-hidroxi- és 5-metoxi-2-amino-pirimidineket tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására

(57) KIVONAT

Eljárás hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására. Az (I) általános képletben

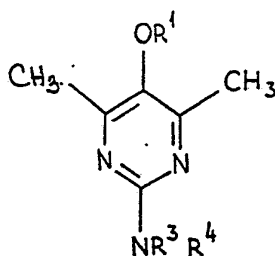
R¹ jelentése H vagy -CH₃,

R³ jelentése egyenesláncú alkil- vagy fenil-alkilcso-

port, amely a fenilcsoportban 1 fluor- vagy klór-atommal lehet helyettesítve, és

R⁴ jelentése H vagy -CH₃.

E vegyületek emlősökben az interleukin-1 termelés gátlására használhatók fel.



(I)

A találmány tárgya eljárás 5-hidroxi- és 5-metoxi-2-amino-pirimidinek egyes származékait és gyógyászati szempontból elfogadható sóikat hatóanyagként tartalmazó interleukin-1(IL-1) termelést gátló gyógyászati készítmény előállítására.

A készítmények az interleukin-1 által közvetített rendellenességek és funkciózavarok kezelésére alkalmazhatók, pl. a csontszövet és a kötőszövet-anyagszere rendellenességei és az immunrendszer működési zavarai esetében, emlősökben.

A 4 711 888 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás olyan (A) általános képletű 5-hidroxi- és 5-alkoxi-pirimidineket – és ezek gyógyászati szempontból elfogadható sóit – ismertet, amelyekben egyebek között,

R₁ jelentése H vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése H, 1–15 szénatomos alkil- vagy fenilcsoportban 1 vagy 2 fluor- vagy klóratommal helyettesített vagy helyettesítetlen fenil-(1–14 szénatomos)-alkilcsoport,

R₃ jelentése 1–6 szénatomos alkilcsoport,

R₄ jelentése H vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport, és

R₅ jelentése H vagy 1–6 szénatomos alkilcsoport.

A szabadalmi leírásban rámutatnak arra, hogy ezek a vegyületek a leukotrién szintézis inhibitorai és tüdőbetegségek, gyulladásos megbetegedések, allergiás és szív-érrendszeri panaszok kezelésére használhatók, ezenkívül szövetvédő tulajdonságúak, és ezért a gyomorfekély kezelésére alkalmazhatók.

Az említett vegyületek vonatkozásában a következő konkrét betegségek kezelésében való felhasználhatóságot írják le: asztma, bronchitisz, tüdőbetegség, pl. magas vérnyomás és hipoxia fennállása a tüdőben, gyomorfekély, pszoriázis, artritisz, gyulladásos bélbetegségek, ill. szív-érrendszeri görcsös állapot, mint az akut szívizominfarktus.

Az említett szabadalmi leírás kitanítását e hivatkozás révén a jelen leírás részévé tesszük.

Kísérleteink során megállapítottuk, hogy a fenti hatások nem függenek össze a találmány szerinti alkalmazási területtel, mivel a fenti vegyületeknek csak egy része mutatott IL-1 termelést gátló hatást.

A 4 554 276 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (szabadalmas: Pfizer) (B) általános képletű 2-amino-5-hidroxi-4-metil-pirimidin-származékokat és ezek gyógyászati szempontból elfogadható savaddíciós sóit írja le; e képletben egyebek között,

R jelentése H vagy 1–15 szénatomos alkilcsoport és

R' jelentése 1–15 szénatomos alkilcsoport.

A szabadalmi leírás ismerteti, hogy ezek a vegyületek gátolják a leukotrién szintézist és felhasználhatók a tüdőbetegségek, gyulladásos és szív-érrendszeri betegségek, a rák és a pszoriázis kezelésében. Leírják ezenkívül, hogy ezek a vegyületek sejtvédő aktivitásúak, ezért a gyomorfekély kezelésére is felhasználhatók.

A 4 673 677 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás (szabadalmas: Pfizer) ismertet egy eljárást, amely szerint a gyomor-bélrendszer rendellenességeit a 4 554 276 sz. (az előbbiekből tárgyalt) szabadalmi leírás szerinti vegyületekkel kezelik. Mind-

két említett szabadalmi leírás (szabadalmas: Pfizer) kitanítását a hivatkozás révén a jelen leírás részévé tesszük.

Az interleukin-1-ről (IL-1) leírják, hogy mind in vitro, mind in vivo elősegíti a reszorpciót a csontszövetben (M. Hayward, Ch. Fiedler-Nagy: Agents and Actions, 22, 251–254, 1987). Ezek a szerzők ugyan csak leírják, hogy az IL-1 (egyebek között) indukálja a prosztaglandin E₂ (PGE₂) termelését. A PGE₂ a csontban végbemenő reszorpció stimulátora és szerepet játszik a csontszövet mennyiségének csökkenésében (M. A. Hayward, T. J. Caggiano: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 22, Sec. IV., 17. fejezet, p. 172–177, 1987). Az oszteoporózist úgy definiálják (l. az előbbi idézetet), mint a csont ásványi anyagának a szilárdságot csökkentő elvesztését, amelynek eredményeként magasabb a törések aránya.

Az interleukin-1-ről leírták, hogy számos betegség patogenezisében szerepet játszik (C. A. Dinarello, J. Clin. Immunol. 5, 287–297, 1985); ezeket az ismertetéseket e hivatkozás révén a leírás részévé tesszük. Továbbá megemlítendő, hogy megállapították: egy IL-1-hez hasonló anyag magas koncentrációban fordul elő pszoriázis esetén (R. D. Camp és munkatársai, J. Immunol. 137, p. 3469–3474, 1986).

Az etodolak – 1,8-dietil-1,3,4,9-tetrahidropirano(3,4-b)-indol-1-ecetsav –, egy nem-szteroid gyulladásgátló vegyület (amelyet a 4 677 132 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismertet) közismerten csökkenti a PGE₂ szintet és mérsékli a csontreszorpciót. Az etodolak a (C) képlettel írható le.

Kimutatták, hogy egyes nem-szteroid gyulladásgátló vegyületek, mint az indometacin és az ibuprofen nem csökkenti – terápiás szintekben – az IL-1 termelést. A ciklosporin A hasonlóképpen nem fejt ki ilyen hatást. A kortikoszteroidok viszont hatásosak az IL-1 termelés csökkentésében (C. A. Dinarello, l. az előbbi idézetet). Egyes lipoxigenáz inhibitorokról – amilyen pl. az 5,8,11,14-eikozatetrainonsav (ETYA) és a 3-amino-1-(3-trifluor-metil-fenil)-2-pirazolin (BW755C) – leírják (C. A. Dinarello és munkatársai, Int. J. Immunopharm. 6, p. 43–50, 1984) hogy csökkentik a humán monocitákat tartalmazó rendszerben, in vitro, a leukocita pirogén anyaga (ez feltételezhetően IL-1) termelődését.

A találmány kidolgozását megelőzően azonban nem számoltak be arról, hogy a találmány szerinti vegyületeket vagy sóikat felhasználják (vagy felhasználni szándékoznak) az IL-1 termelés és az IL-1 által közvetített rendellenességek és működési zavarok (pl. egyes csontszöveti és kötőszöveti metabolizmus rendellenességek és bizonyos immunrendszeri működési zavarok) kezelésére és nem is tárgyalják e vegyületeknek az ilyen kezeléseknél játszott szerepét.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek (5-hidroxi- és 5-metoxi-pirimidinek) és gyógyászati szempontból elfogadható sóik – e képletben

R¹ jelentése H vagy –CH₃,

R³ jelentése egy 7–11 szénatomos egyenesláncú alkil- vagy egy fenil-(1–8 szénatomos)-alkilcsoport,

amely utóbbiban a fenilcsoport 1 fluor- vagy klór-atommal lehet helyettesítve és

R^4 jelentése H vagy $-CH_3$ –

gátolják az IL-1 termelést és így felhasználhatók az IL-1 által közvetített rendellenességek és működési zavarok – pl. a csontszövet és a kötőszövet metabolizmus egyes rendellenességei és az autoimmun rendszer működési zavarai – kezelésére emlősökben.

Az ilyen csontszövet metabolizmus rendellenességek közé tartozik az oszteoporózis, de a találmány nem korlátozódik erre az esetre. Példaként, és nem korlátozó jelleggel megemlítjük, hogy az ilyen kötőszövet anyagcsere rendellenességek közé tartozik a fog körüli szövetek rendellenes működése és a szöveti hegesedés. Az IL-1 által közvetített immunrendszeri működési zavarok közé tartozik – korlátozó jelleg nélkül – az allergia és a pszoriázis.

A vegyületek és gyógyászati szempontból elfogadható sóik alkalmazási módszere abból áll, hogy egy emlősnek az ilyen vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmény hatásonként mennyiségét adagolunk be. A „bevitel” bármely ismert módszert jelenthet, amely terápián képes egy ilyen vegyületet egy emlősnek hozzáférhetővé tenni. Ilyen pl. az orális vagy a parenterális bevitel, amint azt a következőkben részletezzük.

Az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászati szempontból elfogadható sóikat – e képletben

R^1 jelentése H vagy $-CH_3$,

R^3 jelentése 7–11 szénatomos egyenesláncú alkilcsoport vagy fenil-(1–8 szénatomos)-alkilcsoport, amely utóbbi a fenilcsoportban 1 fluor-atommal helyettesítve lehet és

R^4 jelentése H vagy $-CH_3$ –,

valamint az előállításukra irányuló eljárást a 4554276 és a 4711888 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás ismerteti, amely eljárásokat a hivatkozás révén a leírás részévé teszünk. Az 1. igényponthoz szereplő „ismert módon előállított” kifejezés a technika állásából megismerhető eljárásokra vonatkozik.

A találmány e vegyületek új felhasználásán alapul, amely módszereket biztosít az interleukin-1 (IL-1) termelés emlősökben való termelésének gátlására. Ezek a módszerek, az interleukin-1 által közvetített rendellenességek és működési zavarok, pl. a csontszövet és a kötőszövet metabolizmus betegségeinek és az immunrendszer működési zavarainak kezelésére irányulnak.

A találmány szerinti eljárással előállított gyógyszerkészítmények közül kitüntettek azok, amelyekben a következő (I) általános képletű vegyületeket alkalmaz-

$R^1 = H$,

$R^3 = -(CH_2)_8CH_3$ vagy $-(CH_2)_6C_6H_5$ és

$R^4 = H$; ezenkívül azok, amelyekben

$R^1 = -CH_3$,

$R^3 = -(CH_2)_6C_6H_5$ és

$R^4 = -CH_3$.

Különösen előnyös az a vegyület, amelyben

$R^1 = H$,

$R^3 = -(CH_2)_6C_6H_5$ és

$R^4 = H$.

Mint ezt a 4554276 és a 4711888 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás tárgyalja: a találmány szerinti, az előbbieken leírt hatóanyagok gyógyászati szempontból elfogadható sókat képezhetnek. Valamennyi ilyen gyógyászati szempontból elfogadható sőt tartalmazó gyógyszerkészítmény előállítására a találmány tárgyát képezi; előállításuk az említett szabadalmi leírások szerint történhet. A találmány oltalmi körébe tartozó megfelelő sók közé tartoznak a szerves és szervetlen savakkal és bázisokkal képzett sók egyaránt.

Kitüntetett savaddíciós sók a következő savak sói: ecetsav, aszkorbinsav, tejsav, kénsav, hidrogénbromid, hidrogénjodid és hidrogénklorid. Különösen kitüntettek a nátrium-sók ($R^1 = H$), a hidrokloridok, foszfátok és a tartarátok.

A szakember által ismert, hogy az interleukin-1 legalább 2 különböző alakban (alfa- és béta-alak; C. A. Dinarello, FASEB J., 2, p. 108–115, 1988) fordul elő. A leírásban és az igénypontokban alkalmazott „interleukin-1 (IL-1)” kifejezés az IL-1 valamennyi ilyen alakját magában foglalja, azaz a következőket: IL-1; IL-1 béta; IL-1 alfa; (IL-1 alfa + IL-1 béta).

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületeket és a gyógyászati szempontból elfogadható sóikat tartalmazó gyógyszerkészítményeket beadagolhatjuk emlősöknek. Az ilyen vegyületek és sóik az emlősöknek önmagukban vagy – előnyösen – gyógyászati szempontból elfogadható vivőanyagokkal vagy hígítószerrel kombinálva gyógyszerkészítmény alakjában kikészítve adagolhatók be, a standard gyógyszerészeti gyakorlat szerint. A bevitel orálisan vagy parenterálisan történhet. A parenterális bevitel az általunk használt értelemben a következőket foglalja magában (de nem korlátozódik ezekre): intravénás, intramuszkuláris, intraperitoneális, szubkután, transzdermális, transzmukozális és helyi (ideértve, de nem korlátozó értelemben a szájmosás keretében történő alkalmazást). A találmány szerinti eljárás keretében azonban általában kitüntetjük azt a megoldást, hogy az ilyen vegyületeket és sóikat helyileg alkalmazzuk.

Ezeket a vegyületeket és sóikat a leginkább kitüntetett megoldás szerint a kb. 0,01 mg–kb. 100 mg/testtömeg-kg tartományba eső dózisokban visszük be, naponta, a kezelendő betegnek. Ettől azonban szükség esetén eltérhetünk, a kezelendő beteg adottságaitól függően. A szakember könnyen meg tudja határozni – az ilyen vegyületek receptre való felírása és/vagy alkalmazása terén szerzett ismeretei alapján –, hogy mekkora a megfelelő dózis az IL-1 termelés emlősben való gátlására és az IL-1 által közvetített csontszövet-metabolizmus rendellenességei, az IL-1 által közvetített kötőszövet metabolizmus rendellenességei vagy az IL-1 által közvetített immunrendszeri működési zavarok kezelésére.

Emellett azonban tekintettel kell lenni arra, hogy ilyen vonatkozásban más különbségek is előfordulhatnak, attól függően, hogy milyen a kezelendő emlős fajta, milyen az egyedi reakciója az említett

gyógyszerekre, ill. milyen konkrét gyógyszerkészítmény típust választunk ki, mennyi időn át és milyen gyakorisággal alkalmazzuk a készítményt.

Egyes esetekben több mint megfelelő lehet egy, az előbbieken megjelölnél alacsonyabb dózis-szint, míg más esetekben még nagyobb dózisokat alkalmazhatunk, anélkül, hogy ártalmas vagy káros mellékhatások következnenek be, feltéve, hogy ezeket a magasabb dózisokat először több kisebb dózissra osztjuk fel, amelyeket a nap folyamán beadagolunk.

Orális bevitel céljából tablettákat alkalmazhatunk, amelyek a következő adalékanyagokat tartalmazhatják:

- hígítók, mint nátrium-citrát, kalcium-karbonát és dikalcium-foszfát,
- különböző, a szétesést elősegítő szerek, pl. a keményítő (különösen a burgonya- és tapióka-keményítő), algin-sav és egyes komplex szilikátok, valamint
- kötőanyagok, pl. polivinil-pirrolidon, szacharóz, zselatin és akácméza.

Alkalmazhatunk ezenkívül kenőanyagokat is, amilyen pl. (korlátozó jelleg nélkül) a magnézium-sztearát, nátrium-lauril-szulfát és a talkum; ezek nagyon hasznosak a tablettázás céljaira. Hasonló típusú szilárd készítményeket ugyancsak alkalmazhatunk töltőanyagként lágy, rugalmas és kemény töltött kapszulákban. Ilyen vonatkozásban kitüntetett anyag (korlátozó jelleg nélkül) pl. a laktóz vagy tejcukor, valamint a nagymolekulású polietilén-glikolok.

Ha az orális alkalmazáshoz vizes szuszpenziókat és/vagy elixíreket kívánunk előállítani, a lényeges aktív komponens különböző édesítő és színező anyaggal, ízanyaggal vagy festékkel keverhetjük össze. Kívánt esetben alkalmazhatunk emulgeáló és/vagy szuszpendáló szereket, valamint hígítókat, pl. vizet, etanolt, propilén-glikolt, glicerint és ezeknek különböző kombinációit.

Bár a találmány szerinti vegyületek esetében a kitüntetett beviteli mód az orális, ezek – és sóik – parenterálisan ugyancsak alkalmazhatók.

A parenterális bevitel céljából e konkrét vegyületek szezám- vagy mogyoróolajban vagy vizes propilén-glikolban elkészített oldatait vagy a megfelelő vízdoldható só steril vizes oldatait alkalmazhatjuk. Az ilyen vizes oldatokat megfelelően – szükség esetén – puffertolni kell és a folyékony hígítót megfelelő mennyiségű só- vagy glukóz-oldattal izotóniássá kell tenni.

Ezek a konkrét vizes oldatok különösen alkalmasak intravénás, intramuszkuláris és szubkután injekció céljára. Ilyen vonatkozásban utalnunk kell arra, hogy a szakember a jól ismert technikákkal könnyen előállíthatja az alkalmazott steril vizes kezeget. Rendszerint pl. úgy járunk el, hogy folyékony hígítóként desztillált vizet alkalmazunk és a végeredményben kapott készítményt megfelelő baktérium-szűrőn, pl. zsugorított üvegszűrőn vagy diatóma-földön, ill. máznélküli porcelánszűrőn vezetjük át.

Ilyen típusú, kitüntetetten alkalmazott szűrő pl. a Berkefeld, a Chamberland és az Asbestos Disk-Metal Seitz szűrő, amelyekben a folyadékot szivattyú segítségével szívjuk be egy steril tartályba. Természetesen az injektálható oldatok elkészítése közben is megtehető a szükséges lépések ahhoz, hogy biztosítsuk a végtermékek steril állapotban való előállítását.

A transzdermális adagolás céljára a konkrét vegyület adagolási alakja pl. a következőket foglalhatja magában: oldatok, rázókeverékek, kenőcsök, krémek, gélek, kúpok, késleltetett felszabadulást biztosító (sebesség-meghatározó mechanizmussal működő) készítmények és a megfelelő berendezések.

Az ilyen adagolási forma a konkrét vegyületen kívül a következőket tartalmazhatja: etanol, víz, egy behatolást fokozó anyag és közömbös vivőanyagok, mint gélképző anyagok, ásványolaj, emulgeálószer, benzilalkohol stb.

Különleges, a transzdermális behatolást fokozó készítményeket tárgyal a 271 983 sz. közzétett európai szabadalmi bejelentés (a közzététel időpontja: 1988. 06. 22.) és a 331 382 sz. közzétett európai szabadalmi bejelentés. A bejelentő mindkét esetben a Pfizer Co., és e hivatkozás révén az említett szabadalmi leírások kitüntéseit a leírás részévé tesszük.

Helyi bevitel céljából a konkrét vegyület adagolási alakja lehet pl. (nem korlátozó jelleggel) oldat, rázókeverék, kenőcs, krém és gél.

A találmány szerinti vegyületek azon képességét, hogy gátolják az interleukin-1 bioszintézist, a következő vizsgálati eljárások segítségével mutatjuk ki: THP-1 sejteket (ATCC TIB 202; Int. J. Cancer. 26, 171, 1980; Cancer Res. 42, 15 230, 1982; J. Immunol. 131, 1882, 1983; Biochemistry 25, 2424, 1986) RPMI közegben tartunk fenn (Hazelton Research Products, Inc., Lenexa, Kansas), amely 10% szarvasmarha-embrió szérumot, 2mM glutamint, 100 µg/ml penicillint és 100 µg/ml sztreptomocint tartalmaz. A tenyésztést 37 °C-on végezzük, 95% oxigénből és 5% széndioxidból álló atmoszférában. A vizsgálandó vegyületet eredetileg DMSO-ban oldjuk és az oldatot oly mértékben hígítjuk, hogy a DMSO végkoncentrációja az RPMI-ben 1% legyen.

Az előbbiektől szerinti vizsgálandó vegyületet, ismert koncentrációban, beadagoljuk – 0,25 ml térfogatban – egy 24 üreges szövettényesztő lemez egy üregébe. A fent leírt módon fenntartott THP-1 sejteket 50 ml-es kúpos csövekben 500 G-vel szobahőmérsékleten való centrifugálással különítjük el. A kapott sejt-csomókat újra szuszpendáljuk és kétszer mossuk szérummentes RPMI-vel, amely a fent leírt módon glutamint és antibiotikumokat tartalmaz. A sejteket 2×10^6 sejt/ml végsűrűség eléréséig szuszpendáljuk. Ezután 0,65 tömeg% végkoncentrációig szarvasmarha-embrió szérumot adunk a sejt-szuszpenzióhoz.

A THP-1 sejteket Salmonella minnesotából származó lipopoliszachariddal (LPS) és szilikagéllal stimuláljuk oly módon, hogy LPS-t és szilikagélt adagolunk. RPMI-vel elkészített, 1 mg/ml koncentrációjú törzsoldatokból ezeket 13–13 µg/ml végkoncent-

rációig hígítjuk. A stimulált sejtszuspenzióból 0,75 ml-t adunk az egyes üregekhez, amelyek a vizsgálandó vegyület oldatát vagy kontrollként az RPMI közeget tartalmazzák.

A lemezekben az üregek tartalmát megkeverjük és 37 °C-on 24 órán át 95% oxigént és 5% széndioxidot tartalmazó atmoszférában inkubáljuk. Inkubálás után az egyes üregekben levő közegeket külön-külön, 1500 G-n centrifugáljuk és a felülúszót kinyerjük. A felülúszók IL-1 β tartalmát azonnal meghatározzuk, vagy a meghatározásig -70 °C-on tároljuk.

A közeg IL-1 béta koncentrációját a Cistron Biotechnology réteges ELISA rendszerével határozzuk meg (Line Brook, New Jersey), a gyártó által meghatározott eljárás szerint.

A megfigyelhető színreakció azon alapul, hogy a konjugált terma-peroxidáz enzim az o-fenilén-diamint o-kinonná alakítja át. A színt 490 nm-en olvassuk le egy ELISA lemez-leolvasó segítségével. A szín arányos a mintában jelenlevő IL-1 β mennyiségével, amint ezt egy standard görbe alapján meghatározhatjuk, IL-1 béta standard alkalmazásával. Az eredményeket pg/ml-ben fejezzük ki.

Az I. táblázat az (I) általános képletű vegyületek fenti módszerrel nyert IL-1 β termelési gátlási értékeket szemlélteti.

I. táblázat

R ¹	R ³	R ⁴	IC ₅₀ +/-SD(μM)
H	-(CH ₂) ₈ CH ₃	H	16+/-2
H	-(CH ₂) ₆ -C ₆ H ₅	H	16+/-2
H	-(CH ₂) ₃ -(pClC ₆ H ₅)	H	31+/-7
-CH ₃	-(CH ₂) ₆ C ₆ H ₅	-CH ₃	18+/-3

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját – e képletben

R¹ jelentése H vagy -CH₃,

R³ jelentése 7–11 szénatomos egyenesláncú alkil- vagy fenil-(1–8 szénatomos)-alkilcsoport, amely a fenilcsoportban 1 fluor- vagy klóratommal lehet helyettesítve, és

R⁴ jelentése H vagy -CH₃ –

tartalmazó gyógyszerkészítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy az ismert módon előállított hatóanyagot a gyógyszerészeti szókészletben szokásos hordozó-, vivő- és/vagy egyéb segédanyagokkal összekeverve interleukin-1 termelést gátló gyógyászati készítménnyé alakítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját alkalmazunk, mely képletben

R¹ jelentése H,

R³ jelentése -(CH₂)₆C₆H₅ és

R⁴ jelentése H.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját alkalmazunk, mely képletben

R¹ jelentése H,

R³ jelentése -(CH₂)₈CH₃, és

R⁴ jelentése H.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászati szempontból elfogadható sóját alkalmazunk, mely képletben

R¹ jelentése -CH₃,

R³ jelentése -(CH₂)₆C₆H₅, és

R⁴ jelentése -CH₃.

