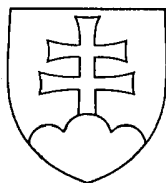


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

868-97

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶:

C 07D 209/48,
A 61K 31/40

- (22) Dátum podania: 20.11.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/366 679
(32) Dátum priority: 30.12.94
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 14.01.98
(86) Číslo PCT: PCT/US95/15384, 20.11.95

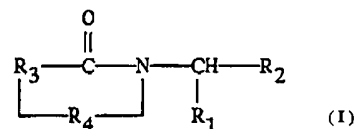
(71) Prihlasovateľ: Celgene Corporation, Warren, NJ, US;

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

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Substituované imidové zlúčeniny ako inhibítory TNF-alfa, farmaceutický prostriedok a použitie týchto zlúčenín**

(57) Anotácia:

Imidové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom R₁, R₂ a R₃ majú význam uvedený v opisnej časti a R⁴ znamená skupinu -CX alebo -CH₂-, kde X znamená kyslík alebo síru, ktoré predstavujú inhibítory faktora α nádorovej nekrózy, pričom je možné tieto zlúčeniny použiť na potlačanie kachexie, endotoxického šoku a retrovírusových replikácií. Typickou zlúčeninou z tejto skupiny je 2-ftalimido-3-(3',4'-dimetoxifenyl)propán. Do rozsahu riešenia patrí aj farmaceutický prostriedok obsahujúci tieto zlúčeniny a ich použitie na uvedené účely.



SUBSTITUOVANÉ IMIDOVÉ ZLÚČENINY AKO INHIBÍTORE TNF- α , FARMACEUTICKÝ PROSTRIEDOK A POUŽITIE TÝCHTO ZLÚČENÍN

Oblasť techniky

Vynález sa týka nových substituovaných imidových zlúčenín, ktoré je možné použiť pri znižovaní hladiny TNF- α u cicavcov, farmaceutického prostriedku a použitia týchto zlúčenín pre znižovanie hladiny TNF- α u cicavcov.

Doterajší stav techniky

TNF- α alebo faktor α nádorovej nekrózy je cytokín, ktorý je primárne uvoľňovaný mononukleárnymi fagocytmi ako reakcia i na rôzne imunostimulátory. Ak sa podáva zvieratú alebo človeku, vyvoláva zápal, horúčku, kardiovaskulárne účinky, hemorágiu, 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 publikácia Dezube a kol., Lancet, 335 (869), 662 (1990) a stresový respiračný syndróm u dospelého (Adult Respiratory Distress Syndrome), kde v pľúcnych aspirátoch ARS pacientov bola zistená koncentrácia TNF- α v prebytku 12 000 pg/ml (pozri publikácia Millar a kol., Lancet 2 (8665), 712 - 714 (1989)). Systémová infúzia rekombinantného TNF- α tiež vedie k zmenám typicky pozorovaných u ARDS pacientov (pozri publikácia Ferrai - Baliviera a kol., Arch. Surg., 124 (12), 1400 - 1405 (1989)).

Predpokladá sa, že TNF- α je zapojený v ochoreniach resorpcie kostnej drene, zahrňujúcich artritís, kde sa zistilo, že ak je aktivovaný, potom leukocyty vyvolávajú aktivitu vedúcu k resorpcii kostí, pričom dáta potvrdzujú, že sa TNF- α podieľa na tejto aktivite (pozri publikácia Bertolini a kol., *Nature* 319, 516 - 518 (1986) a Johnson a kol., *Endocrinology* 124 (3), 1424 - 1427 (1989)). Pri doterajších výskumoch sa zistilo, že TNF- α stimuluje kostnú resorpciu a inhibuje tvorbu kostí 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 artritís, najdôležitejšia súvislosť s chorobnými stavmi je spojenie medzi produkciou TNF- α nádorovými alebo hostiteľskými tkanivami a s hyperkalcémiou spojenou s malignáciou (pozri publikácia *Calci. 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 publikácia 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 publikáciu Grau a ko., *N. Engl. J. Med.* 320 (24), 1586 - 1591 (1989)).

TNF- α tiež má 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 publikácia Pignet a kol., *Nature*, 344, 245 - 247 (1990)). Vysoké hladiny produkcie TNF- α (v sére a v izolovaných makrofágoch) boli demonštrované na zvieracích modeloch, u ktorých bola vyvolaná fibróza azbestom a oxidom kremičitým (pozri publikácia Bissonnette a kol., *Inflammation* 13 (3), 329 - 339 (1989)). Rovnako sa zistilo, že alveolárne makrofágy od pulmolárnych sarkoidózných pacientov spontánne uvoľňujú

masívne množstvo TNF- α v porovnaní s makrofágmi od normálnych darcov (pozri publikácia Baughman a kol., J. Lab. Clin. Med. 115 (1), 36 - 42 (1990)).

TNF- α je tiež zapojený do zápalovej odozvy, ktorá nasleduje po reperfúzii, nazývanej reperfúzne poškodenie a je hlavnou príčinou poškodenia tkaniva po strate krvného toku (pozri publikácia Vedder a kol., PNAS 87, 2643 - 2646 (1990)). TNF- α tiež mení vlastnosti endoteliálnych buniek a má rôzne pro-koagulačné aktivity, ako je vyvolanie zvýšenia pro-koagulačnej 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 skorou 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 adhézie molekúl, ako je intercelulárna adhézia molekúl (ICAM) alebo endoteliálna leukocytová adhézia molekúl (ELAM) na endoteliálne bunky (pozri publikácia Munro a kol., Am. J. Path. 135 (1), 121 - 132 (1989)).

Naviac je v súčasnosti známe, že TNF- α je účinný aktivátor retrovírusovej replikácie, zahrňujúci aktiváciu HIV-1 (pozri publikácia 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. Retrovírus, 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-1, HIV-2 a HIV-3. Ako následok HIV infekcie sa zhoršuje T-bunkami sprostredkovaná imunita a u infikovaných jedincov sa prejavujú ťažké oportúnne infekcie a/alebo nezvyčajné neoplazmy. HIV vstup do T lymfocytov vyžaduje T lymfocytovú aktiváciu. Ďalšie vírusy, ako je HIV-1, HIV-2 infikujú T lymfocyty po T buncovej aktivácii a takáto expresia a/alebo replikácia vírusového proteínu je sprostredkovaná alebo udržiavaná

touto T bunečnou aktiváciou. Len čo je aktivovaný T lymfocyt infikovaný HIV, musí T lymfocyt byť ďalej udržiavaný v aktívnom stave pre sprostredkovanie HIV génovej expresie a/alebo HIV replikácie. Cytokíny, hlavne TNF- α , sú implikované v aktivovanej T - bunkami sprostredkovanej expresii a/alebo vírusovej replikácii HIV proteínu tým, že majú úlohu v udržiavaní T lymfocytovej aktivácie. Preto interferencia s cytokínovou aktivitou ako je prevencia alebo inhibícia cytokínovej produkcie, hlavne TNF- α , u HIV infikovaných jednotlivcov spôsobí obmedzenie udržiavania T lymfocytov vyvolaného HIV infekciou.

Monocyty, makrofágy a podobné bunky ako sú Kupferove a gliálne bunky, sú rovnako zapojené do udržiavania HIV infekcie. Tieto bunky, podobné T bunkám, predstavujú cieľ vírusovej replikácie, pričom hladina vírusovej replikácie je závislá od stavu aktivácie buniek (pozri publikácia Rosenberg a kol., *The Immunopathogenesis of HIV infection, Advances in Immunology*, 57 (1989)). V prípade cytokínov ako je TNF- α , sa zistilo, že aktivujú HIV replikáciu v monocytoch a/alebo makrofágoch (pozri Poli a kol., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782 - 784 (1990)), potom prevencia alebo inhibícia produkcie alebo aktivity cytokínov napomáha obmedzeniu 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 publikácia Osborn a kol., *PNAS* 86, 2336 - 2340). Táto skutočnosť naznačuje, že reakcia TNF- α syntézy môže mať antivírusový účinok u HIV infekcií tým, že sa zníži transkripcia, a tým vírusová produkcia.

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

monocytoch u pacientov (pozri publikácia Wright a kol., *J. Immunol.* 141 (1), 99 - 104 (1988), *Eur. J. Gastroen Hepat.* 6 (9), 821 - 829, 1994.

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

Prevenca alebo inhibícia produkcie TNF- α je preto pokladaná 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, sepsiu, endotoxický šok, hemodynamický šok a septický syndróm, postischemické reperfúzne poškodenie, maláriu, mykobakteriálnu infekciu, meningitis, psoriázu, kongestívne srdčné zlyhanie, fibrotickú chorobu, kachexiu, odmietnutie transplantátu (štetu), rakovinu, autoimunitnú chorobu, oportúnne infekcie u AIDS, reumatoidnú artritidu, reumatoidnú spondylitídu, osteoartritídu, iné artritické stavy, Crohnovu chorobu, ulceratívnu kolitídu, roztrúsenú sklerózu, systemický lupus erythematosus, ENL v lepre, poškodenie ožiarením a hyperoxické alveolárne poškodenie. Snahy smerované na potlačenie účinkov TNF- α boli urobené v širokom rozsahu od použitia steroidov ako je dexamethazon a prednisolon do použitia ako polyklonálnych, tak monoklonálnych protilátok (pozri publikácia Beutler a kol., *Science* 234, 470 - 474 (1985, WO 92/11383), *Clinical and Experimental Rheumatology* 1993, 11 (Suppl. 8), 5173 - 5175), *PNAS* 1992, 89, 9784 - 9788, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1990, 49, 480 - 486.

Jadrový faktor kB (NFkB) je pleiotropný transkripčný aktivátor (pozri publikácia Leonardo a kol., *Cell* 1989, 58, 227 - 229). NFkB je zapojený ako transkripčný aktivátor do mnohých chorobných stavov a zápalových stavov, pričom je pokladaný za faktor regulujúci cytokínové hladiny, vrátane TNF- α , avšak týmto nie je rozsah nijako obmedzený a tiež za aktivátor HIV transkripcie (pozri publikácia Ddaibo a kol., *J. Biol. Chem.* 1993, 17762 - 17766, Duh a kol., *Proc. Natl. Acad. Sci* 1989, 86, 5974 - 5978, Buchelerie a kol., *Nature* 1991, 350, 709 - 712, Boswas a kol., *J. Acquired Immune Deficiency Syndrome* 1993, 6, 778 - 786, Suzuki a kol., *Biochem. and Biophys. Res. Comm.* 1993, 193, 277

R₁ znamená:

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

(ii) fenylovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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 s priamym alebo rozvetveným reťazcom, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén,

(iii) benzylovú skupinu alebo benzylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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, alebo

(iv) skupinu -Y-Ph, kde Y predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 12 atómov uhlíka s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom a Ph znamená fenylovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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.

R₂ znamená -H, rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, heterocyklus, skupinu -CH₂-aryl alebo -CH₂-heterocyklus,

R₃ znamená:

(i) etylénovú skupinu,

(ii) vinylénovú skupinu,

(iii) rozvetvenú alkylénovú skupinu obsahujúcu 3 až 10 atómov uhlíka,

(iv) rozvetvenú alkenylénovú skupinu obsahujúcu 3 až 10 atómov uhlíka,

(v) cykloalkylénovú skupinu obsahujúcu 4 až 9 atómov uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným až dvoma substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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 4 atómy uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogén,

(vi) cykloalkenylénovú skupinu obsahujúcu 4 až 9 atómov uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným až dvoma substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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 4 atómy uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogén, alebo

(vii) o-fenylénovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným až dvoma substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný zo skupiny zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karbetoxy, karbometoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, substituovanú amínovú skupinu, alkylovú

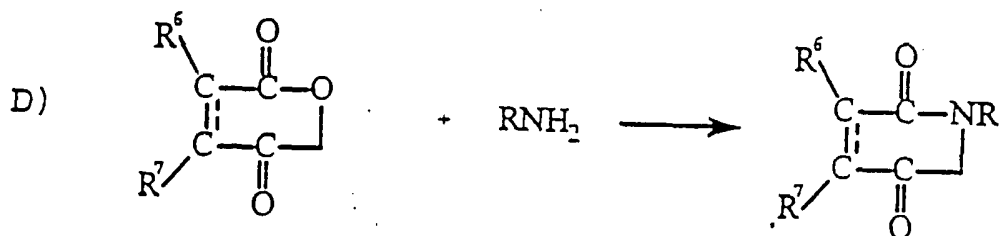
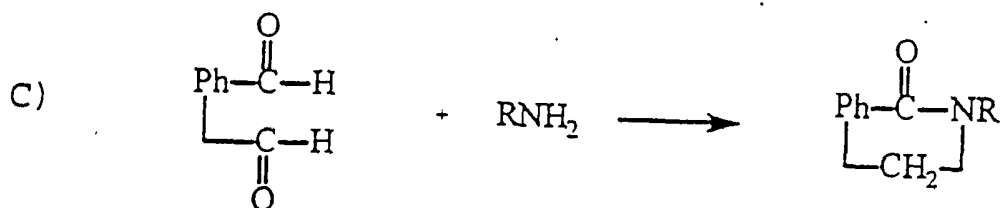
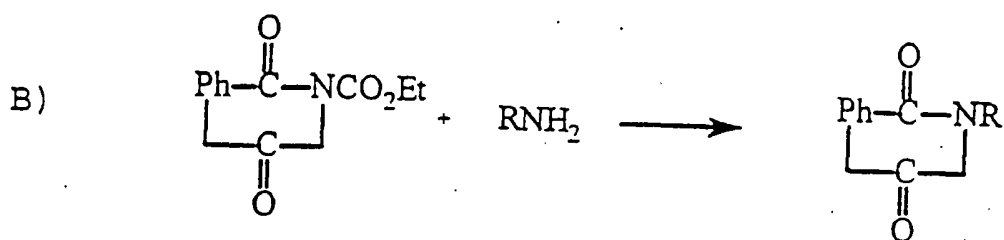
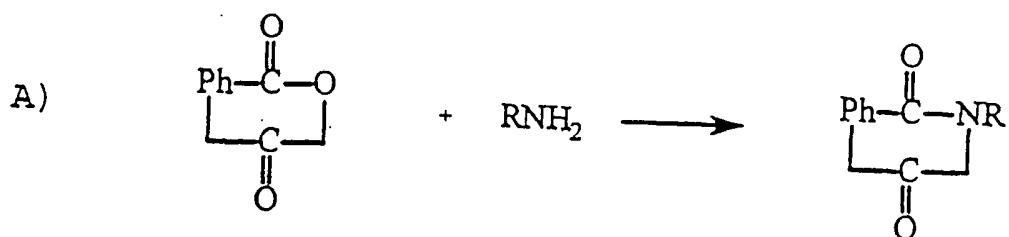
skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogén, alebo

R₄ znamená skupinu -CX alebo -CH₂- a

X znamená kyslík alebo síru.

Vyššie uvedeným termínom alkyl sa myslí jednoväzobný 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 "alkoxykupina".

Tieto zlúčeniny podľa predmetného vynálezu je možné pripraviť za použitia metód, ktoré sú všeobecne známe a používané na prípravu imidov. Všeobecné reakčné schémy zahrňujúce reakcie substituovaného amínu buď s anhydridom kyseliny ftalovej, N-karbetoxyftalimidom, 1,2-benzéndikarbaldehydom alebo rôznymi substituovanými anhydridmi, sú ilustrované ďalej uvedeným spôsobom:



v ktorých R znamená skupinu
$$\begin{array}{c} -\text{CH}-\text{R}_2 \\ | \\ \text{R}_1 \end{array}$$

R^6 a R^7 predstavujú atóm vodíka, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karbetoxykupinu, karbometoxykupinu, karbopropoxykupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxykupinu, karboxykupinu, hydroxykupinu, amínovú skupinu,

substituovanú amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, halogén, alebo R^6 a R^7 spoločne s atómami uhlíka, na ktorý sú pripojené, predstavujú cykloalkylénový kruh obsahujúci 4 až 9 atómov uhlíka, nesubstituovaný alebo substituovaný jedným až dvoma substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogén.

Vo výhodnom vyhotovení patria do prvej podskupiny zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R_1 predstavuje 3,4-dietoxyfenylovú skupinu alebo 3,4-dimetoxyfenylovú skupinu, R_3 znamená o-fenylénovú skupinu substituovanú aminoskupinou a R_4 znamená skupinu $-CO-$ alebo $-CH_2-$.

Tieto zlúčeniny podľa vynálezu môžu byť použité, pod dohľadom kvalifikovaných odborníkov, na inhibovanie nežiaducich účinkov $TNF-\alpha$. Uvedené zlúčeniny môžu byť podávané, napríklad v prípade potreby, cicavcovi, orálne, rektálne alebo parenterálne alebo v kombinácii s inými terapeutickými činidlami, zahrňujúcimi antibiotiká, steroidy, atď. Orálne dávkové formy zahrňujú tabletky, kapsule, dražé, a podobne tvarované, zlisované farmaceutické formy. Izotonické solné roztoky, obsahujúce 20 až 100 mg/ml môžu byť použité pre parenterálne podanie, ktoré zahrňuje intramuskulárny, intratekálny, intravenózný a intraarteriálny spôsob podávania. Rektálne podanie môže byť vykonané za použitia čípkov formulovaných 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 mg/deň podľa potreby v jednom alebo viacerých podaniach za deň. Všeobecne môže počiatočný režim za použitia zlúčenín podľa predmetného vynálezu kopírovať

režim, o ktorom je známe, že je účinný na interferovanie TNF- α aktivity pre iné TNF- α sprostredkované chorobné stavy. Liečení jednotlivci musia byť pravidelne sledovaní, 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 vidno po normálnom liečebnom režime žiaden 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 veterinárnom liečení cicavcov iných ako ľudia v prípade potreby prevencie alebo inhibície produkcie TNF- α . Pre 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 hlavne vírusové infekcie. Ako príklady týchto chorôb je možné uviesť vírus mačacej imunosuficiencie, konšnú infekčnú vírusovú anémiu, koziu infekčnú vírusovú anémiu, visna vírus a maedi vírus 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 vyhotovení môžu byť pripravené jednotlivé izoméry v chirálnej forme alebo oddelené chemicky zo zmesi tak, že sa vytvorí soľ s chirálnou kyselinou, ako sú jednotlivé

enantioméry 10-gáforsulfónovej kyseliny, gárovej kyseliny, alfa-brómgárovej kyseliny, metoxyoctovej kyseliny, vínnej kyseliny, diacetylvinnej kyseliny, jablčnej kyseliny, pyrolidón-5-karboxylovej kyseliny a podobne a potom je možné uvoľniť jednu alebo obidve oddelené bázy, prípadne opakovaním procesu tak, že sa získa jeden alebo obidva izoméry v podstate bez druhého izoméru; to znamená vo forme majúcej optickú čistotu > 95 %.

Prevenca alebo inhibícia produkcie TNF- α s pomocou týchto zlúčenín podľa vynálezu môže byť bežne sledovaná použitím anti-TNF- α protilátok. Napríklad sa platne (Nunc Immunoplates, Roskild, DK) spracovávajú 5 μ g/ml 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 mg/ml BSA. Po premytí sa aplikuje 100 μ l 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.

Medzi typické zlúčeniny podľa tohto vynálezu je možné zahrnúť:

- 1-ftalimido-1-(3',4'-dietoxyfenyl)etán,
- 1-(1'-oxoizindoliny)-1-(3',4'-dietoxyfenyl)etán,
- 1-ftalimido-1-(3',4'-dietoxyfenyl)propán
- 1-(1'-oxoizindoliny)-1-(3',4'-dietoxyfenyl)propán,
- 1-ftalimido-1-(3',4'-dietoxyfenyl)bután
- 1-(1'-oxoizindoliny)-1-(3',4'-dietoxyfenyl)bután,
- 1-ftalimido-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-2-fenyletán,
- 1-(1'-oxoizindoliny)-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-2-fenyletán,
- 1-ftalimido-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-3-pyridylpropán,
- 1-(1'-oxoizindoliny)-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-3-pyridylpropán,
- 1-ftalimido-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-3-fenylpropán,

1-(1'-oxoizindoliny)-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-3-fenylpropán,
 1-ftalimido-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-2-pyridyletán,
 1-(1'-oxoizindoliny)-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-2-pyridyletán,
 1-ftalimido-1-(3',4'-dietoxyfenyl)bután
 1-(1'-oxoizindoliny)-1-(3',4'-dietoxyfenyl)bután,
 1-ftalimido-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-2-imidazolyletán,
 1-(1'-oxoizindoliny)-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-2-imidazolyletán,
 1-ftalimido-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-3-metylbután a
 1-(1'-oxoizindoliny)-1-(3',4'-dietoxyfenyl)-3-metylbután.

Príklady vyhotovenia vynálezu

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

Príklad 1

Postup prípravy 2-ftalimido-3-(3,4-dimetoxyfenyl)propánu

Podľa tohto príkladu bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval 3-(3,4-dimetoxyfenyl)-2-aminopropán (v množstve 1,95 g, čo je 10,0 mmólov) a uhličitan sodný (1,06 g, 10,0 mmólov) v 50 ml vody, pridaný N-karbetoxyftalimid (2,19 g, 10,0 mmólov). Reakcia bola nechaná prebiehať po dobu 10 minút, načo bola zriedená 40 ml acetonitrilu a takto získaný reakčný roztok bol premiešavaný po dobu 40 minút. Táto reakčná zmes bola potom čiastočne skoncentrovaná vo vákuu za účelom odstránenia acetonitrilu. Výsledná zmes oleja a vodnej vrstvy boli extrahované metylénchloridom (25 ml). Organický extrakt bol potom usušený síranom sodným a skoncentrovaný za použitia vákua, čím bol získaný surový produkt, ktorý bol prečistený okamihovou chromatografickou metódou, a týmto spôsobom bol

získaný požadovaný produkt vo forme hustého oleja, ktorý pomaly stuhol na bielu voskovitú hmotu.

Výtťažok: 1,73 g (53 %).

^1H NMR (dms o - d_6 , 250 MHz) δ :

7,7 (m, 4H, Ar), 6,7 (m, 3H, Ar), 4,63 (m, 1H),

3,79 (s, 3H), 3,73 (s, 3H),

3,28 (dd, 1H, $J=13,8, 9,8$ Hz),

3,03 (dd, $J=13,8, 6,5$ Hz), 1,54 (d, $J=6,9$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (dms o - d_6) δ

169,4, 148,6, 147,4, 133,7, 131,8, 130,9,

122,9, 120,9, 111,1, 55,7, 55,6, 48,6, 39,3,

18,3.

Analýza pre $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

Vypočítané: 70,14 % C 5,89 % H 4,30 % N

nájdené: 70,08 % C 5,83 % H 4,30 % N

Príklad 2

Postup prípravy 1-ftalimido-1-(3',4'-dimetoxyfenyl)etánu

a) Postup prípravy 3',4'-dimetoxyacetofenónoximu

Podľa tohto vyhotovenia bol roztok obsahujúci hydrochlorid hydroxylamínu (v množstve 3,33 g, čo je 48 mmólov) a acetát sodný (4,92 g, čo je 60 mmólov) v 20 ml vody pridaný k premiešavanému roztoku obsahujúcemu 3',4'-dimetoxyacetofenón (5,41 g, čo je 30,0 mmólov) v zmesi vody (30 ml) a etanolu (30 ml), pričom tento roztok bol potom premiešavaný po dobu cez noc. Takto získaná výsledná reakčná zmes bola potom sfiltrovaná a pevný podiel bol usušený vo vákuu (teplota 60 °C, tlak < 1 mm, čo je 133 Pa), čím bol získaný požadovaný produkt vo forme žltej pevnej látky.

Výtťažok: 4,68 g (80 %).

Teplota topenia: 137 - 138 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ :

7,34 - 7,08 (m, 2H), 6,94 - 6,80 (m, 1H), 3,92 (s, 3H),
3,90 (s, 3H), 2,28 (s, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ

155,6, 150,1, 148,8, 129,2, 119,2, 110,6, 108,6,
55,8.

b) Postup prípravy 1-(3',4'-dimetoxyfenyl)etylaminu

Podľa tohto vyhotovenia bol 3',4'-dimetoxyacetofenónoxim (v množstve 1 g, čo je 5,1 mmólov) rozpustený v 10 ml ľadovej kyseliny octovej, pričom takto získaný roztok bol potom prepláchnutý dusíkom a potom bolo pridané paládium na uhlíku (0,2 g, čo je 5 %). Takto získaná reakčná zmes bola spracovávaná pri tlaku 413,7 kPa vodíka v pretrepávači Parrovho typu po dobu 24 hodín. Použitý katalyzátor bol potom sfiltrovaný a filtrát bol skoncentrovaný, čím bol získaný žltý olej, ktorý bol potom premiestnený do vody, zalkalizovaný na hodnotu pH 12 nasýteným roztokom uhličitanu sodného a potom bol tento podiel extrahovaný metylénchloridom. Spojené extrakty boli potom usušené síranom horečnatým a tento podiel bol skoncentrovaný, čím bol získaný požadovaný konečný produkt vo forme žltého oleja.

Výtťažok: 1,97 g (82 %).

7,02 - 6,75 (m, 3H), 4,08 (q, $J_1=6,6$ Hz, $J_2=13,1$ Hz, 1H),
3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H),
1,37 (d, $J=6,6$ Hz, 3H).

c) Postup prípravy 1-ftalimido-1-(3',4'-dimetoxyfenyl) etánu

Pri vykonávaní postupu podľa tohto vyhotovenia bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval 1-(3',4'-dimetoxyfenyl) etylamin (v množstve 1,81 g, čo je 10,0 mmólov) v zmesi vody (80 ml) a acetonitril (50 ml) pridaný N-karbetoxyftalimid (v množstve 2,19 g, čo je 10 mmólov). Takto získaná výsledná suspenzia bola premiešaná po dobu 3,5 hodiny pri teplote miestnosti a potom bola sfiltrovaná, čím bolo získaných 1,24 g (40 %) surového produktu vo forme bieleho prášku. Tento surový produkt bol potom rekryštalizovaný zo zmesi hexánu a etylacetátu a potom bol sušený vo vákuu (teplota 60 °C,

tlak < 1 mm, čo je 133 Pa), pričom týmto hore uvedeným postupom bol získaný požadovaný produkt vo forme bielych kryštálikov.

Výťažok: 0,85 g (27 %).

Teplota topenia: 124 - 125 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ

7,96 - 7,78 (m, 4H), 7,09 - 6,81 (m, 3H),

5,40 (q, $J=7,2$ Hz, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,72 (s, 3H),

1,81 (d, $J=7,2$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ

167,6, 148,4, 148,0, 134,4, 132,9, 131,3, 122,9,

118,8, 111,5, 110,8, 55,4, 48,6, 17,7.

Analýza pre $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_4$

Vypočítané: 69,44 % C 5,50 % H 4,50 % N

nájdené: 69,63 % C 5,45 % H 4,42 % N

HPLC 100%

Príklad 3

Postup prípravy 1-ftalimido-1-(4'-metoxyfenyl)propánu

a) Postup prípravy 4'-metoxypropiofenónoximu

Podľa tohto vyhotovenia bol roztok obsahujúci hydrochlorid hydroxylamínu (v množstve 3,33 g, čo je 48 mmólov) a acetátu sodného (4,92 g, čo je 60 mmólov) v 20 ml vody pridaný k premiešavanému roztoku obsahujúcemu 4-metoxypropiofenón (5,26 g, čo je 30,0 mmólov) v zmesi vody (30 ml) a etanolu (30 ml), pričom potom bolo pridaných ďalších 20 ml etanolu za účelom získania homogénneho roztoku, ktorý bol potom premiešavaný po dobu cez noc. Takto získaná výsledná suspenzia bola potom sfiltrovaná a získaný filtrát bol čiastočne skoncentrovaný za účelom odstránenia etanolu a týmto spôsobom sa vyzrážala biela pevná látka. V ďalšom postupe bola potom takto získaná suspenzia sfiltrovaná a pevná látka bola premytá vodou a usušená vo vákuu (pri teplote 25 °C, tlak < 1 mm, čo je 133 Pa), čím bol získaný požadovaný produkt vo forme bielej pevnej látky.

Výtěžok: 5,26 g (98 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

7,64 - 7,42 (m, 2H), 7,04 - 6,81 (m, 2H), 3,82 (s, 3H),
2,81 (q, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,17 (t, $J=7,6$ Hz, 3H).

b) Postup prípravy 1-(4'-metoxyfenyl)propylamínu

Pri tomto postupe bol k roztoku, ktorý obsahoval 4'-metoxypropiofenónoxim (v množstve 4 g, čo je 22,3 mmólov) v ľadovej kyseline octovej (40 ml) a ktorý bol preplachovaný dusíkom, pridaných 0,8 g 5 % Pd/C. Takto získaná zmes bola spracovávaná pri tlaku 413,7 kPa vodíka v pretrepávačke Parrovho typu po dobu 23 hodín. Použitý katalyzátor bol odfiltrovaný cez celit a takto získaný filtrát bol skoncentrovaný, čím sa získal žltý olej. Tento olej bol potom premiestnený do vody, pričom hodnota pH bola upravená na 12 za použitia nasýteného roztoku uhličitanu sodného a potom bol tento podiel extrahovaný metylénchloridom. Organický extrakt bol potom usušený s pomocou síranu horečnatého a skoncentrovaný, čím sa získal požadovaný produkt vo forme žltého oleja.

Výtěžok: 3,04 g (83 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

7,32 - 7,20 (m, 2H), 6,94 - 6,82 (m, 2H), 3,79 (s, 3H),
1,88 - 1,54 (m, 4H), 0,87 (t, $J=7,4$ Hz, 3H).

c) Postup prípravy 1-ftalimido-1-(4'-metoxyfenyl)propánu

Podľa tohto vyhotovenia bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval 1-(4'-metoxyfenyl)propylamín (v množstve 2,5 g, čo je 15,2 mmólov) a uhličitan sodný (1,74 g, 16,4 mmólov) v zmesi vody (50 ml) a acetonitrilu (50 ml), pridaný N-karbetoxyftalimid (3,34 g, čo je 1,52 mmólu). Takto získaná výsledná suspenzia bola premiešavaná po dobu 4,5 hodiny pri teplote miestnosti, pričom acetonitril bol potom odstránený vo vákuu a týmto spôsobom sa vytvorila pevná látka. Takto získaná suspenzia bola potom sfiltrovaná a pevná látka bola premytá vodou a usušená na vzduchu, čím bolo

vyrobených 1,73 g (výťažok 39 %) surového produktu vo forme bieleho prášku. Tento surový produkt bol potom rekryštalizovaný zo zmesi hexánu a etylacetátu a potom bol usušený vo vákuu (teplota 60 °C, tlak < 1 mm, čo je 133 Pa), pričom týmto spôsobom bol získaný požadovaný produkt vo forme bielych kryštálikov.

Výťažok: 1,71 g (38 %).

Teplota topenia: 85 - 86 °C.

^1H NMR (DMSO- d_6) δ

7,92 - 7,79 (m, 4H), 7,46 - 7,28 (m, 2H),
6,97 - 6,83 (m, 2H), 5,19 - 5,06 (m, 1H), 3,72 (s, 3H),
2,56 - 2,13 (m, 2H), 0,87 (t, $J=7,3$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ

167,8, 1,5, 134,6, 131,7, 131,0, 128,6, 123,1,
113,7, 55,2, 54,9, 23,8, 11,3.

Analýza pre $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$

Vypočítané: 73,20 % C 5,80 % H 4,74 % N

nájdené: 73,24 % C 5,74 % H 4,86 % N / HPLC 100%

Príklad 4

Postup prípravy 1-ftalimido-1-(3',4'-dimetoxyfenyl) metánu

Podľa tohto príkladu bola k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval 3,4-dimetoxybenzylamín (v množstve 0,836 g, čo je 5,00 mmólov) a N-karbetoxyftalimid (1,10 g, čo je 5,00 mólov) v 20 ml tetrahydrofuránu, pridaná 1 kvapka trietylamínu a takto pripravená reakčná zmes bola potom premiešavaná po dobu cez noc. Po 24 hodinách, kedy bola táto zmes udržiavaná pri teplote miestnosti, bola zahrievaná pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 16 hodín a potom bola nechaná ochladiť na teplotu miestnosti bez miešania. Pri chladení tejto reakčnej zmesi sa vytvorili kryštáliky. Táto reakčná zmes bola potom sfiltrovaná, pričom pevná látka bola usušená vo vákuu, čím sa získal požadovaný 1-ftalimido-1-(3',4'-dimetoxyfenyl)metán vo forme malých bielych kryštálikov.

Výťažok: 0,89 g (60 %).

Teplota topenia: 160 - 161 °C.

^1H NMR (CDCl_3/TMS) δ

7,8 (m, 2H), 7,7 (m, 2H), 7,03 (m, 2H),
6,8 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,88 (s, 3H, OCH_3),
3,84 (s, 3H, OCH_3);

^{13}C NMR (CDCl_3/TMS) δ

168,0, 148,9, 148,7, 133,9, 132,1, 129,0, 123,3,
121,3, 112,1, 111,1, 55,9, 41,4.

Analýza pre $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_4$

Vypočítané: 68,68 % C 5,09 % H 4,71 % N

nájdené: 68,49 % C 4,99 % H 4,67 % N, *HPLC 100%*

Príklad 5

Postup prípravy 1-ftalimido-(3,4-dimetoxyfenyl)toluénu

a) Postup prípravy 1-fenyl-1-(3,4-dimetoxyfenyl) metylamínu

Podľa tohto vyhotovenia bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval 3,4-dimetoxybenzotrilit (v množstve 1,63 g, čo je 10,0 mmólov) v tetrahydrofuráne (25 ml) pridaný fenylmagnéziumbromid (3,7 ml, 3 M roztok, 11,0 mmólov), pričom takto získaný výsledný roztok bol zahrievaný pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 40 minút. Reakčný priebeh bol monitorovaný metódou TLC, alebo chromatografiou v tenkej vrstve (30 % etylacetát v metylénchloride, UV), pričom bolo zistené, že po 40 minútach bola reakcia dokončená. Táto reakčná zmes bola potom nechaná ochladiť, načo bol potom pomaly pridávaný metanol (25 ml). Potom, čo prestalo penenie, bol pomaly pridávaný borohydrid sodný (0,40 g, čo je 10,5 mmólov) a takto vzniknutá reakčná zmes bola potom premiešavaná pri teplote miestnosti po dobu cez noc. Výsledná tmavo fialová reakčná zmes bola potom extrahovaná éterom (celkom trikrát po 50 ml), pričom éterové extrakty boli spojené a tento

spojený podiel bol potom opäť extrahovaný vodným 3 N roztokom kyseliny chlorovodíkovej (150 ml). Hodnota pH vodnej vrstvy bola potom upravená na 14 za použitia hydroxidu sodného (5 M roztok) a táto reakčná zmes bola potom extrahovaná metylénchloridom (celkom dvakrát po 50 ml). Spojené organické vrstvy boli potom usušené s pomocou síranu horečnatého a získaný podiel bol skoncentrovaný vo vákuu, čím sa získal požadovaný konečný produkt vo forme oranžového oleja.

Výťažok: 1,76 g (72 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ

7,43 - 7,16 (m, 5H), 6,95 - 6,74 (m, 3H),
5,17 (s, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,84 (s, 3H),
1,78 (s, 2H).

b) Pri tomto postupe bola zmes obsahujúca 1-fenyl-1-(3,4-dimetoxyfenyl)metylamin (v množstve 0,73 g, čo sú 3 mmóly) a anhydridu kyseliny ftalovej (0,44 g, čo sú 3 mmóly) roztavená a premiešavaná po dobu 5 minút. Po ochladení bol získaný 1 g surového produktu vo forme žlto-oranžovej sklovitej pevnej látky. Takto získaný surový produkt bol potom rekryštalizovaný z toluénu a usušený vo vákuu (teplota 60 °C, tlak < 1 mm, čo je 133 Pa) a týmto spôsobom bol získaný požadovaný produkt vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 0,36 g (33 %).

^1H NMR (DMSO-d_6) δ

12,96 (s, 1H), 9,31 - 9,17 (m, 1H), 7,85 - 6,73 (m, 12H),
6,42 - 6,22 (m, 1H), 3,72 (s, 6H);

^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ

167,7, 167,6, 148,5, 147,6, 142,7, 138,5,
134,8, 131,2, 130,5, 129,1, 128,9, 128,1,
127,8, 127,3, 126,6, 119,6, 111,5, 111,4,
55,7, 55,4, 55,4.

b) Postup prípravy 1-ftalimido-(3,4-dimetoxyfenyl) toluénu

Podľa tohto vyhotovenia bol roztok obsahujúci produkt získaný postupom podľa hore uvedeného stupňa (b) (v množstve 0,25 g, čo je 0,68 mmólu) a acetát sodný (0,03 g, čo je 0,34 mmólu) v anhydride kyseliny octovej (6 ml) zahrievaný pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu 30 minút. Priebeh reakcie bol monitorovaný metódou chromatografie v tenkej vrstve TLC (2 % etylacetát v metylénchloride, UV), pričom sa zistilo, že reakcia bola dokončená po 30 minútach. Takto získaná reakčná zmes bola ochladená na teplotu miestnosti, potom bola naliata do ľadovej vody (20 ml) a premiešavaná po dobu 15 minút. Táto zmes bola potom extrahovaná do metylénchloridu (25 ml) a premytá postupne nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (15 ml), soľankou (10 ml), hydrogénuhličitanom sodným (15 ml) a soľankou (10 ml). Organická vrstva bola potom usušená síranom horečnatým a skoncentrovaná vo vákuu, čím bolo získaných 0,19 g surového produktu vo forme oranžového oleja. Tento surový produkt bol potom prečistený okamihovou chromatografickou metódou (silikagel, 10 %-ný etylacetát v metylénchloride) a usušený vo vákuu (teplota 25 °C, tlak < 1 mm, čo je 133 Pa), čím sa získal požadovaný produkt vo forme svetlo zelenej sfarbenej pevnej látky.

Výťažok: 0,15 g (63 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ

7,90 - 7,64 (m, 4H), 7,39 - 7,22 (m, 5H),
7,07 - 6,91 (m, 2H), 6,88 - 6,76 (m, 1H),
6,66 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,80 (s, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ

167,9, 148,8, 148,6, 138,3, 134,1, 131,9,
130,8, 128,3, 128,1, 127,5, 123,4, 121,6,
112,5, 110,7, 57,6, 55,9, 55,8.

Príklad 6

Postup prípravy 1-ftalimido-1-(3',4'-dimetoxyfenyl) pentánu

a) Postup prípravy 3',4'-dimetoxyvalerofenónu

Podľa tohto vyhotovenia bol 3',4'-dimetoxyacetofenón (v množstve 9,91 g, čo je 55 mmólov) pridávaný počas intervalu 20 minút k chladenému (na teplotu 0 °C) premiešavanému roztoku lítiumdiizopropylamidu (28,9 ml, 2 M roztok, 57,8 mmólov). Po ďalších 5 minútach bol tento roztok ochladený na teplotu -78 °C, načo bol rýchlo pridaný 1-jódpropán (10,73 ml, 110 mmólov). Tento roztok bol potom nechaný pomaly ohriať na teplotu miestnosti, pričom premiešavanie bolo vykonávané po dobu 3 dni. Priebeh reakcie bol sledovaný chromatografickou metódou v tenkej vrstve, alebo TLC metódou (30 % etylacetát v hexáne, UV), pričom sa zistilo, že rovnovážny stav medzi východiskovým materiálom ($R_f = 0,15$), monoalkylovaným produktom ($R_f = 0,32$) a dialkylovaným produktom ($R_f = 0,42$) bol dosiahnutý po troch dňoch. Táto reakčná zmes bola potom spracovaná vodou (60 ml), etylacetátom (100 ml) a nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (100 ml). Organická vrstva bola oddelená a premytá postupne 5 %-ným roztokom kyseliny chlorovodíkovej (100 ml) a nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (100 ml). Organická vrstva bola potom usušená síranom horečnatým a skoncentrovaná, čím sa získalo 15,17 g surového produktu vo forme oranžovej olejovej kvapaliny. Tento surový produkt bol potom prečistený okamihovou chromatografickou metódou (silikagel, 20 %-ný etylacetát v hexáne), pričom týmto hore uvedeným postupom bolo pripravených 3,68 g (25 %) dialkylovaného produktu alebo 3',4'-dimetoxy-2-propylvalerofenónu vo forme žltej pevnej látky a 1,01 g (8 %) monoalkylovaného produktu 3',4'-dimetoxyvalerofenónu vo forme žltej olejovej kvapaliny.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

7,65 - 7,50 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 3,95 (s, 3H),
 3,94 (s, 3H), 2,99 - 2,88 (m, 2H), 1,81 - 1,64 (m, 2H),
 1,52 - 1,34 (m, 2H), 1,04 - 0,91 (m, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ

199,1, 152,9, 148,8, 130,2, 122,5, 110,0, 109,8,
 55,9, 55,8, 37,7, 26,7, 22,4, 13,8.

b) Postup prípravy 3',4'-dimetoxyvalerofenónoximu

Podľa tohto vyhotovenia bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval 3',4'-dimetoxyvalerofenón (v množstve 0,08 g, čo je 3,60 mmólov) v zmesi etanolu (25 ml) a vody (5 ml) bol pridaný hydrochlorid hydroxylamínu (0,40 g, čo je 5,76 mmólov) a acetát sodný (0,59 g, čo je 7,20 mmólov) vo vode (5 ml). Tento roztok bol potom zahrievaný pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu dva dni. Reakčný priebeh bol monitorovaný chromatografickou metódou v tenkej vrstve TLC (20%-ný etylacetát v hexáne, UV), pričom sa zistilo, že reakcia bola dokončená po 2 dňoch. Takto získaná reakčná zmes bola potom nechána ochladiť na teplotu miestnosti, pričom etanol bol odstránený vo vákuu, čím sa získala zmes oleja vo vode. Táto zmes bola potom extrahovaná metylénchloridom. Usušené extrakty boli skoncentrované vo vákuu, čím sa získalo 0,93 g surového produktu vo forme žltého oleja. Tento surový produkt bol potom prečistený okamihovou chromatografickou metódou (silikagel, 20 %-ný etylacetát v hexáne), pričom týmto hore uvedeným postupom bol pripravený požadovaný produkt vo forme žltého oleja.

Výťažok: 0,56 g.

^1H NMR (CDCl_3) δ

8,23 - 8,01 (br s, 1H), 7,30 - 7,05 (m, 2H),

6,93 - 6,81 (m, 1H), 3,91 (s, 3H),

3,90 (s, 3H), 2,84 - 2,70 (m, 2H),

1,74 - 1,31 (m, 4H), 0,93 (τ , $J=7,2$ Hz, 3H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ

159,6, 150,1, 148,9, 128,5, 119,3, 110,6, 108,9,

55,9, 28,7, 25,6, 22,9, 13,8.

c) Postup prípravy 1-(3',4'-dimetoxyfenyl)pentylamínu

Podľa tohto vyhotovenia bolo k roztoku, ktorý obsahoval 3',4'-dimetoxyvalerofenónoxim (v množstve 0,5 g, čo je 2,1 mmólov) v ľadovej kyseline octovej (10 ml) a ktorý bol preplachovaný dusíkom, pridané 0,1 g 5 % Pd/C. Táto reakčná zmes bola potom spracovaná pri tlaku 413,7 kPa v pretrepávačke Parrovho typu po dobu 24 hodín. Použitý katalyzátor bol

odfiltrovaný cez celit a takto získaný filtrát bol skoncentrovaný vo vákuu, čím sa získal produkt vo forme žltého oleja. Tento olej bol potom premiestnený do vody, pričom hodnota pH bola upravená na 12 za použitia nasýteného roztoku uhličitanu sodného a tento podiel bol extrahovaný metylénchloridom. Organický extrakt bol potom sušený síranom horečnatým a skoncentrovaný, pričom týmto postupom bol získaný požadovaný produkt vo forme žltého oleja.

Výtťažok: 0,41 g (87 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

6,91 - 6,76 (m, 3H), 3,98 - 3,78 (m, 1H), 3,89 (s, 3H),
3,87 (s, 3H), 1,94 - 0,78 (m, 11H).

d) Postup prípravy 1-ftalimido-1-(3',4'-dimetoxyfenyl) pentánu

Podľa tohto vyhotovenia bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval 1-(3',4'-dimetoxyfenyl)pentylamín (v množstve 0,3 g, čo je 1,34 mmól) a uhličitan sodný (0,15 g, čo je 1,45 mmól) v zmesi vody (10 ml) a acetonitrilu (10 ml) pridaný N-karboxyftalimid (0,29 g, čo je 1,34 mmólu). Takto pripravený výsledný roztok bol potom premiešavaný po dobu 3 hodiny pri teplote miestnosti, načo bol použitý acetonitril odparený, pričom získaná bola zmes, obsahujúca dve fázy. Organická fáza bola extrahovaná s pomocou metylénchloridu, potom bola usušená síranom horečnatým a skoncentrovaná, čím bolo pripravených 0,41 g surového produktu vo forme oleja. Tento surový produkt bol potom prečistený okamihovou chromatografickou metódou (silikagel, 30 % etylacetát v hexáne), čím bolo pripravených 0,18 g (výtťažok 38 %) požadovaného produktu vo forme oleja.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

7,88 - 7,63 (m, 4H), 7,20 - 7,07 (m, 2H),
6,82 - 6,76 (m, 1H), 5,34 - 5,18 (m, 1H),
3,89 (s, 3H), 3,85 (s, 3H),
2,66 - 2,43 (m, 1H), 2,40 - 2,17 (m, 1H),
1,50 - 1,20 (m, 2H), 0,96 - 0,81 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ

168,5, 148,8, 148,5, 133,8, 132,5, 131,9, 123,1,
120,6, 111,6, 110,8, 55,9, 55,8, 55,0, 30,9,
29,2, 22,3, 13,9.

Príklad 7

Postup prípravy 1-ftalimido-1-(3',4'-dimetoxyfenyl)-2-propylpentánu

a) Postup prípravy 3',4'-dimetoxy-2-propylvalerofenónu

Podľa tohto vyhotovenia bol 3',4'-dimetoxyacetofenón (v množstve 9,91 g, čo je 55 mmólov) pridávaný v priebehu intervalu 20 minút k chladenému (0 °C) roztoku lítiumdiizopropylamidu (28,9 ml, 2 M roztok, 57,8 mmólov). Po ďalších 5 minútach bol tento roztok ochladený na teplotu -78 °C a potom bol rýchlo pridaný 1-jódpropán (10,73 ml, 110 mmólov). Takto získaný roztok bol potom nechán pomaly ohriať na teplotu miestnosti, pričom bolo ďalej vykonávané premiešavanie tohto roztoku po dobu 3 dni. Reakčný priebeh bol monitorovaný chromatografickou metódou v tenkej vrstve, alebo TLC metódou (30 % etylacetát v hexáne, UV), pričom rovnovážny stav medzi východiskovou látkou ($R_f = 0,32$) a dialkylovaným produktom ($R_f = 0,42$) bol dosiahnutý po troch dňoch. Táto reakčná zmes bola potom spracovaná vodou (60 ml), etylacetátom (100 ml) a nasýteným roztokom uhličitanu sodného (100 ml). Organická vrstva bola oddelená a postupne premytá 5 % roztokom kyseliny chlorovodíkovej (100 ml) a nasýteným vodným roztokom uhličitanu sodného (100 ml). Organická vrstva bola usušená za použitia síranu horečnatého a potom bola skoncentrovaná, pričom bolo získaných 15,17 g surového produktu vo forme oranžovej olejovej kvapaliny. Tento surový produkt bol prečistený okamihovou chromatografickou metódou (silikagel, 20 % etylacetát v hexáne), pričom týmto spôsobom bolo získaných 3,68 g (výťažok 25 %) dialkylovaného produktu (to znamená 3',4'-dimetoxy-2-propylvalerofenónu) vo forme žltej pevnej látky a 1,01 g (výťažok 8 %) monoalkylovaného produktu (to znamená 3',4'-dimetoxyvalerofenónu) vo forme žltej olejovej kvapaliny.

Teplota topenia: 55,5 - 56,5 °C.

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

7,67 - 7,54 (m, 2H), 6,96 - 6,86 (m, 1H), 3,95 (s, 3H),
3,93 (s, 3H), 3,52 - 3,36 (m, 1H), 1,86 - 1,17 (m, 8H),
0,96 - 0,80 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ

203,4, 143,1, 149,1, 131,0, 122,6, 110,3, 109,9,
56,0, 55,9, 45,1, 35,1, 20,9, 14,3.

b) Postup prípravy 3',4'-dimetoxy-2-propylvalerofenónoximu

Podľa tohto vyhotovenia bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval 3',4'-dimetoxy-2-propylvalerofenón (2,64 g, čo je 10 mmólov) v zmesi etanolu (45 ml) a vody (10 ml), pridaný hydrochlorid hydroxyamínu (1,11 g, čo je 16 mmólov) a acetát sodný (1,64 g, čo je 20 mmólov) vo vode (10 ml). Takto pripravený roztok bol potom zahrievaný pri teplote varu pod spätným chladičom po dobu jeden týždeň. Priebeh reakcie bol monitorovaný metódou chromatografie v tenkej vrstve, alebo TLC metódou (30 % etylacetát v hexáne, UV), pričom bolo zistené, že rovnováha sa dosiahla po jednom týždni. Takto pripravená reakčná zmes sa nechala ochladiť na teplotu okolia, pričom etanol bol odstránený za použitia vákuu, čím sa získala zmes oleja vo vode, ktorá bola extrahovaná metylénchloridom, potom bola usušená síranom horečnatým a skoncentrovaná vo vákuu, pričom týmto spôsobom bolo vyrobených 2,93 g surového produktu vo forme žltého oleja. Tento surový produkt bol prečistený okamihovou chromatografickou metódou (silikagel, 30 %-ný etylacetát v hexáne), pričom bol týmto spôsobom získaný konečný požadovaný produkt vo forme žltého oleja.

Výtťažok: 1,28 g (46 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ

7,10 - 6,75 (m, 3H), 3,78 - 3,96 (m, 6H),
3,49 - 3,31 (m, 0,5H), 2,65 - 2,50 (m, 0,5H),
1,91 - 1,19 (m, 8H), 1,01 - 0,81 (m, 6H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ

162,5, 161,5, 149,5, 149,0, 148,6, 129,4, 125,9,
120,2, 111,2, 110,6, 110,5, 55,9, 55,8, 45,1,
38,9, 34,8, 21,3, 20,5, 14,2.

c) Postup prípravy 1-(3',4'-dimetoxyfenyl)-2-propylpentylamínu

Podľa tohto vyhotovenia bolo k roztoku, ktorý obsahoval 3',4'-dimetoxy-2-propyl-valerofenón (v množstve 1,0 g, čo je 3,6 mmólov) v ľadovej kyseline

octovej (20 ml) a ktorý bol preplachovaný dusíkom, pridaných 0,2 g 5 % Pd/C. Takto pripravená reakčná zmes bola potom spracovávaná pri tlaku vodíka 413,7 kPa v pretrepávači Parrovho typu po dobu 24 hodín. Priebeh reakcie bol monitorovaný chromatografickou metódou v tenkej vrstve, alebo TLC metódou (30 % etylacetát v hexáne, UV), pričom sa zistilo, že určitý podiel východiskového materiálu i po 24 hodinách zostal v reakčnej zmesi. V ďalšom postupe preto bol pridaný ďalší podiel 0,4 g 10 % Pd/C a takto získaná reakčná zmes bola potom spracovávaná pri tlaku vodíka 413,7 kPa v pretrepávačke Parrovho typu po dobu 24 hodín. Použitý katalyzátor bol odfiltrovaný cez celit a získaný filtrát bol skoncentrovaný, čím sa získal žltý olej. Tento olej bol premiestnený do vody a hodnota pH bola upravená na 12 za použitia nasýteného roztoku uhličitanu sodného, načo bola táto reakčná zmes extrahovaná metylénchloridom. Organický extrakt bol usušený síranom horečnatým a skoncentrovaný vo vákuu, čím bol získaný požadovaný výsledný produkt vo forme žltého oleja.

Výtťažok: 0,51 g (57 %).

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ

6,91 - 6,74 (m, 3H), 3,95 - 3,78 (m, 1H),

3,89 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 1,67 - 0,75 (m, 17H).

d) Postup prípravy 1-ftalimido-1-(3',4'-dimetoxyfenyl)-2-propylpentánu

Podľa tohto vyhotovenia bol k premiešavanému roztoku, ktorý obsahoval 1-(3',4'-dimetoxyfenyl)-2-propylpentylamín (v množstve 0,40 g, čo je 1,60 mmólov) a uhličitan sodný (0,18 g, 1,72 mmólu) v zmesi vody (5 ml) a acetonitrilu (10 ml), pridaný N-karboetoxyftalimid (0,35 g, čo je 1,60 mmólu). Takto získaný výsledný roztok bol potom premiešavaný po dobu 2,5 hodiny pri teplote miestnosti, načo bol použitý acetonitril odparený a výsledkom bola dvojfázová zmes. Organická fáza bola potom extrahovaná metylénchloridom, usušená síranom horečnatým a skoncentrovaná vo vákuu, čím sa získalo 0,6 g surového produktu vo forme oleja. Tento surový produkt bol potom prečistený okamihovou chromatografickou metódou (silikagel, 25 % etylacetát v hexáne),

čím bol pripravený požadovaný výsledný produkt vo forme oleja (výťažok 0,25 g), ktorý po niekoľkých dňoch stuhol. Táto biela pevná látka bola potom sušená vo vákuu (teplota 60 °C, tlak < 1 mm, čo je 133 Pa), pričom bol získaný čistý výsledný produkt vo forme bielej pevnej látky.

Výťažok: 0,24 g.

Teplota topenia: 100 - 101 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ

7,84 - 7,59 (m, 4H), 7,27 - 7,02 (m, 2H),

6,81 - 6,68 (m, 1H), 5,01 (d, $J=12$ Hz, 1H),

3,89 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,17 - 2,98 (m, 1H),

1,49 - 0,66 (m, 14H);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ

168,5, 148,7, 148,4, 133,8, 131,9, 131,8, 123,1,

121,6, 112,0, 110,7, 58,9, 55,9, 55,7, 36,2,

31,9, 31,8, 18,7, 18,1, 14,6, 14,3.

Analýza pre $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{NO}_4$

Vypočítané: 72,87 % C 7,40 % H 3,54 % N

nájdené: 72,70 % C 7,40 % H 3,51 % N

Príklad 8

Tabletky, obsahujúce 50 mg účinnej zložky, môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zložky (na 1 000 tabletiiek)	
účinná zložka	50,0 gramov
laktóza	50,7 gramov
pšeničný škrob	7,5 gramov
polyetylénglykol 6000	5,0 gramov
mastenec	5,0 gramov
stearát horečnatý	1,8 gramov
demineralizovaná voda	zvyšok

Pevné zložky sa najprv pretlačia sitom s rozmerom oka 0,6 mm. Potom sa zmieša účinná zložka, laktóza, mastenec, stearát horečnatý a polovica škrobu. Ďalšia polovica škrobu sa suspenduje v 40 ml vody a táto suspenzia sa pridá do vriaceho roztoku polyetylénglykolu v 100 ml 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 mm a zlisuje sa za vzniku tabletiiek približne s priemerom 6 mm, ktoré sú z obidvoch strán konkávne.

Príklad 9

Tabletky, obsahujúca každá 100 mg účinnej zložky, môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zložky (na 1 000 tabletiiek)	
účinná zložka	100,0 gramov
laktóza	100,0 gramov
pšeničný škrob	47,0 gramov
stearát horečnatý	3,0 gramov

Všetky pevné zložky sa najprv pretlačia sitom s rozmerom oka 0,6 mm. Potom sa zmieša účinná zložka, laktóza, stearát horečnatý a polovica škrobu. Druhá polovica škrobu sa suspenduje v 40 ml vody a táto suspenzia sa pridá do 100 ml 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 mm a zlisuje sa za vzniku tabletiiek s priemerom približne 6 mm, ktoré sú z obidvoch strán konkávne.

Príklad 10

Tabletky, obsahujúca každá 75 mg účinnej zložky, môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zložky (na 1 000 tabletiiek)	
účinná zložka	75,0 gramov
manitol	230,0 gramov
laktóza	150,0 gramov
mastenec	21,0 gramov
glycín	12,5 gramov
kyselina stearová	10,0 gramov
sacharín	1,5 gramov
5 % roztok želatíny	zvyšok

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

Príklad 11

Tabletky, obsahujúca každá 10 mg účinnej zložky, môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zložky (na 1 000 tabletiiek)	
účinná zložka	10,0 gramov
laktóza	328,5 gramov
kukurličný škrob	17,5 gramov
polyetylén glykol 6000	5,0 gramov
mastenec	25,0 gramov
stearát horečnatý	4,0 gramov
demineralizovaná voda	zvyšok

Pevné zložky sa najprv pretlačia sitom s veľkosťou ôk 0,6 mm. Potom sa homogénne premieša účinná zložka, laktóza, mastenec, stearát horečnatý a polovica škrobu. Druhá polovica škrobu sa suspenduje v 65 ml vody a táto suspenzia sa pridá do vriaceho roztoku polyetylén glykolu v 260 ml 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 s veľkosťou ôk 1,2 mm a zlisuje sa za vzniku tabletiiek s priemerom približne 10 mm, ktoré sú z obidvoch strán konkávne a majú zárez pre rozlomenie na hornej strane.

Príklad 12

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

Zloženie (na 1 000 kapsúl)	
účinná zložka	100,0 gramov
mikrokryštalická celulóza	30,0 gramov
laurylsulfát sodný	2,0 gramov
stearát horečnatý	8,0 gramov

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

Príklad 13

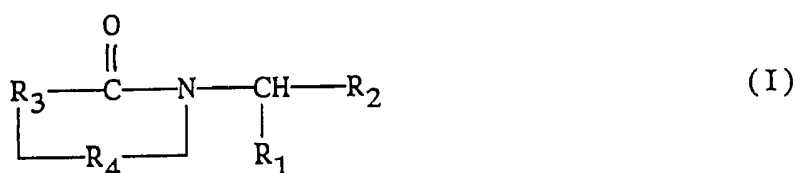
Roztok pre injekcie alebo infúzny roztok s koncentráciou 0,2 % môže byť pripravený nasledujúcim spôsobom:

účinná zložka	5,0 gramov
chlorid sodný	22,5 gramov
fosfátový pufor pH 7,4	300,0 gramov
demineralizovaná voda do	2 500,0 ml

Účinná zložka sa rozpustí v 1 000 ml vody a sfiltruje sa cez mikrofilter. Pridá sa roztok pufru a objem celej zmesi sa upraví vodou na 2 500 ml. Kvôli príprave dávkových jednotkových foriem sa každý podiel s objemom 1,0 ml alebo 2,5 ml zavedie do sklenených ampúl (každá obsahuje 2,0 mg alebo 5,0 mg účinnej zložky).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Kompozícia, majúca vzorec I:



v ktorom

R₁ znamená:

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

(ii) fenylovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný zo skupiny zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karboxy, 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,

(iii) benzylovú skupinu alebo benzylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný zo skupiny zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karboxy, karbometoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10

atómov uhlíka, alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén, alebo

(iv) skupinu -Y-Ph, kde Y predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 12 atómov uhlíka s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom a Ph znamená fenylovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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, alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén.

R₂ znamená -H, rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, heterocyklus, skupinu -CH₂-aryl alebo -CH₂-heterocyklus,

R₃ znamená:

- (i) etylénovú skupinu,
- (ii) vinylénovú skupinu,
- (iii) rozvetvenú alkylénovú skupinu obsahujúcu 3 až 10 atómov uhlíka,
- (iv) rozvetvenú alkenylénovú skupinu obsahujúcu 3 až 10 atómov uhlíka,
- (v) cykloalkylénovú skupinu obsahujúcu 4 až 9 atómov uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným až dvoma substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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 4 atómy uhlíka, alkoxykupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogén,
- (vi) cykloalkenylénovú skupinu obsahujúcu 4 až 9 atómov uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným až dvoma substituentmi, kde

každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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 4 atómy uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogén, alebo

(vii) o-fenylénovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným až dvoma substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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 4 atómy uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogén, alebo

R₄ znamená skupinu -CX alebo -CH₂- a

X znamená kyslík alebo síru.

2. Kompozícia podľa nároku 1, v ktorej R₄ znamená skupinu -CO-.

3. Kompozícia podľa nároku 2, v ktorej R₁ znamená 3,4-dimetoxyfenylovú skupinu.

4. Kompozícia podľa nároku 2, v ktorej R₂ znamená metylovú skupinu.

5. Kompozícia podľa nároku 2, v ktorej R₂ znamená etylovú skupinu.

6. Kompozícia podľa nároku 2, v ktorej R₂ znamená atóm vodíka.

7. Kompozícia podľa nároku 2, v ktorej R₂ znamená fenylovú skupinu.

8. Kompozícia podľa nároku 2, v ktorej R₂ znamená metylovú skupinu.

9. Kompozícia podľa nároku 2, v ktorej R₂ znamená 1-propyl-butánovú skupinu.

10. Kompozícia podľa nároku 2, v ktorej R₂ znamená metoxyfenylovú skupinu.

atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén, alebo

(iv) skupinu -Y-Ph, kde Y predstavuje alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 12 atómov uhlíka s priamym, rozvetveným alebo cyklickým reťazcom a Ph znamená fenylovú skupinu alebo fenylovú skupinu substituovanú jedným alebo viacerými substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný zo skupiny zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karboxy, karbometoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka alebo halogén,

R₂ znamená -H, rozvetvenú alebo nerozvetvenú alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 10 atómov uhlíka, fenylovú skupinu, pyridylovú skupinu, heterocyklus, skupinu -CH₂-aryl alebo -CH₂-heterocyklus,

R₃ znamená:

(i) etylénovú skupinu,

(ii) vinylénovú skupinu,

(iii) rozvetvenú alkylénovú skupinu obsahujúcu 3 až 10 atómov uhlíka,

(iv) rozvetvenú alkenylénovú skupinu obsahujúcu 3 až 10 atómov uhlíka,

(v) cykloalkylénovú skupinu obsahujúcu 4 až 9 atómov uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným až dvoma substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný zo skupiny zahrňujúcej nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluórmetylovú skupinu, karboxy, karbometoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovú skupinu, karbamoylovú skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amínovú skupinu, substituovanú amínovú skupinu, alkylovú skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka, alkoxy skupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogén,

(vi) cykloalkenylénovú skupinu obsahujúcu 4 až 9 atómov uhlíka, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným až dvoma substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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 4 atómy uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogén, alebo

(vii) o-fenylénovú skupinu, nesubstituovanú alebo substituovanú jedným až dvoma substituentmi, kde každý substituent je nezávisle od ostatných vybraný 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 4 atómy uhlíka, alkoxyskupinu obsahujúcu 1 až 4 atómy uhlíka alebo halogén, alebo

R₄ znamená skupinu -CX alebo -CH₂- a

X znamená kyslík alebo síru,

tomuto liečenému cicavcovi.

14. Spôsob inhibície TNF- α aktivovanej retrovírusovej replikácie u cicavcov, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje podanie účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 1 cicavcovi.

15. Spôsob inhibície TNF- α aktivovanej retrovírusovej replikácie u cicavcov, vyznačujúci sa tým, že zahrňuje podanie účinného množstva zlúčeniny podľa nároku 2 cicavcovi.

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

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