

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 20021193 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 20021193

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification

C07D 209/46 (2006.01)

C07D 209/48 (2006.01)

C07D 209/66 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 1/02 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61P 11/06 (2006.01)

A61P 17/00 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/06 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 19.12.2000

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 19.06.2002

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 31.07.2002

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 14.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 19.12.2000 PCT/US2000/034455
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuokeus - Prioritet - Priority

21.12.1999 US 468529 P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Celgene Corporation, 7 Powder Horn Drive, Warren, NJ 07059, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Man, Hon-Wah, Neshanic Station, NJ 08853, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • Muller, George, Bridgewater, NJ 08807, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Huang, Shaei Y., Perth Amboy, NJ 08861, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Substituoidut asyylhydroksaamin hapot ja menetelmä TNF alfa-tasojen alentamiseksi

Substituerade syror av acylhydroxam och förfarande för att sänka TNF-alfa-nivåer

SUBSTITUOITUJA ASYYLIHYDROKSAAMIHAPPOJA JA MENETELMÄ TNF α -TASOJEN VÄHENTÄMISEKSI

Keksinnön ala

5

Esillä oleva keksintö liittyy imido ja amido substituoituihin asyylihydroksaamihappoihin, menetelmään sytokini-, kuten esimerkiksi kasvain nekroosi tekijä α , tasojen tai aktiivisuuksien vähentämiseksi ni-
10 säkkäässä antamalla yhdistettä, ja tällaisten johdannaisten farmaseuttisiin koostumuksiin.

Keksinnön taustaa

15

Kasvain nekroosi tekijä α (TNF α) on sytokini, jota ensisijaisesti immuunijärjestelmän solut vapauttavat vasteena tietyille immuunistimulaatioille. Annettaessa sitä eläimille tai ihmisille, aiheuttaa se tulehdusta, kuumetta, sydän-verisuonivaikutuksia, verenvuotoa, hyytymistä, riutumista, ja samanlaisia akuuttifaasi vasteita, joita tavataan akuuteissa tulehduksissa, tulehduksellisissa taudeissa, ja shokkitiloissa. Ylenmääräinen tai säännöstelemätön TNF α :n tuotto on johtanut useisiin tautitiloihin. Nämä käsit-
20 tävät hajaantumismyrkytyksen ja/tai myrkytysshokki-syndrooman [Tracey, et al., *Nature* 330, 662-664 (1987) ja Hinshaw, et al., *Circ. Shock* 30, 279-292 (1990)], nivelreuman, tulehduksellinen suolisto-taudin, riutumisen {Dezube et al., *Lancet*, 335 (8690), 662 (1990)}
25 ja ihotuberkuloosin. Aikuisten hengityshäiriösyndroomaa (ARDS) sairastavien potilaiden keuhkoaspiraatioista on havaittu 12,000 pg/ml:n liiallinen TNF α -konsentraatio {Millar et al., *Lancet* 2(8665), 712-714 (1989)}. Rekombinantin TNF α :n systemaattinen infuusio
30 johti myös muutoksiin, joita yleensä havaitaan ARDS-potilailla {Ferrai-Baliviera et al., *Arch. Surg.* 124(12), 1400-1405 (1989)}.

TNF α näyttää olevan osallinen useissa luu-resorptiotauoissa, mukaan lukien nivelreumassa. Aktivoituessaan leukosyytit tuottavat luu-resorptiota. TNF α ilmeisesti osaltaan vaikuttaa tähän mekanismiin

5 [Bertolini, et al., Nature 319, 516-518 (1986) ja Johnson, et al., Endocrinology 124 (3), 1424-1427 (1989)]. TNF α :n on myös osoitettu stimuloivan luu-resorptiota ja inhiboivan luun muodostumista in vitro ja in vivo stimuloimalla luunemosolun muodostumista ja

10 aktivoitumista yhdistettynä luunemosolun toiminnan inhiboinnin kanssa. Toinen merkittävä yhteys TNF α ja taudin välillä on kasvaimen tai isäntäkudoksen tuottaman TNF α ja pahanlaatuisen liikakalsiumverisyyden välinen yhteys [Calci. Tissue Int. (US) 46 (Suppl.), S3-

15 10 (1990)]. Käänteishyljintä reaktioissa seerumin kohonneet TNF α -tasot on yhdistetty vaikeisiin komplikaatioihin, joiden seurauksena tarvitaan akuutteja allogeenisia luuydinsiirtoja [Holler, et al., Blood, 75 (4), 1011-1016 (1990)].

20 TNF α :n inhiboimisen kelpuuttaminen kliiniseksi terapiaksi on osoitettu TNF α -vasta-aineiden ja liukoisten TNF α -reseptoreiden terapeuttisen käytön avulla. TNF α :n estäminen monokloonisilla anti-TNF α vastaaineilla on osoitettu tekevän hyvää nivelreumalle [Elliott, et al., Int. J. Pharmac. 1995 17 (2), 141-145].

25 TNF α :n korkeat tasot on yhdistetty Crohnin taudin kanssa [von Dulleman, et al., Gastroenterology, 1995 109 (1), 129-135] liukoisten TNF α -reseptoreiden avulla hoitamisesta oli kliinistä hyötyä.

30 Aivomalaria on tappava hyperakuutti neurologinen syndrooma, johon liittyy malaria-potilaiden veren korkea TNF α -taso ja erittäin vakavia komplikaatioita. Akuuttia malariaa sairastavien potilaiden kohonneet seerumin TNF α -tasot korreloivat suoraan taudin vakavuuden ja ennusteen kanssa [Grau, et al., N.Engl. J. Med. 320 (24), 1588-1591 (1989)].

35

TNF α on osallisena myös kroonisissa keuhkotulehdustauksissa. Silika-hiukkasten kerääntyminen johtaa pölykeuhkotautiin, joka on fibroottisen reaktion aiheuttama etenevä hengitysvajaatoiminta. TNF α :n vasta-aineet estivät täydellisesti silika-indusoidun keuhkojen sidekudostumisen hiirissä [Pignet, et al., Nature, 344, 245-247 (1990)]. Silika- ja asbesti-indusoidussa sidekudostumisessa on eläinmallien avulla osoitettu korkeiden TNF α -tasojen tuotto (seerumissa ja eristetyissä makrofaageissa) [Bissonnette, et al., Inflammation 13 (3), 329-339 (1989)]. Keuhkojen sarkoidoosia sairastavien potilaiden hammasvallimakrofaagien on havaittu oma-aloitteisesti vapauttavan suuria määriä TNF α :a verrattuna terveiden luovuttajien makrofaageihin [Baughman, et al., J. Lab. Clin. Med. 115 (1), 36-42 (1990)].

TNF α :n kohonneet tasot johtavat reperfuusiovamman muodostumiseen, reperfuusiota seuraavaan tulehdukselliseen vasteeseen, ja on suurimpia syitä verenhukan seurauksena syntyvään kudoksen vaurioon [Vedder, et al., PNAS 87, 2643-2646 (1990)]. TNF α vaikuttaa myös endoteelisten solujen ominaisuuksiin ja sillä on useita pro-koagulantti toimintoja, kuten esimerkiksi kudostekijän pro-koagulantti aktiivisuuden nousun tuotto ja antikoagulantti proteiini C:n reaktiosarjan estäminen, ja trombomoduliinin ilmentymisen alas-säätö [Sherry, et al., J. Cell Biol. 107, 1269-1277 (1988)]. TNF α :lla on protulehduksellisia toimintoja, jotka yhdessä sen aikaisen tuotannon kanssa (tulehduksellisen toimintavaiheen alkuvaiheen aikana) tekevät siitä todennäköisen kudoksen vaurion välittäjän useissa merkittävässä häiriöissä, käsittäen, mutta ei rajoittaen, sydänlihaksen salpauksen, halvauksen ja verenkiertoshokin. Erityinen merkitys saattaa olla TNF α :n indusoidulla adheesio-molekyylien ilmentymällä, kuten esimerkiksi intrasellulaaristen adheesiomolekyylien (ICAM) tai endoteelisten valkosoludheesio-molekyylien (ELAM)

tai endoteelisten solujen ilmentymällä [Munro, et al., Am. J. Path. 135 (1), 121-132 (1989)].

On raportoitu, että TNF α on retroviruksen replikaation tehokas aktivaattori, mukaan lukien HIV-1:n aktivaattori. [Duh, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 86, 5974-5978 (1989) ; Poli, et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 87, 782-785 (1990) ; Monto, et al., Blood 79, 2670 (1990) ; Clouse, et al., J. Immunol. 142, 431-438 (1989) ; Poll, et al., AIDS Res. Hum. Retrovirus, 191-197 (1992)]. Ainakin kolme eri HIV-lajia tai -kantaa (ts. HIV-1, HIV-2 ja HIV-3) on identifioitu. HIV-infektion seurauksena T-solujen välittämä immuniteetti heikentyy ja infektoituneilla henkilöillä havaitaan vakavia opportunistisia infektioita ja/tai epätavallisia kasvaimia. Jotta HIV pääsee T-lymfosyytin sisään tulee T-lymfosyytin aktivoitua. Muut virukset, kuten esimerkiksi HIV-1, HIV-2 infektoivat T-lymfosyyttejä T-soluaktivaation jälkeen. Tällainen virusproteiinin ilmentyminen ja/tai replikaatio on tällaisen T-soluaktivaation välittämä tai ylläpitämä. Kun aktivoitu T-lymfosyytti on HIV:n infektoima, tulee T-lymfosyytti ylläpitää aktivoituneessa tilassa, jotta HIV-geenin ilmentyminen ja/tai HIV-replikaatio on mahdollista. Sytokinit, varsinkin TNF α , osallistuvat aktivoituneen T-solun välittämän HIV-proteiinin ilmentymiseen ja/tai virusreplikaatioon ylläpitämällä T-lymfosyyttien aktivoitumista. Täten häiritsemällä HIV-infektoituneen henkilön sytokini-aktiivisuutta esimerkiksi estämällä tai inhiboimalla sytokini-tuotantoa, varsinkin TNF α -tuotantoa, edesautetaan HIV-infektion aiheuttaman T-lymfosyyttien ylläpidon supistamista.

Monosyytit, makrofaagit, ja niihin liittyvät solut, kuten esimerkiksi ns. kupffer- ja hermotukisolut, ovat myös osallistuneet HIV-infektion ylläpitoon. Nämä solut, kuten T-solut, ovat virusreplikaation kohteita ja virusreplikaation taso riippuu solujen aktivoituvuudesta. [Rosenberg, et al., The Immunopat-

hogenesis of HIV Infection, *Advances in Immunology*, 57 (1989)]. Sytokinien, kuten esimerkiksi $\text{TNF}\alpha$, on osoitettu aktivoivan HIV-replikaatiota monosyyteissä ja/tai makrofaageissa [Poli, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)], täten sytokini-tuotannon tai -aktiivisuuden ehkäiseminen tai inhiboiminen auttaa supistamaan T-solujen HIV-progressiota. Lisätutkimuksissa on havaittu, että $\text{TNF}\alpha$ on HIV-aktivaation in vitro yleinen tekijä ja aikaansaa selvän toimintamekanismin solujen sytoplasmassa havaittavan ytimen regulatiivisen proteiinin kautta [Osborn, et al., *PNAS* 86 2336-2340]. Tämä todiste viittaa siihen, että $\text{TNF}\alpha$ -synteesin vähentämisellä saattaa HIV-infektioiden kannalta olla antivirüs-vaikutuksia, transkription ja täten virus-tuotannon vähentämisen kautta.

AIDS:n latentti HIV virusreplikaatiota voidaan T-solu ja makrofaagi-linjoissa indusoida $\text{TNF}\alpha$:lla [Folks, et al., *PNAS* 86, 2365-2368 (1989)]. Viruksen indusoitumisaktiivisuuden molekyylimekanismit esitetään se, että $\text{TNF}\alpha$:lla on kyky aktivoida solujen sytoplasmassa esiintyvää geeniregulatiivista proteiinia ($\text{NF}\kappa\text{B}$), joka edistää HIV-replikaatiota sitoutumalla viruksen regulatiiviseen geenisekvenssiin (LTR) [Osborn et al., *PNAS* 86, 2336-2340 (1989)]. Potilaiden seerumin kohonnut $\text{TNF}\alpha$ ja ulompien veren monosyyttien sponataanin $\text{TNF}\alpha$ -tuoton korkea taso viittaa $\text{TNF}\alpha$:n AIDS:iin liittyvään riutumiseen [Wright et al., *J. Immunol.* 141(1), 99-104 (1988)]. $\text{TNF}\alpha$ on monin eri tavoin osallistunut muihin virusinfektioihin, kuten esimerkiksi sytomegaloviruksen (CMV), influenssaviruksen, adenoviruksen, ja herpes sukuisten virusten aiheuttamiin infektoihin samoista syistä kuin yllä on mainittu.

Ydintekijä KB ($\text{NF}\kappa\text{B}$) on pleiotrooppisen transkriptionaalin aktivaattori [Lenardo, et al., *Cell* 1989, 58, 227-29]. $\text{NF}\kappa\text{B}$ on transkriptionaalisena aktivaattorina osallistunut useisiin tauteihin ja tuleh-

duksiin ja sen on ajateltu säännöstelevän sytokini-
 tasoja, jotka käsittävät, mutta eivät rajoita, TNF α -
 tasot, ja aktiivista HIV-transkriptiota (Dbaibo, et
 al., *J Biol. Chem.* 1993, 17762-66; Duh et al., *Proc.*
 5 *Natl. Acad. Sci.* 1989, 86, 5974-78; Bachelierie et al.,
Nature 1991, 350, 709-12; Boswas et al., *J Acquired*
Immune Deficiency Syndrome 1993, 6, 778-786; Suzuki et
 al., *Biochem. And Biophys. Res. Comm.* 1993, 193, 277-
 83; Suzuki et al., *Biochem. And Biophys. Res. Comm.*
 10 1992, 189, 1709-15; Suzuki et al., *Biochem. Mol. Bio.*
Int. 1993, 31(4), 693-700; Shakhov et al., *Proc. Natl.*
Acad. Sci. USA 1990, 171, 35-47; ja Staal et al.,
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943-47). Täten
 NF κ B-aktivaation, ytimen translaation tai sitoutumisen
 15 inhibointi olisi avuksi säännösteltäessä sytokini-
 geenin(geenien) transkriptiota ja se on tämän modulaa-
 tion ja muiden mekanismien kautta käyttökelpoinen
 useiden tautien inhiboinnissa.

Monet solun toiminnat ovat adenosiinin 3',5'-
 20 syklisen monofosfaatti (cAMP)-tasojen välittämiä. Täl-
 laiset solutoiminnot voivat osaltaan vaikuttaa tuleh-
 duksellisiin olotiloihin ja tauteihin, mukaan lukien
 astmaan, tulehdukseen, ja muihin olotiloihin (Lowe and
 Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). On
 25 osoitettu, että cAMP:n kohottaminen tulehduksellisissa
 valkosoluissa inhiboi niiden aktivointia ja tämän jäl-
 keistä tulehduksellisten välittäjien, TNF α :n ja NF κ B:n
 mukaan lukien, vapautumista. Kohonneet cAMP-tasot joh-
 tavat myös hengitystien sileälihaksen rentoutumiseen.

30 cAMP:n inaktivoinnin ensisijainen solumekanis-
 mi käsittää cAMP:n rikkoutumisen isoentsyymi-suvun
 avulla, eli syklisen nukleotidifosfodiesteri-
 aasin (PDE) avulla (Beavo and Reitsnyder, *Trends in Pharm.*,
 11, 150-155, 1990). Tunnetaan kymmenen PDE-sukuun kuu-
 35 luvaa jäsentä. Tiedetään, että PDE IV (PDE4) entsyymien
 inhibointi on erityisen tehokasta niin tulehduksellisen
 välittäjän vapautumisen kuin hengitystien sileälihaksen

rentoutumisen inhiboinnissa (Verghese, et al., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **272**(3), 1313-1320, 1995).

TNF α -tasojen alentaminen ja/tai cAMP-tasojen
 5 kohentaminen muodostavat täten arvokkaita terapeuttisia strategioita useiden tulehdus-, tarttuva-, immunologisten- tai pahanlaatuisten-tautien hoitamiseksi. Nämä käsittävät, mutta eivät rajoita, tartunnallisen shokin, verenmyrkytyksen, hajaantumismyrkytysshokin,
 10 verenkiertoshokin ja verenmyrkytysshokin, iskeemisen jälkeisen reperfuusiovamman, malarian, mykobakteriaalisen-infektion, aivokalvontulehduksen, psoriasiksen, ja muut ihotaudit, verentungoksen aiheuttaman sydämen vajaatoiminnan, sidekudostaudin, riutumisen, kudoksen
 15 hyljinnän, syövän, kasvaimen kasvun, ei-toivotun angiogeneesin, autoimmuunitaudin, AIDS:n opportunistiset infektiot, nivelreuman, reumantapaiset nikamatulehdukset, luu-niveltulehduksen, muut niveltulehdukset, tulehduksellisen suolistotaudin, Crohnin-taudin, haavoja
 20 muodostavan paksusuolentulehduksen, moninkertaisen kovettuman, systeemisen lupusliikapunasoluisuuden, ENL:n leprassa, säteilyvaurion, ja runsashappisen keuhkorakulavaurion. Aikaisemmat yritykset TNF α -vaikutuksien estämiseksi ovat ulottuneet steroidien kuten esimerkiksi deksametasonin ja prednisolonin käytöstä aina
 25 niin polyklonaalisten kuin monoklonaalisten vastaaineiden käyttöön [Beutler, et al., *Science* 234, 470-474 (1985); WO 92/11383].

Angiogeneesi, eli prosessi jossa kehittyy ja
 30 muodostuu uusia verisuonia, on merkittävä tekijä useissa normaaleissa ja patologisissa toimintavaiheissa. Angiogeneesiä esiintyy spesifisten signaaleiden vasteena ja sisältää kompleksisen prosessin, jolle on tunnusomaista basal laminan imeytyminen verisuoniendo-
 35 teelisten solujen avulla vasteena angiogeeniselle kasvusignaalille (signaaleille), endoteelisolujen kulkeutuminen signaalin (signaaleiden) lähdeksi kohden, ja

tämän jälkeinen kapillaariputken uudiskasvu ja muodostuminen. Veren virtaus vastamuodostuneiden kapillaarien läpi alkaa sen jälkeen kun endoteeliset solut pääsevät kosketukseen ja liittyvät jo olemassa olevien kapillaarien kanssa. Angiogeneesiä tulee esiintyvä, jotta kasvain kasvaa tietyn kokoiseksi.

Luonnollisesti esiintyvässä angiogeneesin endogeenisten stimulaattoreiden ja inhibiittoreiden suhteessa vallitsee inhiboivat vaikutukset (Rastinejad et al., 1989, *Cell* 56:345-355). Normaaleissa fysiologisissa olosuhteissa esiintyvässä neo-verisuonituksessa kuten esimerkiksi haavan parantumisessa, elimen uudistumisessa, alkion kehittymisessä, ja naisten lisääntymisprosesseissa, on angiogeneesi tarkkaan säännöstelltyä ja tilallisesti ja väliaikaisesti rajoitettua. Patologisessa angiogeneesissä kuten esimerkiksi kiinteän kasvaimen kasvussa, nämä säännöstelykontrollit eivät toimi.

Säännöstelemättömänä angiogeneesi on patologinen ja ylläpitää monien kasvain ja ei-keuhkasvainten progressiota. Useissa taudeissa vallitsee epänormaali uusiverisuonitus mukaan lukien kiinteän kasvaimen kasvussa ja etäispesäkkeiden muodostumisessa, nivel tulehduksessa, eräissä silmän häiriöissä, ja psoriasiksessa. Katso, esim., Moses et al., 1991, *Bio-tech.* 9:630-634; Folkman et al., 1995, *N. Engl. J. Med.*, 333:1757-1763; Auerbach et al., 1985, *J. Microvasc. Res.* 29:401-411; Folkman, 1985, *Advances in Cancer Research*, eds. Klein and Weinhouse, Academic Press, New York, pp. 175-203; Patz, 1982, *Am. J. Ophthalmol.* 94:715-743; Folkman et al., 1983, *Science* 221:719-725; ja Folkman and Klagsbrun, 1987, *Science* 235:442-447. Useissa patologisissa tiloissa, angiogeneesi-prosessi osaltaan vaikuttaa tautitilaan. Esimerkiksi, merkittävä asiantieto viittaa siihen, että kiinteiden kasvainten kasvu on riippuvainen angiogeneesistä.

tä [Folkman and Klagsbrun, 1987, Science 235 : 442-447].

Sarveiskalvon, linssin, ja ansasverkon verenpoiston ylläpito on kriittinen tekijä niin näön kuin
 5 okulaarifysiologian kannalta. Katso, *esim.*, Waltman et al., 1978, *Am. J. Ophthalmol.* **85**:704-710 ja Gartner et al., 1978, *Surv. Ophthalmol.* **22**:291-312. Nykyään, näiden tautien hoito on riittämätöntä, erityisesti kun uutta verisuonitusta on ilmaantunut, ja johtaa usein sokeuteen.
 10

Angiogeneesiä inhiboivalla tekijällä saattaisi olla terapeuttisesti merkittävä rooli tämän prosessin alla olevien tautien patologisen progression edistyksen rajoittamisessa kuin myös niiden syynselvityksen tutkimisessa. Esimerkiksi, aineella, joka inhiboi kasvaimeen uutta verisuonitusta, saattaisi olla merkittävä osuus etäpesäkkeiden ja kiinteiden kasvainten kasvun inhiboinnissa.
 15

Useita eri yhdisteitä on käytetty ehkäisemään angiogeneesiä. Taylor, et al. käyttivät protamiiniä inhiboimaan angiogeneesiä, [Taylor, et al., *Nature* 297 : 307 (1982)]. Protamiinin myrkyllisyys rajoittaa sen käyttöä terapeuttisena aineena. Folkman, et al. käyttivät hepariiniä ja steroideja angiogeneesin kontrollointiin [Folkman, et al., *Science* 221 : 719 (1983) ja U. S. Pat. Nos. 5, 001, 116 ja 4, 994, 443]. Steroidit, kuten esimerkiksi tetrahydrokortisoli, joilta puuttuu gluko- ja mineraalikortiko-aktiivisuus, ovat angiogeenisiä inhibiittoreita. Interferoni β on myös
 20 mahdollinen angiogeneesin inhibiittori, jota allogeeniset pernasolut indusoivat [Sidky, et al., *Cancer Research* 47 : 5155-5161 (1987)]. On raportoitu, että ihmisen rekombinantti interferoni- α :a on onnistuneesti käytetty keuhkoverisuonikasvaimen hoitoon eli angiogeneesin indusoiman sairauden hoitoon [White, et al., *New England J. Med.* 320 : 1197-1200 (1989)].
 25
 30
 35

Muita aineita, joita on käytetty inhiboimaan angiogeneesiä käsittävät askorbiinihappoeetterit ja samansukuiset yhdisteet [Japanese Kokai Tokkyo Koho No. 58-131978]. Myös sulfaattipolysakkaridi DS 4152
 5 osoittaa angiogeenistä inhibointia [Japanese Kokai Tokkyo Koho No. 63-119500]. Sienituote fumagilliini, on potentiaallinen angiostaattinen aine *in vitro*. Yhdiste on myrkyllinen *in vivo*, mutta synteettistä johdannaista, AGM 12470, on käytetty *in vivo* kollageeni
 10 II artriitin hoitoon. Fumagilliini ja o-substituoidut fumagilliini-johdannaiset julkaistaan EPO Julkaisuissa 0325199 A2:ssa ja 0357061 A1:ssa.

US Patentissa 5,874,081, Parish opettaa kuinka monoklonaalisia vasta-aineita käytetään inhiboimaan
 15 angiogeneesiä. WO 92/12717:ssa, Brem, et al. opettavat, että jotkin tetrasykliinit, erityisesti Minosykliini, Klorotetrasykliini, Demeklosykliini ja Lymesykliini ovat käyttökelpoisia angiogeenin inhibiittoreita. Brem, et al. opettavat, että Minosykliini inhiboi
 20 angiogeneesiä yhtä suurella määrällä kuin käytettäessä hepariiniä ja kortisonia yhdessä [Cancer Research, 51, 672-675, Jan. 15, 1991]. Teicher, et al. opettavat, että kasvaimen kasvu vähenee ja etäpesäkkeiden lukumäärä vähenee kun etäpesäkkeiden anti-
 25 angiogeenistä ainetta vähennetään käytettäessä anti-angiogeenistä ainetta Minosykliiniä käytetään yhdessä kemoterapian tai säteilyterapian kanssa [Cancer Research, 52, 6702-6704, Dec. 1, 1992].

Makrofaagien indusoiman angiogeenin tiedetään olevan TNF α :n välittämä. Leibovich et al. osoittivat, että TNF α , hyvin pieninä pitoisuuksina, indusoi
 30 *in vivo* rotan sarveiskalvon kapillaarisen verisuonen muodostumista ja kananpojan alkion rakkokalvomembraanin kehittymistä ja esittävät, että TNF α on
 35 mahdollinen angiogeenin indusoija tulehduksissa, haavojen hoidossa, ja kasvainten kasvussa [Nature, 329, 630-632 (1987)].

Kehon kaikki eri solutyypit voivat muuttua hyvänlaatuisiksi tai pahanlaatuisiksi kasvainsoluiksi. Keuhkot ovat kasvainten yleisin kohde, tämän jälkeen paksusuoli, rinnat, eturauhanen, virtsarakko, haima, ja tämän jälkeen munasarjat. Muita vallitsevia syöpä-
 5 muotoja ovat leukemia, keskushermostosyöpä, aivosyöpä, melanooma, imukudossyöpä, punasoluleukemia, kohtusyöpä, luusyöpä, ja pää- ja niskasyöpä.

Syöpää hoidetaan nykyään ensisijaisesti yhdellä tai kolmen terapiamuodon yhdistelmänä: leikkaus, säteily, ja kemoterapia. Leikkaus käsittää sairastuneen kudoksen bulkki poiston. Leikkauksen ollessa joskus tehokas tietyissä kohdissa olevien kasvainten poistamisessa (esim. rinnat, paksusuolen osa, ja iho)
 10 niin leikkausta ei voida käyttää muiden alueiden kasvainten hoitoon (esim. selkäranka) tai hajautettujen kasvaintilojen hoitoon (esim. leukemia). Kemoterapia käsittää solujen lisääntymisen tai solun metabolian keskeytyksen. Kemoterapiaa käytetään usein leukemian
 15 hoitoon, kuin myös rinta-, keuhko-, ja kivessyövän hoitoon.

Kemoterapeuttisilla aineilla viitataan usein ei-kaasvainaineisiin. Alkylloimisaineiden uskotaan toimivan alkylloimalla ja sitomalla guaniiniä ja mahdollisesti muita DNA:n emäksiä, täten estäen solujen jakautumista. Tyypilliset alkylloimisaineet käsittävät typpisinäpin, etyleeniimini-yhdisteet, alkyyilisulfaatit, sisplatiinit, ja useat tyypilähteet. Näiden yhdisteiden haittana on se, että ne eivät ainoastaan vaikuta
 25 pahanlaatuisiin soluihin, mutta myös muihin luonnollisesti jakaantuviin soluihin kuten esimerkiksi luuydin, iho, maha-suoli-limakalvon, ja sikiökudoksen soluihin. Antimetaboliitit ovat tyypillisesti palautuvia tai palautumattomia entsyymi inhibiittoreita, tai yhdisteitä, jotka muulla tavalla puuttuvat nukleiinihappojen replikaatioon, translaatioon tai transkriptioon. Tä-
 30

ten, olisi edullista löytää vähemmän myrkyllisiä yhdisteitä syövän hoitoon.

Matriisi metalloproteinaasin (MMP) inhibiitio on yhdistetty useisiin toimintoihin käsittäen TNF α :n
 5 inhiboinnin [Mohier, et al., Nature, 370, 218-220 (1994)] ja angoigeneesin inhiboinnin. MMP:n suvun jäsenet ovat erittyneitä ja membraanisidottuja sinkkin endopeptidaaseja, joilla on avain asema sekä fysiologisessa että patologisessa kudoksen hajoamisessa [Yu,
 10 et al., Drugs & Aging, 1997, (3) : 229-244 ; Wojtowicz-Praga, et al., Int. New Drugs, 16 : 61-75 (1997)]. Nämä entsyymit kykenevät pilkkomaan ekstrasellulaari matriisin yhdisteitä, käsittäen fibrilli ja ei-fibrilli kollageenit, laminin, ja membraani glykoproteiinit. Tavallisesti solujen jakautumisen, matriisi
 15 synteessin, matriisin pilkkoutumisen (sytokinien valvonnassa), kasvutekijöiden, ja solu matriisin vuorovaikutuksen välillä vallitsee herkkä suhde. Patologisissa tiloissa tämä suhde on kuitenkin häiriintynyt.
 20 Ei-toivottuihin MMP-tasoihin liittyvät tilat ja taudit käsittävät, mutta eivät rajoitu: kasvaimen etäpesäkkeiden invaasion ja kasvun, angiogeneesin, nivelreuman, osteoarthritisin, luukadon kuten esimerkiksi osteoporoosi, hampaan juurikalvon tulehduksen, ientulehduksen, Crohnin taudin, tulehduksellisen suolistotaudin,
 25 ja sarveiskalvoihoon liittyvän haavauman tai vatsatautiin.

Kasvanut MMP-aktiivisuus on havaittu suuressa määrässä syöpiä [Denis, et al., Invest. New Drugs, 15
 30 : 175-185 (1987)]. Kuten TNF α :n tapauksessa, uskotaan MMP:iden olevan osallisina angiogeneesin ja kasvainten etäpesäkkeiden invasiivisissa prosesseissa.

Yksityiskohtainen Kuvaus

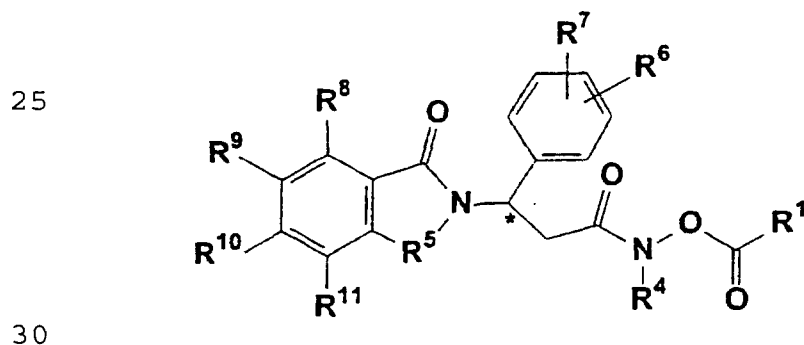
35

Esillä oleva keksintö perustuu siihen havaintoon, että tietyt tässä tarkemmin kuvatut yhdiste-

luokat vähentävät TNF α -tasoja, kohottavat cAMP-tasoja, inhiboivat fosfodiesteraseja (PDEjä, erityisesti PDE 4), vaikuttavat kasvaimiin, ja vaikuttavat angiogeneesiin.

5 Tässä kuvatut yhdisteet voivat inhiboida NF κ B:n toimintaa ytimessä ja ovat täten käyttökelpoisia useiden tautien hoidossa sisältäen, mutta ei-
rajoittaen, nivelreuman, reumankaltainen spondyliitti, luu-niveltulehduksen, muut niveltulehdustilat, veren-
10 myrkytystä synnyttävän shokin, verenmyrkytyksen, endotoksisen shokin, käännteishyljintä taudin, laihtumisen, tulehduksellisen suolisto taudin, Crohnin taudin, haa-
voja muodostavan paksusuolentulehduksen, monenkertaisen kovettuman, systeemisen lupusliikapunasoluisuuden,
15 ENL:n leprassa, syövän, HIV:n, AIDS:n, ja AIDS:n opportunistiset infektiot. Vastavuoroinen palautussilmukka vaikuttaa TNF α ja NF κ B tasoihin. Kuten yllä on mainittu, esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet vaikuttavat sekä TNF α että NF κ B tasoihin. Tämän hake-
20 muksen yhdisteet inhiboivat PDE4:ä.

Erityisesti keksintö liittyy (a) yhdisteisiin, joilla on kaava:



Kaava 1

jossa

*:llä merkitty hiiliatomi muodostaa kiraalisen keskuksen,

35 jokainen R¹ ja R¹², toisistaan riippumatta, on alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli, py-

ridyyylimetyyli, pyridyyli, imidatsoyyli, imidatsolyylimetyyli tai $\text{CHR}^*(\text{CH}_2)_n\text{NR}^0$

jossa R^* ja R^0 , toisistaan riippumatta, ovat vety, alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli, pyridyyylimetyyli, pyridyyli, imidatsoyyli tai imidatsolyylimetyyli, ja $n = 0, 1, 2$;

R^5 on $\text{C}=\text{O}$, CH_2 , $\text{CH}_2\text{-CO-}$, tai SO_2 ;
jokainen R^6 ja R^7 , toisistaan riippumatta, on nitro-ryhmä, syano, trifluorometyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, alkoksi jossa on 1-6 hiiliatomia, sykloalkoksi jossa on 3-8 hiiliatomia, halogeeni, bisykloalkyyli jossa on hiiliatomeja 18 kpl asti, trisykloalkoksi jossa on hiiliatomeja 18 kpl asti, 1-indanyloksi, 2-indanyloksi, $\text{C}_4\text{-C}_8\text{-}$ sykloalkylideenimetyyli, tai $\text{C}_3\text{-C}_{10}\text{-}$ alkylideenimetyyli;

jokainen R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} , toisistaan riippumatta, on

- (i) vety, nitro-ryhmä, syano, trifluorometyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-, asyyliaminoryhmä, alkyyli jossa on 1-10 hiiliatomia, alkoksi jossa on 1-10 hiiliatomia, halogeeni, tai
- (ii) jokin R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta on asyyliaminoryhmä, joka käsittää alemman alkyylin, ja loput R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta ovat vetyjä, tai
- (iii) vety jos R^8 ja R^9 yhdessä ovat bentso, kinoliini, kinoksaliini, benstimidatsoli, bentsodioksoli, 2-hydroksibentsimidatsoli, metyleenidioksi, dialkoksi, tai dialkyyli, tai

- (iv) vety jos R^{10} ja R^{11} , yhdessä ovat bentso, kinoliini, kinoksaliini, bentsimidatsoli, bentsodioksoli, 2-hydroksibentsimidatsoli, metyleenidioksi, dialkoksi, tai dialkyyli, tai
- 5 (v) vety jos R^9 ja R^{10} yhdessä ovat bentso; ja
- (b) mainittujen yhdisteiden happoadditiosuoloista, jotka sisältävät typpi-atomin, joka voidaan protonoida.
- 10 * :llä merkitty hiiliatomi muodostaa kiraalisen keskuksen. Molemmat optiset isomeerit ovat osana tätä keksintöä. Ellei toisin määritellä, edullinen R-ryhmä $R-(C=O)$ -ryhmässä on tämän keksinnön asyyliissä ja
- 15 asyyliaminon asyyliissä alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli, pyridyylimetyyli, pyridyyli, imidatsoyyli, imidatsolyylimetyyli, tai $CHR^*(CH_2)_nNR^*R$, jossa R^* ja R^0 , toisistaan riippumatta, ovat vety, alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli,
- 20 bentsyyli, pyridyylimetyyli, pyridyyli, imidatsoyyli tai imidatsolyylimetyyli, ja $n = 0, 1, 2$. Alkyyli on edullisesti haarautumaton. Haarautuneet ja/tai sykliiset alkyylimuodot on myös kuviteltu.
- Alaryhmät, joilla on Kaava I, voivat sisältää
- 25 seuraavat: Asyylihydroksaamihappo-johdannaisen, jolla on kaava I, jossa R^4 on vety; R^5 on $C=O$; R^8 on vety; ja toinen R^9 ja R^{11} :sta, yhdessä R^{10} kanssa, on bentso, metyleenidioksi, dioksi, tai dialkoksi. Asyylihydroksaamihappo-johdannaisen, jolla on Kaava I, jossa R^4 on
- 30 vety; R^5 on $C=O$; R^8 ja R^9 ovat vetyjä; ja R^{10} ja R^{11} , yhdessä, ovat metyleenidioksi. Asyylihydroksaamihappo-johdannaisen, jolla on Kaava I, jossa yksi tai useampi R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta, toisistaan riippumatta, on vety, alkyyli jossa on 1-10 hiiliatomia, tai alkoksi
- 35 jossa on 1-10 hiiliatomia. Asyylihydroksaamihappo-johdannaisen, jolla on Kaava I, jossa R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta (a) vähintään yksi on alkyyli jossa on 1-10

hiiliatomia (ts. alempi alkyyli) loppujen R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta ollessa vetyjä, tai (b) ainakin yksi on alkoksi jossa on 1-10 hiiliatomia loppujen R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta ollessa vetyjä. Tämän keksinnön tarkoituksessa

5 asyyliamino sisältää asetamidon. Asyylihydroksaamihappo-johdannaisen, jolla on Kaava I, joka on olennaisesti kiraalisesti puhdas (3R)-isomeeri, olennaisesti kiraalisesti puhdas (3S)-isomeeri, tai näiden seos. Asyylihydroksaamihappo-johdannaisen, jolla on Kaava I,

10 jossa R^4 on $-(C=O)-R^{12}$. Asyylihydroksaamihappo-johdannaisen, jolla on Kaava I, jossa jokainen R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} on vety, halogeeni, alkyyli jossa on 1-4 hiiliatomia, tai alkoksi jossa on 1-4 hiiliatomia. Asyylihydroksaamihappo-johdannaisen, jolla on Kaava I,

15 jossa jokin R^8 , R^9 , R^{10} , tai R^{11} :sta on amino-, asyyliamino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino-ryhmä, tai hydroksi. Asyylihydroksaamihappo-johdannaisen, jolla on Kaava I, jossa R^1 on alkyyli jossa on 1-10 hiiliatomia, pyridyyli, tai imidatsolyyli.

20 Ellei toisin määritellä, merkitsee termi alkyyli yksiarvoista tyydyttynyttä haaroittunutta tai suoraa hiilivetyketjua, joka sisältää 1-10 hiiliatomia. Tällaisten alkyyli-ryhmien edustajia ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli,

25 li, sec-butyyli, ja tert-butyyli. Alkoksi viittaa alkyyli-ryhmään, joka on sidottu molekyylin loppuosaan eetterisen happiatomin kautta. Tällaisten alkoksi-ryhmien edustajia ovat metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, sec-butoksi, ja tertbutoksi. Asyyliamino sisältää myös nimen asetamido. Metyleenidioksia voidaan joskus kutsua nimellä diokso.

30 Kaavassa I, jokainen R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} voi olla vety, halogeeni, alkyyli jossa on 1-4 hiiliatomia, tai alkoksi jossa on 1-4 hiiliatomia. Vaihtoehtoisesti, yksi R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta on amino-, alkyyliamino-, dialkyyliamino- tai asyyliamino-ryhmä, alkyyli jossa on 1-10 hiiliatomia, alkoksi jossa on 1-10

hiiliatomia, tai hydroksi, ja loput R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta ovat vetyjä. Kaavassa I voi myös R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} olla vety. Kaava I voi olla olennaisesti kiraalisesti puhdas (R)-isomeeri, olennaisesti kiraalisesti
 5 puhdas (S)-isomeeri, tai näiden seos.

Farmaseuttinen koostumus voi sisältää halutun määrän asyylihydroksaamihappo-johdannaisista, jolla on Kaava I, joka johdannainen on olennaisesti kiraalisesti puhdas (R)-isomeeri, olennaisesti kiraalisesti puhdas (S)-isomeeri, tai näiden seos, joka annettaessa
 10 yhden tai usean annos-menetelmän mukaan on riittävä vähentämään tai inhiboimaan $TNF\alpha$ -tasoja tai syövän, ei-toivotun angiogeneesin, tai niveltulehduksen hoitoon nisäkkäässä yhdessä kantajan kanssa. Farmaseuttinen koostumus voi sisältää halutun määrän Kaavaa I, joka on olennaisesti kiraalisesti puhdas (R)-isomeeri, olennaisesti kiraalisesti puhdas (S)-isomeeri, tai
 15 näiden seos, joka annettaessa yhden tai useamman annos-menetelmän mukaan on riittävä inhiboimaan ei-toivottuja matriisi metalloproteinaasi- ja/tai PDE4-tasoja nisäkkäässä yhdessä kantajan kanssa.

Tämä keksintö sisältää seuraavat menetelmät yhdessä muiden edullisten odotettavien menetelmien kanssa. Menetelmä ei-toivottujen $TNF\alpha$ -tasojen vähentämiseksi tai inhiboimiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä asyylihydroksaamihappo-johdannaisen, jolla on Kaava I, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta. Menetelmä ei-toivottujen matriisi metalloproteinaasi-tasojen vähentämiseksi tai inhiboimiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä asyylihydroksaamihappo-johdannaisen, jolla on Kaava I, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta. Me-
 25
 30
 35
 netelmä taudin hoitamiseksi nisäkkäässä, jossa tauti on valittu, rajoittamatta, tulehduksellisen taudin,

autoimmuunitaudin, niveltulehduksen, nivelreuman, tulehduksellisen suolistotaudin, Crohnin-taudin, sammastulehduksien, riutumisen, kään-teihyljintätaudin, astman aikuisen hengityshäiriösyndrooman, ja saadun immuunikatosyndrooman joukosta, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä yhdisteen, jolla on Kaava I, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä tai näiden seosta. Menetelmä syövän hoitamiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä yhdisteen, jolla on Kaava I, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta. Menetelmä ei-toivotun angiogeneesin hoitamiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä yhdisteen, jolla on Kaava I, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta. Tämä keksintö käsittää myös menetelmän fosfodiesteri-
 20 aasi IV:n (PDE4) vähentämiseksi tai inhibimiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä asyylihydroksaamihappo johdannaisen, jolla on Kaava I, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

25 Kaavan I mukaisia yhdisteitä käytetään, koulutettujen ammattilaisten tarkkailun alla, inhiboimaan ei-toivottuja TNF α :n vaikutuksia ja/tai inhiboimaan fosfodiesteri-
 30 aaseja, ja/tai inhiboimaan tulehdusta ja/tai angiogeneesiä ja/tai syöpää. Fosfodiesteri-
 35 aasi tyyppi 4:n (PDE4 tai PDE IV) inhibointi on tämän hake-
 muksen edullinen suoritusmuoto. Yhdisteet voidaan antaa suun kautta, peräsuolen kautta, tai parenteraalises-
 ti, yksin tai yhdistettynä muiden terapeuttisten aineiden kanssa, jotka käsittävät antibiootit, steroidit, jne., nisäkkäälle, joka tarvitsee hoitoa.

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös paikallisesti käyttää tulehduksen ylenmää-

räisen TNF α :n tuotannon, ylenmääräisen MMP:den, välittä-
mien tai pahentamien paikallisten tautitilojen hoitoon
tai ennalta ehkäisyyn, tai jossa kohonneet cAMP tasot
ovat hyödyksi, kuten esimerkiksi virus-infektioiden,
5 esimerkiksi herpes-virusten aiheuttamien infektioiden,
tai viruksen aiheuttaman sidekalvontulehduksen, tai
ihotautien kuten esimerkiksi psoriasiksen tai atooppi-
sen ihosairauden, jne. hoitoon tai ennalta ehkäisyyn.

Yhdisteitä voidaan myös käyttää TNF α -tuoton
10 ehkäisyä tai inhibointia tarvitsevien nisäkkäiden, mui-
den kuin ihmisten, eläinlääkinnälliseen hoitoon. Eläi-
mien TNF α :n välittämiä, hoitoa, terapeuttisesti tai en-
naltaehkäisevästi, vaativia tauteja ovat esimerkiksi yl-
lä mainitut, mutta erityisesti virusinfektiot. Esimerkit
15 käsittävät kissan immuunikato-viruksen, näivetystauti-
viruksen, vuohen niveltulehdus-viruksen, visnaviruksen,
ja maediviruksen, kuin myös muut lentivirukset.

Angiogeneesi eli prosessi, jossa kehittyy ja
muodostuu uusia verisuonia, on merkittävä tekijä useis-
20 sa fysiologisissa toiminnoissa, niin normaaleissa kuin
patologissa toiminnoissa. Yhdisteitä voidaan myös käyt-
tää inhiboimaan ei-haluttua angiogeneesiä. Yhdisteitä
voidaan myös käyttää inhiboimaan kasvainten kasvua.

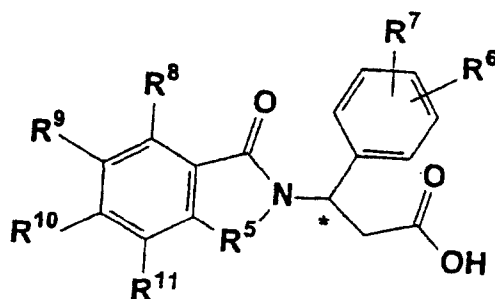
Keksintö liittyy myös MMP-inhiboiviin yhdis-
25 teisiin, näiden koostumuksiin, ja niiden käyttöön hoi-
dettaessa tauteja tai häiriöitä, jotka liittyvät ei-
toivottuun MMP:iden tuottoon tai aktiivisuuteen. Nämä
yhdisteet kykenevät inhiboimaan sidekudoksen rikkoutu-
mista, ja ovat käyttökelpoisia hoidettaessa tai ennal-
30 taehkäistäessä tiloja, jotka sisältävät kudoksen rik-
koutumista. Nämä käsittävät, mutta eivät rajoita, kas-
vaimen etäispesäkkeen, invaasion, ja kasvun, nivelreu-
man, osteoartoosin, luukadon kuten esimerkiksi osteo-
poroosi, hampaan juurikalvon tulehduksen, ientulehduk-
35 sen, ja sarveiskalvon ihoon liittyvän haavauman, tu-
lehuksellisen suolistotaudin, tai vatsahaavan.

Seuraavat Kaavat on selostettu seuraavasti. Yhdisteet, joilla on Kaava III, ovat lähtömateriaaleja yhdisteille, joilla on Kaava II. Yhdisteet, joilla on Kaava II ovat lähtömateriaaleja yhdisteille, joilla on
 5 Kaava IV Reaktiossa a, jolla tuotetaan yhdiste, jolla on Kaava I (b).

Yhdisteet, joilla on Kaava IV valmistetaan helposti antamalla karboksyylihapon, jolla on kaava:

10

15

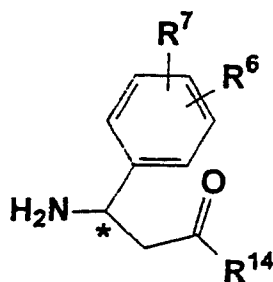


Kaava II

reagoida hydroksyyliamiinihydrokloridin tai alkoksiamiinihydrokloridin kanssa kytkentäaineen läsnäollessa. R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} on määriteltä
 20 yllä. Yleensä reaktio toimitetaan inertissä liuottimessa kuten esimerkiksi tetrahydrofuraanissa, etyyliasetaatissa, jne. inertissä ilmakehässä kuten esimerkiksi työssä. Voidaan käyttää ympäristö tai ympäristöä korkeampia lämpötiloja. Kun reaktio on olennaisesti lopussa, voidaan tuotteet yleensä helposti erottaa yksinkertaisesti lisäämällä vettä.

Yhdisteet, joilla on Kaava II, joita tässä käytetään välituotteina, on kuvattu US. Patentissa
 30 5,605,914, joka selitys on liitetty tähän viittauksin. Lyhyesti, tällaiset välituotteet voidaan valmistaa antamalla aminohapon, jolla on kaava:

35



Kaava III

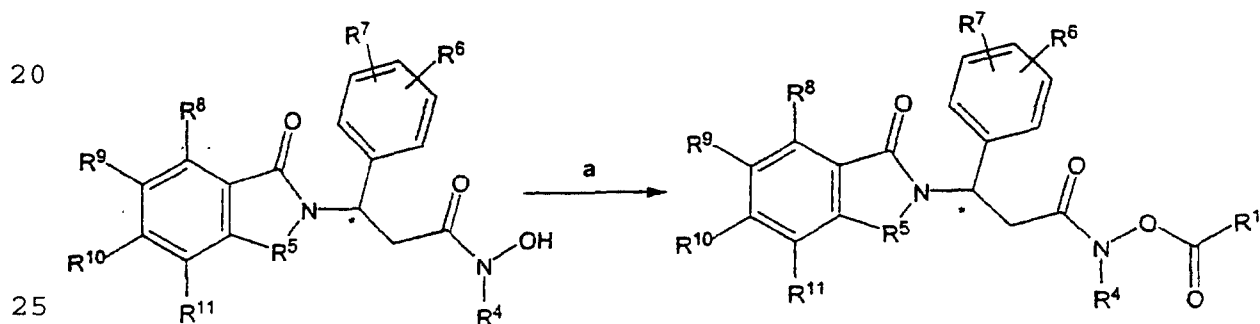
jossa R^{14} on hydroksi, alkoksi, tai suojaryhmä, reagoida anhydridin, N-karbetoksiimidin, dialdehydin, tai o-bromi aromaattisen hapon kanssa.

Tässä käytetyt suoja-ryhmät osoittavat ryhmiä, joita ei yleensä tavata lopullisissa terapeuttisissa yhdisteissä mutta, jotka tarkoituksenmukaisesti lisätään synteessin jossakin vaiheessa suojaamaan ryhmiä, jotka muuten saattaisivat muuttua kemiallisten manipulaatioiden aikana. Tällaiset suoja-ryhmät poistetaan myöhemmässä synteessin vaiheessa ja tällaisia suoja-ryhmiä kantavat yhdisteet ovat täten merkittäviä ensisijaisesti kemiallisina välituotteina (joskin jotkin johdannaiset myös osoittavat biologista aktiivisuutta). Sen mukaisesti suoja-ryhmien tarkka rakenne ei ole kriittinen. Useita reaktioita tällaisten suoja-ryhmien muodostamiseksi ja poistamiseksi on kuvattu useissa standardi teoksissa sisältäen, esimerkiksi, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York, 1973 ; Greene, Th. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981 ; "The Peptides", Vol. I, Schröder and Lubke, Academic Press, London and New York, 1965 ; "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th Edition, Vol. 15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, jotka selitykset on liitetty tähän viittauksin.

Missä tahansa edellä mainituissa reaktioissa, nitro-yhdistettä voidaan käyttää muutettaessa nitro-

ryhmä amino-ryhmäksi katalyyttisen hydrogenaation tai kemiallisen reaktion avulla. Vaihtoehtoisesti, suojatun amino-ryhmän suojaus voidaan poistaa, jotta saadaan vastaava amino-yhdiste. Amino-ryhmä voidaan suojata amidina käyttäen asyyli-ryhmää, joka on selektiivisesti irrotettava miedoissa olosuhteissa, erityisesti bentsyloksikarbonyyliä, formyyliä, tai alempaa alkanoyyli ryhmää, joista jokainen on haarautunut 1- tai α -asemassa karbonyyli-ryhmästä nähden, erityisesti tertiääristä alkanoyyliä kuten esimerkiksi pivaloyyliä, tai alempaa alkanoyyli-ryhmää, joka on substituoitu α -asemassa karbonyyliryhmästä nähden, kuten esimerkiksi trifluoriasetyyliä.

Edullisessa suoritusmuodossa, hydroksaamihapot kuten esimerkiksi yllä valmistetut voidaan antaa reagoida happoanhydridien kanssa, asetonitriili (CH_3CN)- tai muussa inertissä liuottimessa seuraavasti:



Kaava IV

Kaava 1 (b)

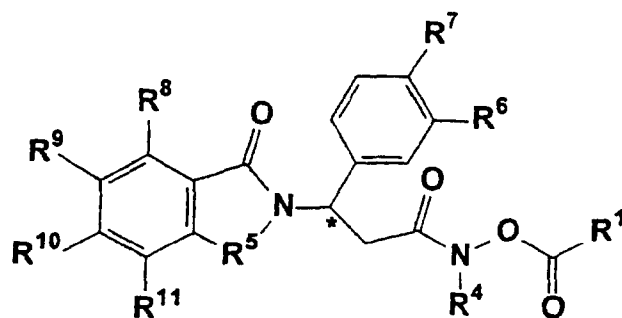
jossa Reaktio a on IV:n ja anhydridin, jolla on kaava $(\text{R}^1\text{CO})_2\text{O}$ CH_3CN -liuoksessa, välinen reaktio. R^1 , R^4 , R^5 , ja R^6 - R^{11} ovat kuten yllä on määritelty. Kahden pääreaktiotuotteiden (A) ja (B) seos voi syntyä. Ensimmäisessä reaktiotuotteessa (A) R^4 on vety. Toisessa reaktiotuotteessa (B) R^4 on $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{12}$. R^{12} on määritelty yllä. Reaktiotuotteet (A) ja (B) voidaan puhdistaa pylväskromatografian avulla. Käsittelemätön

tuote voidaan myös suspensoida heksaanissa useita kertoja, jolloin saadaan puhdas reaktiotuote (A). Reaktiotuote (B), jossa R^{12} ei ole sama kuin R^1 , voidaan valmistaa käsittelemällä (A):ta happoanhydridillä, joka sisältää halutun ryhmän R^{12} . Kaava 1 (b) on Kaava 1 tai voi olla Kaavan 1 alaryhmä.

Kaavan I yhdisteet omaavat ainakin yhden kiraalisen keskuksen (merkitty "*" :llä) ja voivat täten esiintyä optisina isomeereinä. Niin näiden isomeerien rasemaatit kuin yksittäiset isomeerit itsessään, kuten myös diastereomeerit kun esiintyy kaksi kiraalista keskusta, ovat esillä olevan keksinnön suoja-piirissä. Rasemaatteja voidaan käyttää tällaisina tai voidaan erottaa yksittäisiksi isomeereiksi mekaanisesti kuten kromatografian kautta kiraalista absorbenttiä käyttäen. Vaihtoehtoisesti erilliset isomeerit voidaan valmistaa kiraaliseen muotoon tai kemiallisesti erottaa seoksesta muodostamalla suoloja, joilla on kiraalinen happo tai emäs, kuten esimerkiksi erilliset 10-kamferisulfonihapon, kamferihapon, α -bromikamferihapon, metoksietikkahapon, viinihapon, diasetyyyliviinihapon, omenahapon, pyrrolidoni-5-karboksyylihapon ja vastaavien enantiomeerit, ja tämän jälkeen vapauttaa yksi tai useampi erotetuista emäksistä, vaihtoehtoisesti toistamalla prosessi, niin, että saadaan toinen tai molemmat oleellisesti toisesta vapaa; ts., muoto, jonka optinen puhtaus on >95 %. Tässä menetelmässä voidaan myös käyttää kiraalisia emäksiä.

Kaava I (c) on Kaavan 1 alaryhmä. Kaava 1 (c), edustaa (a) asyylihydroksaamihappo-johdannaista, jolla on kaava:

5



Kaava 1 (c)

10

jossa *lla merkitty hiiliatomi muodostaa kiraalisen keskuksen,

R^4 on vety tai $-(C=O)-R^{12}$;

15 jokainen R^1 ja R^{12} , toisistaan riippumatta, on alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli, pyridyylimetyyli, pyridyyli, imidatsoyyli, imidatsoyylimetyyli, tai $CHR^*(CH_2)_nNR^0$

20 jossa R^* ja R^0 , toisistaan riippumatta, ovat vety, alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli, pyridyylimetyyli, pyridyyli, imidatsoyyli tai imidatsolyylimetyyli, ja $n = 0, 1, 2$;

R^5 on $C=O$, CH_2 , CH_2-CO- , tai SO_2 ;

25 jokainen R^6 ja R^7 , toisistaan riippumatta, on nitro-, syano-ryhmä, trifluorometyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino-ryhmä, alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, alkoksi jossa on 1-6 hiiliatomia, sykloalkoksi jossa on 3-18 hiiliatomia, halogeeni, bisykloalkyyli jossa on hiiliatomeja aina 18
30 asti, trisykloalkoksi jossa on hiiliatomeja aina 18 asti, 1-indanyloksi, 2-indanyloksi, C4-C8-sykloalkylideenimetyyli, tai 3-10-alkylideenimetyyli;

35 jokainen R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} , toisistaan riippumatta, on

(i) vety, nitro-, syano-ryhmä, trifluorometyyli, karbetoksi, karbometoksi,

- karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoks, karboksi, hydroksi, amino-, alkyylimino-, dialkyylimino-, asyylimino-ryhmä, alkyyli jossa on 1-10 hiiliatomia, alkoksi jossa on 1-10 hiiliatomia, halogeeni, tai
- 5 (ii) jokin R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta on asyylimino, joka käsittää alemman alkyylin, ja loput R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta ovat vetyjä, tai
- 10 (iii) vety jos R^8 ja R^9 yhdessä ovat bentso, kinoliini, kinoksaliini, bentsimidatsoli, bentsodioksoli, 2-hydroksibentsimidatsoli, metyleenidioksi, dialkoksi, tai dialkyyli, tai
- 15 (iv) vety jos R^{10} ja R^{11} yhdessä ovat bentso, kinoliini, kinoksaliini, bentsimidatsoli, bentsodioksoli, 2-hydroksibentsimidatsoli, metyleenidioksi, dialkoksi, tai dialkyyli, tai
- 20 (v) vety jos R^9 ja R^{10} yhdessä ovat bentso; ja
- (b) mainittujen yhdisteiden happoadditiosuoloja, jotka sisältävät typpi-atomin, joka voidaan protonoida.
- 25 Esillä oleva keksintö liittyy myös yhdisteen, jolla on Kaava I, fysiologisesti hyväksyttäviin ei-myrkyllisiin happoadditiosuoloihin. Tällaisiin suoloihin sisältyy orgaanisista tai epäorgaanisista hapoista
- 30 johdettu suolat kuten esimerkiksi, ei-rajoittavat, suolahappo, bromivetyhappo, fosforihappo, rikkihappo, metaanisulfonihappo, etikkahappo, viinihappo, maitohappo, meripihkahappo, sitruunahappo, omenahappo, maleiinihappo, sorbiinihappo, akoniittihappo, salisyyl-
- 35 happo, ftaalihappo, emboonihappo, enantyylihappo, ja vastaavat.

Suun kautta annettavat annosmuodot käsittävät tabletit, kapselit, rakeet, tai vastaavan muotoiset, puristetut farmaseuttiset muodot, jotka sisältävät 1-100 mg lääkeainetta per yksikkö-annos. Isotoonisia suolaliuoksia, jotka sisältävät 20-100 mg/ml, voidaan 5 käyttää parenteraalisesti, joka käsittää lihaksensisäisen, intratekaalisen, suonensisäisen ja valtimonsisäisen antamisreitit. Peräsuolen kautta antamista voidaan tehostaa käyttämällä peräpuikkoja, jotka on 10 formuloitu konventionaalisista kantajista kuten esimerkiksi kaakaorasvasta.

Farmaseuttiset koostumukset käsittävät täten yhden tai useamman yhdisteen, jolla on Kaava I tai yhdisteen Reaktio a:n tuotteesta yhdistettynä ainakin 15 yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan, laimennusaineen tai täyteaineen kanssa. Tällaisten koostumusten valmistuksessa, aktiivinen ainesosa yleensä sekoitetaan tai laimennetaan täyteaineen avulla tai liitetään sellaiseen kantajaan, joka voi olla kapselin 20 tai pussin muodossa. Täyteaineen toimiessa laimennusaineena, voi se olla kiinteä materiaali, semi-kiinteä materiaali, tai neste-materiaali, joka toimii sidosaineena, kantajana, tai elatusaineena aktiiviselle aineosalle. Täten koostumus voi olla tablettien, pillereiden, 25 jauheiden, eliksiirien, suspensioiden, emulsioiden, liuoksien, siirappien, pehmeiden tai kovien gelatiinikapseleiden, peräpuikkojen, steriilien injektotavien liuoksien ja steriilien pakattujen jauheiden muodossa. Sopivia täyteaineita ovat esimerkiksi laktoosi, dekstroosi, sakkaroosi, sorbitoli, mannitoli, 30 tärkkelys, arabikumi, kalsiumsilikaatti, mikrokiteinen selluloosa, polyvinyylipyrrolidioni, selluloosa, vesi, siirappi, ja metyyli-selluloosa, formulaatiot voivat edelleen käsittää voiteluaineita kuten esimerkiksi 35 talkkia, magnesiumstearaattia ja mineraaliöljyä, kostutusaineita, emulsoivia- ja suspensioivia-aineita, säilytysaineita kuten esimerkiksi metyyli- ja propyy-

lihydroksibentsoaatteja, makeutusaineita tai väriaineita.

Koostumukset formuloidaan edullisesti yksikköannos muotoon, mikä tarkoittaa fyysisesti erillisiä yksikköjä, jotka sopivat jakamattomaan annosteluun, tai jakamattoman annoksen ennalta määräytyiksi fraktioksi, joita voidaan antaa yhden tai usean annosmenetelmän mukaan ihmisille tai muille nisäkkäille, jokaisen yksikön sisältäen ennalta määrätyn määrän aktiivista materiaalia, jonka on laskettu aikaansaavan haluttu terapeuttinen vaikutus, yhdessä sopivan farmaseuttisen täyteaineen kanssa. Koostumukset voidaan formuloida siten, että ne aikaansaavat aktiivisen ainesosan välittömän, pitkittyneen tai viivästyneen vaipautumisen potilaalle antamisen jälkeen käyttämällä alalla hyvin tunnettuja menetelmiä.

TNF α :n inhibointi LPS:n stimuloimissa ihmisen uloimmissa yksitumaisissa verisoluissa (PBMC:t) voidaan suorittaa kuten alla on kuvattu. Entsyymimmunosomenetelmä (ELISA) TNF α :n osalta voidaan suorittaa konventionaalisella tavalla. PBMC erotetaan tavallisilta luovuttajilta Ficoll-Hypaque-densiteettisentrifugaation avulla. Soluja viljellään RPMI:llä, johon on lisätty 10% AB+ serumia, 2mM L-glutamiinia, 100 U/ml (units per milliliter) penisilliiniä ja 100 mg/ml streptomysiiniä. Lääkeaineet liuotetaan dimetyylisulfoksidiin (Sigma Chemical) ja lisäliuotus tapahtuu täydennettyyn RPMI-liuokseen (tunnettu elatusaine). Lopullinen dimetyylisulfoksidi-konsentraatio lääkeaineen läsnäollessa tai poissaollessa PBMC-suspensioissa on 0.25 p-%. Koe-yhdisteet analysoidaan ns. half-log tai log laimennoksissa alkaen 100 μ M:sta. Lääkeaineet lisätään 96-kaivoisilla levyillä olevaan PBMC:n (10^6 solua/ml) tuntia ennen LPS-lisäystä. PBMC:t (10^6 solua/ml), lääkeaineen läsnäollessa tai poissaollessa, stimuloidaan käsittelemällä *Salmonella* minnesota R595 -bakteerin (List Biological Labs, Camp-

bell, CA) 1 µg/ml tai 100 ng/ml LPS:llä. Tämän jälkeen solut inkuboidaan 37 °C lämpötilassa 18-20 tunnin ajan. Supernatantit otetaan talteen ja niiden TNFα-taso analysoidaan välittömästi tai pidetään jäädytettynä -70 °C lämpötilassa (ei 4 päivää kauemmin) kunnes se analysoidaan. Supernatantin TNFα-konsentraatio määritetään ihmisen TNFα-ELISA pakkauksen (ENDOGEN, Boston, MA) avulla valmistajan ohjeiden mukaisesti.

Fosfodiesteriäsi tyyppi 4 (PDE 4) inhibiointi voidaan myös määrittää konventionaalisten mallien avulla. Esimerkiksi käytettäessä Hill ja Mitchell-menetelmää, U937-soluja (ihmisen promonosyyttinen solulinja) kasvatetaan 1×10^6 solua/ml pitoisuudeksi ja kerätään sentrifugoimalla. 1×10^9 solua sisältävä solupelletti pestään fosfaatti-puskuroidulla suolaliuoksella ja jäädytetään -70 °C lämpötilaan myöhempää puhdistusta varten tai liuotetaan välittömästi kylmään homogenisaation-puskuriin (20mM Tris-HCl, pH 7.1, 3 mM 2-merkaptetanoli, 1 mM magnesiumkloridi, 0.1 mM etyleeni-glykoli-bis-(β-aminoetyylieetteri)-N,N,N',N'-tetraetikkahappo (EGTA), 1 µM fenyyylimetyylisulfonylfluoridi (PMSF), ja 1 µg/mL leupeptiini). Solut homogenoidaan 20 iskulla Dounce-homogenisaattoria käyttämällä ja sytosolisen fraktion sisältävä supernatantti saadaan sentrifugaation avulla. Tämän jälkeen supernatantti asetetaan Sephacryl S-200-kolonneihin, joka on tasapainotettu homogenisaatio-puskurilla. Puhdistamaton fosfodiesteriäsi tyyppi 4 entsyymi eluoidaan homogenisaatio-puskuriin noin 0.5 ml/min vauhdilla ja fraktioista analysoidaan fosfodiesteriäsi-aktiivisuus rolipramia käyttäen. PDE 4-aktiivisuutta (roliprami herkkiä) sisältävät fraktiot yhdistetään ja kirjataan ylös myöhempää käyttöä varten

Fosfodiesteriäsi-analyysi suoritetaan Hill ja Mitchellin kuvaaman menetelmän mukaan [Hill and Mitchell, *Faseb J.*, 8, A217 (1994)]. Analyysi suoritetaan 100 µl kokonaistilavuudessa sisältäen haluttujen yh-

disteiden eri konsentraatioita, 50mM Tris-HCl, pH 7.5, 5 mM magnesiumkloridia, ja 1 μ M cAMP, josta 1 % on 3 H cAMP. Reaktioita inkuboidaan 30 °C lämpötilassa 30 minuutin ajan ja lopetetaan sitten keittämällä 2 minuutin ajan. Näissä kokeissa käytettävä PDE 4:ä sisältävä uute-määrä määrätään ennalta siten, että reaktiot ovat lineaarisen vaihteluvälin sisällä ja kuluttavat vähemmän kuin 15 % kokonais-substraatista. Reaktioiden lopetusta seuraa näytteiden jäädyttäminen 4 °C lämpötilaan ja tämän jälkeen niiden käsittely 10 μ l 10 mg/ml käärmeeenmyrkyllä 15 minuutin ajan 30 °C lämpötilassa. Tämän jälkeen käyttämätön substraatti poistetaan lisäämällä 200 μ l kvartääristä ammoniumioninvaihtohartsia (AG1-X8, BioRad) 15 minuutin ajaksi. Tämän jälkeen näytteet pyöritetään 3000 rpm, 5 min ja 50 μ l vesifaasia otetaan laskentaan. Jokainen data-piste määritetään kahdesti ja aktiivisuus ilmaistaan prosenttina kontrollia. Tämän jälkeen määritetään yhdisteen IC₅₀-arvot annos-vaste käyrästä vähintään kolmen erillisen kokeen avulla.

Tyypilliset esimerkit käsittävät olennaisesti kiraalisesti puhtaan (R)-isomeerin, olennaisesti kiraalisesti puhtaan (S)-isomeerin, tai näiden seoksen, jossa isomeeri on (3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaatti; (3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat-
 ti; (3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)-pentanoaatti; (3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)bentsoaatti; (3-(3-syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(1-oksoisindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat-
 ti; (3-[4-(asetyyliamino)-1,3-dioksoisindolin-2-yyli]-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat-
 ti; (3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-1,3-

dioksoisindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asettaatti;
 (3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-
 dioksoisindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asettaatti;
 (3-(3-syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-
 5 1,3-dioksoisindolin-2-
 yyli)propanoyyliamino)asettaatti; (3-(3-
 syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-
 dioksoisindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asettaatti; N-
 asetyyli-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-
 10 1,3-dioksoisindolin-2-
 yyli)propanoyyliamino)asettaatti; N-asetyyli-3-(3-
 syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-1,3-
 dioksoisindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asettaatti;
 (3-[5-(asetyyliamino)-1,3-dioksoisindolin-2-yyli]-3-
 15 (3-etoksi-4-etoksifenyyli)propanoyyliamino)asettaatti;
 (3-(1,3-dioksobentso[e]isindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-
 4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asettaatti; (3-(3-
 etoksi-4-metoksifenyyli)-3-ftaaliimido-propanoyyli-
 amino)pyridiini-3-karboksylaatti; (3-[4-
 20 (asetyyliamino)-1,3-dioksoisindolin-2-yyli]-3-(3-
 syklopentyloksi-4-
 metoksifenyyli)propanoyyliamino)asettaatti; (N-
 asetyyli-3-[4-(asetyyli-amino)-1,3-dioksoisindolin-2-
 yyli]-3-(3-syklopentyloksi-4-
 25 metoksifenyyli)propanoyyli-amino)asettaatti; tai (3-(3-
 etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(1-oksoisindolin-2-
 yyli)propanoyyli-amino)asettaatti. Seuraavien esimerk-
 kien avulla edelleen esitetään tälle keksinnölle tun-
 nusomaisia piirteitä mutta niitä ei tulisi tulkita
 30 suojapiiriä rajoittaviksi, joka suojapiiri on määri-
 tetty ainoastaan liitettyjen patenttivaatimuksien
 avulla.

Esimerkki 1

35

(3-(1,3-Dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-
 metoksifenyyli-propanoyyliamino)

propanoaatti

3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanihydroksaamihapon (5.8 g, 15 mmol) ja propionianhydridin (3.93 g, 30.2 mmol) aetonitriilianhydridi (170 ml)-liuoksen seosta sekoitettiin huoneenlämmössä typpi-ilmakehässä yön yli. Liuotuksen poisto vakuuissa johti öljyn syntymiseen. Tämän jälkeen öljyä sekoitettiin eetterissä (25 ml). Syntynyt suspensio suodatettiin ja pestiin eetterillä, jolloin valkoiseksi kiinteäksi aineeksi saatiin 3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaatti (2.8 g, 42 %): sp, 181.0-183.5 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 2.39 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 3.12-3.35 (m, 2H, CH), 3.97 (q, J = 7.4 Hz, 2H, CH₂), 5.67 (t, J = 7.7 Hz, 1H, CH), 6.90 (s, 2H, Ar), 7.02 (s, 1H, Ar), 7.83-7.86 (m, 4H, Ar), 11.87 (br s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 8.2, 14.1, 23.7, 33.4, 49.3, 54.9, 63.2, 111.3, 111.7, 118.9, 122.6, 130.5, 130.7, 134.6, 147.2, 148.1, 166.1, 167.1, 171.1; Anal. Calcd. For C₂₃H₂₄N₂O₇: C, 62.72; H, 5.49; N, 6.36. Found: C, 62.62; H, 5.50; N, 6.18.

Esimerkki 2

(3-(1,3-Dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat

(3-(1,3-Dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat valmistettiin esimerkin 1 mukaisesti 3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanihydroksaamihappoa (0.5 g, 1.3

mmol) ja etikkahappoanhydridin (0.27 g, 2.6 mmol) asetonitriiliänhydridi (20 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0.25 g, 45 %):
 sp, 180.0-182.0 C°; ¹H NMR (DMSOd6) δ 1.31 (t, J = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 3.10-3.26 (m, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (q, J = 6.4 Hz, 2H, OCH₂), 5.67 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, CH), 6.89 (s, 2H, Ar), 7.02 (s, 1 H, Ar), 7.82-7.85 (m, 4H, Ar), 11.86 (br s, 1 H, NH); ¹³C NMR (DMSOd6) δ 14.6, 17.9, 33.9, 49.8, 55.4, 63.7, 111.8, 112.1, 119.4, 123.1, 130.9, 131.2, 134.5, 147.7, 148.5, 166.5, 167.6, 168.1; Anal. Calcd. For C₂₂H₂₂N₂O₇: C, 61.97; H, 5.20; N, 6.57. Found: C, 62.01; H, 5.26; N, 6.43.

15

Esimerkki 3

(3-(1,3-Dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)
 pentanoaatti

20

(3-(1,3-Dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)pentanoaatti valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propaniinihydroksaamihappoa (1.0 g, 2.6 mmol) ja valerianaanhydridin (0.97 g, 5.2 mmol) asetonitriiliänhydridi (30 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0.45 g, 37 %): sp, 200.0-201.5 C°; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.83 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.25-1.33 (m, 2H, CH₂), 1.31 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.33-1.48 (m, 2H, CH₂), 2.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₃), 3.10-3.20 (m, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, CH₃), 4.02 (q, J = 6.4 Hz, 2H, OCH₂), 5.67 (t, J = 7.6 Hz, 1 H, CH), 6.89-7.01 (m, 3H, Ar), 7.85 (s, 4H, Ar), 11.86 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 13.4, 14.6, 21.3, 26.3, 30.4, 49.7, 55.4, 63.7,

35

111. 8, 112. 2, 119. 4, 123. 1, 130. 9, 131. 2, 134. 5, 147. 7, 148. 5, 166. 6, 167. 6, 170. 8 ; Anal. Calcd. for $C_{25}H_{28}N_2O_7$: C, 64. 09 ; H, 6. 02 ; N, 5. 98. Found : C, 63. 89 ; H, 6. 04 ; N, 5. 81.

5

Esimerkki 4

(3- (1, 3-Dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-
metoksifenyyli)propanoyyliamino)
bentsoaatti

10

(3-(1,3-Dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)bentsoaatti valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoyyliamino)asetaatista (1.0 g, 2.6 mmol) ja fenyylikarbonylibentsoaatin (1.18 g, 5.2 mmol) asetonitriilianhydridi (30 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0.70 g, 55.1 %): sp, 196.0-198.0 °C; 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1. 33 (t, J = 6. 6 Hz, 3H, CH₃), 3. 31-3. 46 (m, 2H, CH₂), 3. 74 (s, 3H, OCH₃), 4. 03 (q, J = 6. 4 Hz, 2H, OCH₂), 5. 72 (t, J = 7. 5 Hz, 1H, CH), 6. 94-7. 07 (m, 3H, Ar), 7. 50-8. 00 (m, 9H, Ar), 12. 20 (s, 1H, NH) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 55. 5, 63. 7, 111. 8, 112. 2, 119. 4, 123. 2, 126. 6, 129. 0, 129. 4, 131. 0, 131. 2, 134. 3, 134. 6, 147. 7, 148. 6, 163. 8, 167. 0, 167. 6 ; Anal. Calcd. for $C_{27}H_{24}N_2O_7$: C, 65. 42 ; H, 5. 10 ; N, 5. 61. Found : C, 65. 10 ; H, 4. 90 ; N, 5. 49.

25
30

Esimerkki 5

(3-(3-Syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-
3-(1-oksoisindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaatista

35

(3-(3-Syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-
3-(1-oksoisindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaatista valmistettiin yleisen menetelmän A mukaisesti 3-(3-

syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(1-oksoisoindolin-2-yyli)propaniinihydroksaamihappoa (2.86 g, 7.0 mmol ja etikkahappoanhydridin (1.42 g, 14.0 mmol) asetonitriili-liuosta käyttäen. Tuote saatiin

5 valkoisena kiinteänä aineena (0.79 g, 27 %): sp, 166.0-168.5 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.50-1.82 (m, 8H, C₅H₈), 2.09 (s, 3H, CH₃), 3.04 (d, J = 7.9 Hz, 2H, CH₂), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 4.17 (d, J = 17.4 Hz, 1 H, CHH), 4.60 (d, J = 17.4 Hz, 1 H, CHH), 4.69-4.75 (m, 1H, OCH), 5.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H, CH), 6.83-6.93 (m, 3H, Ar), 7.45-7.70 (m, 4H, Ar), 11.86 (s, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 17.9, 23.5, 32.1, 34.6, 51.0, 55.5, 79.5, 112.2, 113.9, 119.1, 122.8, 123.4, 127.8, 131.3, 131.6, 132.2, 141.7, 146.9, 149.1, 166.6, 167.0, 168.3; Anal. Calcd. for C₂₅H₂₈N₂O₆: C, 65.06; H, 6.33; N, 6.07. Found: C, 65.3; H, 6.26; N, 5.85.

Esimerkki 6

20 (3-[4-(Asetyyliamino)-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli]-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetatti

(3-[4-(Asetyyliamino)-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli]-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetatti valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti N-[2-[2-(N-hydroksikarbamoyyli)-1-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)etyyli]-1,3-dioksoisoindolin-4-yyli]asetamidia (0.8 g, 1.8 mmol) ja etikkahappoanhydridin (0.37 g, 3.6 mmol) asetonitriili-liuosta käyttäen. Tuote eristettiin valkoisena kiinteänä aineena (0.55 g, 62.8 %): sp, 279.0-280.0 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.31 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 3.15-3.26 (m, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 3.97 (q, J = 6.4 Hz, 2H, OCH₂), 5.64 (t, J = 7.7 Hz, 1 H, CH), 6.90-6.99 (m, 3H, Ar), 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1 H, Ar), 7.

78 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Ar), 8.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Ar), 9.71 (s, 1H, NH), 11.86 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.7, 17, 9, 24.2, 33.8, 49.7, 55.5, 63.8, 11.8, 118.0, 119.4, 135.8, 136.4, 147.8, 166.6, 167.2, 168.2, 169.3; Anal. Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_8$: C 59.62; H, 5.21; N, 8.69. Found: C, 59.44; H, 5.08; N, 8.50.

Esimerkki 7

10 (3-(3-Etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat

(3-(3-Etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat
 15 valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliaminoasetat
 20 lianhydridi (30 ml)-liuosta käyttäen. Tuote eristettiin valkoisena kiinteänä aineena (0.5 g, 53.2 %): sp, 124.0-126.0 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.61 (s, 3H, CH_3), 3.15-3.35 (m, 2H, CH_2), 3.72 (s, 3H, OCH_3), 4.00
 25 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H, OCH_2), 5.65 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, NCH), 6.85-7.02 (m, 3H, Ar), 7.61-7.70 (m, 3H, Ar), 11.85 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.6, 16.9, 17.9, 33.8, 49.6, 55.4, 63.7, 111.8, 112.2, 119.4, 120.7, 127.8, 131.1, 131.6, 134.0, 136.6, 137.3, 147.7, 148.5, 166.6, 167.5, 168.1, 168.2; Anal. Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$: C, 62.72; H, 5.49; N, 6.36. Found: C, 62.79; H, 5.35; N, 6.26.

35

Esimerkki 8

(3-(3-Etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat

(3-(3-Etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat
 valmistettiin yhdenmukaisesti Esimerkin 1 kanssa 3-(3-
 5 etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-
 dioksoisoindolin-2-yyli)propaanihydroksaamihappoa
 (0.90 g, 2.4 mmol) ja etikkahappoanhydridin (0.48 g,
 4.7 mmol) asetonitriilianhydridi (27 ml)-liuosta käyt-
 täen. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0.30
 10 g, 30.0 %): sp, 145.0-147.0 C°; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 1.
 31 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH3), 2.07 (s, 3H, CH3), 2.
 48 (s, 3H, CH3), 3.20-3.36 (m, 2H, CH2), 3.72 (s,
 3H, OCH3), 4.00 (q, J = 6.4 Hz, 2H, OCH2), 5.65 (t,
 J = 7.2 Hz, 1H, CH), 6.89-7.00 (m, 3H, Ar), 7.62-
 15 7.76 (m, 3H, Ar), 11.84 (s, 1H, NH) ; ¹³C NMR (DMSO-
 d6) δ 14.6, 17.9, 21.3, 33.9, 49.7, 55.4, 63.7,
 111.8, 112.1, 119.3, 128.6, 131.1, 131.6, 134.
 9, 145.5, 147.7, 148.5, 166.6, 167.6, 167.7,
 168.1 ; Anal. Calcd. for C₂₃H₂₄N₂O₇ : C, 61.50 ; H, 5.
 20 36 ; N, 6.07. Found : C, 61.52 ; H, 5.46 ; N, 6.
 21.

Esimerkki 9

(3-(3-Syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-
 25 1,3-dioksoisoindolin-2-
 yyli)propanoyyliamino)asetaat

(3-(3-Syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-
 metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-
 30 yyli)propanoyyliamino)asetaat valmistettiin yhdenmu-
 kaisesti Esimerkin 1 kanssa 3-(3-syklopenty(oksi-4-
 metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-
 yyli)propaanihydroksaamihappoa (1.5 g, 3.4 mmol) ja
 etikkahappoanhydridin (0.7 g, 6.8 mmol) asetonitrii-
 35 lianhydridi (45 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin
 valkoisena kiinteänä aineena (0.61 g, 43.3 %): sp,
 150.0-152.0 C°; ¹H NMR (DMSO-d6) δ 1.55-1.89 (m, 8H,

C₅H₈), 2. 08 (s, 3H, CH₃), 2. 61 (s, 3H, CH₃), 3. 22-3. 36 (m, 2H, CH₂), 3. 71 (s, 3H, OCH₃), 4. 50-4. 74 (m, 1 H, OCH), 5. 65 (t, J = 7. 5 Hz, 1 H, CH), 6. 89-7. 02 (m, 3H, Ar), 7. 58-7. 70 (m, 3H, Ar), 11. 86 (s, 1H, NH) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 17. 0, 17. 9, 23. 5, 32. 1, 33. 9, 49. 6, 55. 5, 79. 6, 112. 1, 114. 0, 119. 4, 120. 7, 127. 8, 131. 1, 131. 6, 134. 0, 136. 6, 137. 3, 146. 7, 149. 2, 166. 6, 167. 5, 168. 1, 168. 3 ; Anal. Calcd. for C₂₆H₂₈N₂O₇ : C, 64. 25 ; H, 5. 82 ; N, 5. 75. Found : C, 64. 13 ; H, 5. 72 ; N, 5. 55.

Esimerkki 10

(3-(3-Syklopentyyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat

(3-(3-Syklopentyyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(3-syklopentyyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propaanihydroksaamihappoa (1.0 g, 2.3 mmol) ja etikkahappoanhydridin (0.47 g, 4.6 mmol) asetonitriili-liuosta. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0.53 g, 48.5 %): sp, 98.0-101.0 C° ; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1. 50-1. 95 (m, 8H, C₅H₈), 2. 07 (s, 3H, CH₃), 2. 50 (s, 3H, CH₃), 3. 10-3. 26 (m, 2H, CH₂), 3. 70 (s, 3H, OCH₃), 4. 60-4. 80 (m, 1H, OCH), 5. 64 (t, J = 7. 7 Hz, 1H, CH), 6. 88-7. 01 (m, 3H, Ar), 7. 61-7. 76 (m, 3H, Ar), 11. 86 (s, 1H, NH) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 17. 9, 21. 3, 23. 5, 32. 1, 33. 9, 49. 8, 55. 5, 79. 5, 112. 1, 113. 9, 119. 4, 123. 0, 123. 5, 128. 6, 131. 0, 131. 6, 134. 9, 145. 5, 146. 7, 149. 1, 166. 6, 167. 6, 167. 7, 168. 1 ; Anal. Calcd. for C₂₆H₂₈N₂O₇ : C, 64. 68 ; H, 5. 90 ; N, 5. 80. Found : C, 64. 47 ; H, 5. 81 ; N, 5. 62.

Esimerkki 11

(N-Asetyyli-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat

5

(N-Asetyyli-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat (0.9 g, 2.3 mmol) ja etikkahapon (0.48 g, 4.7 mmol) asetonitriilianhydridi (27 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0.06 g, 6 %): sp, 128.0-129.5 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.30 (t, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.50 (s, 3H, CH₃), 3.55-4.15 (m, 2H, CH₂), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 4.00 (q, J = 6.8 Hz, 2H, OCH₂), 5.67 (t, J = 3.3 Hz, 1 H, CH), 6.89-7.00 (m, 3H, Ar), 7.62-7.76 (m, 3H, Ar); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14.6, 17.9, 21.3, 33.9, 49.7, 55.4, 63.7, 111.8, 112.1, 119.3, 128.6, 131.1, 131.6, 134.9, 145.5, 147.7, 148.5, 166.6, 167.6, 167.7, 168.1; Anal. Calcd. for C₂₅H₂₆N₂O₈: C, 62.23; H, 5.43; N, 5.81. Found: C, 61.83; H, 5.33; N, 5.53.

Esimerkki 12

(N-Asetyyli-3-(3-syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat

30

(N-Asetyyli-3-(3-syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(3-syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat (1.5 g, 3.4 mmol) ja

35

etikkahapon (0.7 g, 6.8 mmol) asetonitriilianhydridi (45 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0.21 g, 12.8 %): sp, 120.0-122.0 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.50-1.90 (m, 8H, C₅H₈), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.61 (s, 3H, CH₃), 3.71 (s, 3H, OCH₃), 3.50-4.10 (m, 2H, CH₂), 4.60-4.70 (m, 1H, OCH), 5.67 (t, J = 8.9 Hz, 1H, CH), 6.807.10 (m, 3H, Ar), 7.50-7.75 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 17.0, 17.7, 23.5, 23.6, 23.7, 32.1, 49.0, 55.5, 79.6, 112.2, 113.9, 119.3, 120.8, 127.6, 131.1, 131.5, 134.2, 136.8, 137.4, 146.8, 149.2, 167.6, 167.7, 168.3; Anal. Calcd. for C₂₈H₃₀N₂O₈: C, 64.36; H, 5.79; N, 5.36. Found: C, 64.40; H, 5.73; N, 5.04.

15

Esimerkki 13

(3-[5-(Asetyyliamino)-1,3-dioksoisindolin-2-yyli]-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat

20 (3-[5-(Asetyyliamino)-1,3-dioksoisindolin-2-yyli]-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti N-[2-[2-(N-hydroksikarbamoyyli)-1-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)etyyli]-1,3-dioksoisindolin-5-yyli]asetamidi (0.75 g, 1.7 mmol) ja etikkahappoanhydridin (0.21 g, 2.0 mmol) asetonitriilianhydridi (28 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0.60 g, 73 %): sp, 178 °C (decomp.); ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃), 3.19 (dd, J = 7.1, 15 Hz, 1H, CHH), 3.23-3.43 (m, 1H, CHH), 3.72 (s, 3H, CH₃), 3.98 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 5.63 (t, J = 8.5 Hz, 1H, CN), 6.89 (s, 2H, Ar), 7.00 (s, 1H, Ar), 7.77-7.86 (m, 2H, Ar), 8.17 (d, J = 1.1 Hz, 1H, Ar), 10.56 (br s, 1H, NH), 11.85 (br s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14.6, 17.9, 24.2, 33.9, 49.

8, 55. 4, 63. 7, 111. 7, 112. 1, 112. 6, 119. 3, 123. 2, 124. 3, 124. 8, 131. 1, 132. 7, 144. 8, 147. 7, 148. 5, 166. 5, 167. 2, 167. 4, 168. 1, 169. 3 ; Anal. Calcd. for $C_{24}H_{25}N_3O_8$: C, 59. 62 ; H, 5. 21 ; N, 8. 69.
 5 Found : C, 59. 34 ; H, 5. 30 ; N, 8. 58.

Esimerkki 14

(3-(1,3-Dioksobentso[e]isoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetatti

10

(3-(1,3-Dioksobentso[e]isoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetatti valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(1,3-dioksobentso[e]isoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetatti (1.0 g, 2.3 mmol), etikkahappoanhydridin (0.50 ml, 5.3 mmol) asetonitriili (30 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin keltaisena kiinteänä aineena (135 mg, 12 %:n saanto):
 15 sp, 180 °C (decomp); 1H NMR (DMSO- d_6) δ 1. 30 (t, J = 6. 9 Hz, 3H, CH₃), 2. 04 (s, 3H, CH₃), 3. 24 (dd, J = 7. 0, 15. 1 Hz, 1H, CHH), 3. 40 (dd, J = 8. 8, 15. 1 Hz, 1H, CHH), 3. 71 (s, 3H, CH₃), 4. 09 (q, J = 7. 1 Hz, 2H, CH₂), 5. 72 (t, J = 8. 3 Hz, 1 H, NCH), 6. 89-6. 99 (m, 2H, Ar), 7. 06 (s, 1H, Ar), 7. 72-7. 89 (m, 3H, Ar), 8. 17 (d, J = 8 Hz, 1H, Ar), 8. 40 (d, J = 8. 3 Hz, 1 H, Ar), 8. 79 (d, J = 8. 2 Hz, 1H, Ar), 11. 90 (brs, 1H, NH) ; ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 14. 65, 17. 87, 34. 07, 43. 73, 55. 43, 63. 71, 111. 78, 112. 20, 118. 37, 119. 38, 123. 80, 126. 22, 127. 09, 128. 79, 129. 12,
 20 129. 81, 130. 74, 131. 11, 135. 43, 136. 16, 147. 22, 148. 52, 166. 58, 168. 05, 168. 81 ; Anal Calcd for $C_{26}H_{24}N_2O_7$: C, 65. 54 ; H, 5. 08 ; N, 5. 88. Found : C, 65. 40 ; H, 5. 27 ; N, 5. 76.
 25
 30

35

Esimerkki 15

(3-(3-Etoksi-4-metoksifenyyli)-3-ftthaaliimido-propanoyyliamino)pyridini-3-karboksylaatti

(3-(3-Etoksi-4-metoksifenyyli)-3-fthaaliimido-propanoyyliamino)pyridini-3-karboksyylaatti valmisatettiin yhdenmukaisesti Esimerkin 1 mukaisesti 3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-fthaaliimido-N-hydroksipropioniamidia (768 mg, 2.0 mmol), trietyyliamiinia (0.7 ml, 5.0 mmol) ja nikotinoyylikloridihydrokloridin (391 mg, 2.2 mmol) asetonitriiliänhydridi (30 ml)-liuosta käyttäen. Tuote eristettiin valkoisena kiinteänä aineena (250 mg, 26 %:n saanto): sp, 156.0-158.0 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 3.28-3.45 (m, 2H, CH₂), 3.73 (s, 3H, CH₃), 4.00 (q, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂), 5.71 (t, J = 7.5 Hz, 1 H, NCH), 6.92-6.93 (m, 2H, Ar), 7.05 (br s, 1 H, Ar), 7.59 (dd, J = 4.8, 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.82-7.90 (m, 4H, Ar), 8.28-8.32 (m, 1H, Ar), 8.86-8.88 (m, 1H, Ar), 9.06-9.07 (m, 1H, Ar), 12.32 (br s, 1H, NH) ; ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 14.66, 33.87, 49.77, 55.45, 63.74, 111.83, 112.24, 119.45, 122.96, 123.17, 124.16, 130.97, 131.22, 134.60, 137.17, 147.75, 148.63, 149.97, 154.56, 162.92, 167.04, 167.64 ; Anal Calcd for C₂₆H₂₃N₃O₇ + 0.17 H₂O : C, 63.40 ; H, 4.78 ; N, 8.53 ; H₂O, 0.62. Found : C, 63.05 ; H, 4.64 ; N, 8.20 ; H₂O, 0.62.

Esimerkki 16

(3-[4-(Asetyyliamino)-1,3-dioksoisindolin-2-yyli]-3-(3-syklopentyloksi-4-metooksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat

(3-[4-(Asetyyliamino)-1,3-dioksoisindolin-2-yyli]-3-(3-syklopentyloksi-4-metooksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti N-[2-[2-(N-hydroksikarbamoyyli)-1-(3-syklopentyloksi-4-metooksifenyyli)etyyli]-1,3-dioksoisindolin-4-

5 yyli]asetamidia (1.3 g, 2.7 mmol), etikkahappoanhydri-
 din (0.51 ml, 5.4 mmol) asetonitriili (45 ml)-liuosta
 käyttäen. Tuote saatiin keltaisena kiinteänä aineena
 (95 mg, 7 %: saanto): sp, 97.0-99.5 °C; ¹H NMR (DMSO-
 10 d6) δ 1.55-1.85 (m, 8H, C5H8), 2.07 (s, 3H, CH3),
 2.19 (s, 3H, CH3), 3.18-3.37 (m, 2H, CH2), 4.74
 (m, 1 H, OCH), 5.64 (t, J = 7.7 Hz, 1H, NCH), 6.91
 (br s, 2H, Ar), 7.00 (s, 1H, Ar), 7.56 (d, J = 7.2
 Hz, 1H, Ar), 7.77 (t, J = 8.0 Hz, 1 H, Ar), 8.40-8.
 10 47 (m, 1 H, Ar), 9.71 (br s, 1 H, NH, Ar), 11.86
 (brs, 1H, NH); ¹³C NMR (DMSO-d6) δ 17.9, 23.5, 24.2,
 32.1, 33.8, 49.7, 55.5, 79.6, 112.1, 114.0,
 116.2, 117.9, 119.4, 125.8, 130.8, 131.4, 135.
 8, 136.1, 146.7, 149.2, 166.5, 167.1, 168.1,
 15 169.2 ; Anal Calcd for C₂₇H₂₉N₃O₈ : C, 61.94 ; H, 5.
 58 ; N, 8.03. Found : C, 61.59 ; H, 5.48 ; N, 7.
 88.

Esimerkki 17

20 (N-Asetyyli-3-[4-(asetyyliamino)-1,3-dioksoisoindolin-
 2-yyli]-3-(3-syklopentyloksi-4-
 metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat

 (N-Asetyyli-3-[4-(asetyyliamino)-1,3-
 25 dioksoisoindolin-2-yyli]-3-(3-syklopentyloksi-4-
 metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat valmistet-
 tiin Esimerkin 1 mukaisesti N-[2-[2-(N-
 hydroksikarbamoyyli)-1-(3-syklopentyloksi-4-
 metoksifenyyli)etyyli]-1,3-dioksoisoindolin-4-
 30 yyli]asetamidi (1.3 g, 2.7 mmol), etikkahappoanhydri-
 din (0.51 ml, 5.4 mmol) asetonitriili (45 ml)-liuosta
 käyttäen. Tuote saatiin keltaisena kiinteänä aineena
 (240 mg, 33 %:n saanto): sp, 93.0-95.0 °C; ¹H NMR
 (DMSO-d6) δ 1.55-1.85 (m, 8H, C5H8), 2.19 (s, 3H,
 35 CH3), 2.28 (s, 3H, CH3), 2.30 (s, 3H, CH3), 3.55-4.
 25 (m, 2H, CH2), 4.74 (m, 1 H, OCH), 5.68 (dd, J =
 2.8, 7.7 Hz, 1 H, NCH), 6.91 (br s, 2H, Ar), 7.00

(s, 1H, Ar), 7. 54-7. 57 (m, 1H, Ar), 7. 78 (t, J = 7. 6 Hz, 1H, Ar), 8. 42-8. 47 (m, 1H, Ar), 9. 71 (br s, 2H, NH, Ar) ; ^{13}C NMR (DMSO-d₆) δ 17. 8, 23. 6, 24. 4, 32. 0, 32. 1, 49. 0, 55. 6, 79. 6, 112. 1, 114. 2, 116. 5, 117. 6, 118. 1, 126. 0, 130. 8, 131. 3, 135. 8, 136. 3, 146. 8, 149. 2, 167. 1, 167. 6, 168. 1, 168. 5, 169. 1, 169. 2 ; Anal Calcd for C₂₉H₃₁N₃O₉ : C, 61. 59 ; H, 5. 52 ; N, 7. 43. Found : C, 61. 59 ; H, 5, 46 ; N, 7. 46.

10

Esimerkki 18

(3-(3-Etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(1-oksoisindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetatti

15

(3-(3-Etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(1-oksoisindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetatti valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(1-oksoisindolin-2-yyli)propanihydroksaamihappoa (500 mg, 1.35 mmol) ja etikkahappoanhydridin (0.26 ml, 1.8 mmol) asetonitriiliälii-
 20 lianhydridi (20 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (480 mg, 86 %) : sp, 131.5-134.0 °C; ^1H NMR (DMSO-d₆) ; δ 1. 29 (t, J = 6. 9 Hz, 3H, CH₃), 2. 09 (s, 3H, CH₃), 3. 04 (d, J = 7. 8 Hz, 2H, CH₂), 3. 73 (s, 3H, CH₃), 3. 97-4. 04 (m, 2H, CH₂), 4. 14 (d, J = 17. 5 Hz, 1 H, NCHH), 4. 58 (d, J = 17. 5 Hz, 1 H, NCHH), 5. 73 (t, J = 7. 8 Hz, 1 H, NCH), 6. 85-6. 95 (m, 3H, Ar), 7. 44-7. 70 (m, 4H, Ar), 11. 85 (s, 1 H, NH) ; ^{13}C NMR (DMSO-d₆) δ 14. 64, 17. 89, 34. 62, 46. 37, 51. 02, 55. 43, 63. 73, 111. 86, 112. 13, 119. 14, 122. 79, 123. 36, 127. 79, 131. 29, 131. 59, 132. 17, 141. 70, 147. 88, 148. 46, 166. 58, 166. 89, 168. 30 ; Anal Calcd for C₂₂H₂₄N₂O₆ : C, 64. 07 ; H, 5. 87 ; N, 6. 79. Found : C, 63. 96 ; H, 35 5. 87 ; N, 6. 58.

Esimerkki 19

Tabletit, jokaisen sisältäessä 50 mg (3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaattia valmistetaan seuraavalla tavalla:

	Ainekset (1000 tablettille)	
	(3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)-	
10	propanoaatti	50.0 g
	laktoosi	50.7 g
	vehnätärkkelys	7.5 g
	polyetyleeniglykoli 6000	5.0 g
	talkki	5.0 g
15	Magnesiumstearaatti	1.8 g
	Demineralisoitu vesi	q.s.

Kiinteät aineet pakotetaan ensin sihdin, jonka reiän halkaisija on 0.6 mm, läpi. Aktiivinen aineosa, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan. Loput tärkkelyksestä suspensoidaan 40 ml vettä ja tämä suspensio lisätään kiehuvaan polyetyleeniglykolin vesi (100 ml)-liuokseen. Syntynyt pasta lisätään pölymäiseen aineeseen ja seos granuloidaan tarvittaessa lisäämällä vettä. Granulaatti kuivataan yön yli 35 °C lämpötilassa, pakotetaan sihdin, jonka reiän halkaisija on 1.2 mm ja puristetaan kokoon, jotta muodostetaan tabletteja, joiden halkaisija on noin 6 mm, jotka ovat molemmin puolin koverat.

Esimerkki 20

Tabletit, jokaisen sisältäessä 100 mg (3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaattia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

- Ainekset (1000 tabletille)
 (3-(1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)
- | | | |
|---|---------------------|---------|
| 5 | propanoaatti | 100.0 g |
| | laktoosi | 100.0 g |
| | vehnätärkkelys | 47.0 g |
| | magnesiumstearaatti | 3.0 g |
- 10 Kaikki kiinteät aineet pakotetaan ensin sihdin, jonka reiän halkaisija on 0.6 mm, läpi. Aktiivinen aineosa, laktoosi, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan tämän jälkeen. Loput tärkkelyksestä suspensoidaan 40 ml vettä ja tämä suspensio
- 15 lisätään kiehuvaan veteen (100 ml). Syntynyt pasta lisätään pölymäiseen aineeseen ja seos granuloidaan, tarvittaessa lisäämällä vettä. Granulaatti kuivataan yön yli 35 °C lämpötilassa, pakotetaan sihdin, jonka reiän halkaisija on 1.2 mm ja puristetaan kokoon, jotta
- 20 ta muodostetaan tabletteja, joiden halkaisija on noin 6 mm, jotka ovat molemmiin puolin koverat.

Esimerkki 21

- 25 Pureskelutabletit, jokaisen sisältäessä 75 mg (3-(1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaattia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:
- | | | |
|----|---|---------|
| 30 | Koostumus (1000 tabletille) | |
| | (3-(1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-propanoyyliamino)propanaatti | 75.0 g |
| | mannitoli | 230.0 g |
| 35 | laktoosi | 150.0 g |
| | talkki | 21.0 g |
| | glysiini | 12.5 g |

steariinihappo	10.0 g
sakariini	1.5 g
5 % gelatiini-liuos	q.s.

5 Kaikki kiinteät aineosat pakotetaan ensin
sihdin, jonka reiän halkaisija on 0.25 mm, läpi. Mannitoli ja laktoosi sekoitetaan, granuloidaan lisäämällä gelatiini-liuos, pakotetaan sihdin, jonka reiän halkaisija on 2 mm, läpi, kuivataan 50 °C lämpötilassa
10 ja pakotetaan jälleen sihdin, jonka reiän halkaisija on 1.7 mm, läpi. (3-(1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaatti, glysiini ja sakariini sekoitetaan varovasti, mannitoli, laktoosi-granulaatti, steariinihappo ja talkki lisätään ja
15 kaikki sekoitetaan huolellisesti ja puristetaan kokon, jotta muodostetaan tabletteja, joiden halkaisija on noin 10 mm, jotka ovat molemmin puolin koverat ja, joilla on murtojuonne yläosassa.

20

Esimerkki 22

Tabletit, jokaisen sisältäen 10 mg (3-(1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaattia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:
25

Koostumus (1000 tabletille)	
(3-(1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaatti	
30	10.0 g
laktoosi	328.5 g
maissitärkkelys	17.5 g
polyetyleeniglykoli 6000	5.0 g
talkki	25.0 g
35	4.0 g
magnesiumstearaatti	q.s.
demineralisoitu vesi	

Kiinteät aineet pakotetaan ensin sihdin, jonka reiän halkaisija on 0.6 mm, läpi. Tämän jälkeen aktiivinen aineosa, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan läheisesti.

5 Loput tärkkelyksestä suspensoidaan veteen (65 ml) ja tämä suspensio lisätään kiehuvaan polyetyleeniglykolin vesi (260 ml)-liuokseen. Syntynyt pasta lisätään pölymäiseen aineeseen, ja kaikki sekoitetaan ja granuloidaan, tarvittaessa lisäämällä vettä. Granulaatti kuivataan yön yli 35 °C lämpötilassa, pakotetaan sihdin, jonka reiän halkaisija on 1.2 mm, läpi ja puristetaan kokoon, jotta muodostetaan tabletteja, joiden halkaisija on noin 10 mm, jotka ovat molemmin puolin koverat ja, joilla on murtolovi yläosassa.

15

Esimerkki 23

Gelatiini kuiva-täytety kapselit, jokaisen sisältäessä 100 mg (3-(1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-

20 metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaattia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

	Koostumus (1000 kapselille)	
	(3-(1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)	
25	3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)	
	propanoyyliamino)propanoaatti	100.0 g
	mikrokiteinen selluloosa	30.0 g
	natriumlauryylisulfaatti	2.0 g
	magnesiumstearaatti	8.0 g

30

Natruimlauryylisulfaatti sihdataan (3-(1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaattiin sihdin, jonka reiän halkaisija on 0.2 mm, läpi ja kaksi yhdistettä sekoitetaan läheisesti 10 minuutin ajan. Mikrokiteinen selluloosa lisätään tämän jälkeen sihdin, jonka reiän halkaisija on 0.9 mm, läpi ja kaikki sekoitetaan pe-

35

rinpohjaisesti 10 minuutin ajan. Lopuksi lisätään magnesiumstearaatti sihdin, jonka reiän halkaisija on 0.8 mm, läpi, sekoitettua vielä 3 minuutin ajan, seos lisätään 140 mg annoksina koon 0 (pitkänomainen) omaaviin gelatiini kuiva-täytettyihin kapsleihin.

Esimerkki 24

0.2% injektio- tai infuusio-liuos voidaan, esimerkiksi, valmistaa seuraavalla tavalla:

	(3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)	
	3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)	
15	propanoaatti	5.0 g
	natriumkloridi	22.5 g
	forfaattipuskuri pH 7.4	300.0 g
	demineralisoitu vesi	2,500.0 ml
20	(3-(1,3-Dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaatti liuotetaan 1000 ml vettä ja suodatetaan mikrosuodattimen läpi. Puskuriliuos lisätään ja lisätään vettä 2500 ml:aan. Annos yksikkö-muotojen valmistamiseksi, lisätään 1.0 tai 2.5 ml annoksia lasiampulleihin (jokaisen sisältäen 2.0 tai 5.0 mg imidiä).	
25		

Esimerkki 25

	(3-(4-Asetyyliamino-1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-
30	(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanaatti

	(3-(4-Asetyyliamino-1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-
	(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanaatti valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(4-asetyyliamino-1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-
35	

metoksifenyyli)propaanihydroksaamihappoa (1 g, 2.26 mmol) ja propionianhydridin (0.59 g, 4.53 mmol) asetonitriilianhydridi (30 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0.96 g, 87 %):

5 sp, 147-149 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.86 (s, 1 H), 9.70 (s, 1 H), 8.43 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.77 (t, J = 7.7 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.00-6.91 (m, 3H), 5.65 (t, J = 7.5 Hz, 1 H), 4.01 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.38 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 171.63, 169.19, 168.15, 167.09, 166.59, 148.61, 147.74, 136.40, 138.73, 131.41, 130.80, 125.75, 119.38, 117.95, 116.62, 112.24, 111.15 79, 63.77, 55.45, 49.62, 33.75, 24.25, 24.19, 14.66. 8.68; Anal. Calcd. For C₂₅H₂₇N₃O₈: C, 60.36; H, 5.47; N, 8.45. Found: C, 60.26; H, 5.45; N, 8.39.

20

Esimerkki 26

(3-(4-Asetyyliamino-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)butanoaatti

(3-(4-Asetyyliamino-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-

25 metoksifenyyli)propanoyyliamino)butanoaatti valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(4-asetyyliamino-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-propaanihydroksaamihappoa (1.0 g, 2.26 mmol) ja voihappoanhydridin (0.72 g, 4.53 mmol) asetonitriilianhydridi (30 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (0.93 g, 80 %):

30 sp, 105-107 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 11.84 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.77 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.99-6.91 (m, 3H), 5.64 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.31-3.24 (m, 2H), 2.

35

35 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.51 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.31 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d₆) δ 170.95, 169.18, 168.09, 166.60, 148.60, 147.73, 136.40, 135.74, 131.42, 130.80, 125.75, 119.36, 117.96, 116.63, 112.22, 111.79, 63.70, 55.46, 49.61, 33.79, 32.56, 24.19, 17.80, 14.66, 13.14; Anal. Calcd. For $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8$: C, 61.05; H, 5.71; N, 8.21. Found: C, 60.95; H, 5.73; N, 7.97.

10

Esimerkki 27

(3-(4-Asetyyliamino-1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)bentsoaatti

15

(3-(4-Asetyyliamino-1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)bentsoaatti valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(4-asetyyliamino-1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-

20

metoksifenyyli)-propani-hydroksaamihappoa (1.0 g, 2.26 mmol) ja bentsoehappoanhydridin (1.02 g, 4.52 mmol) asetonitriilianhydridi (30 ml)-liuosta käyttäen.

Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (1.05 g, 55 %): sp, 150-152 °C; ^1H NMR (DMSO-d₆) δ 12.19 (s, 1H),

25

9.71 (s, 1H), 8.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.96-7.52 (m, 7H), 7.04-6.91 (m, 3H), 5.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.44-3.28 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H); ^{13}C NMR (DMSO-d₆) δ 169.20, 168.17, 167.

30

13, 166.93, 163.87, 148.62, 147.75, 136.42, 135.76, 134.31, 131.44, 130.79, 129.38, 129.05, 126.60, 125.80, 119.39, 118.00, 116.67, 112.24, 111.81, 63.77, 55.47, 49.60, 33.77, 24.20, 14.67; Anal. Calcd. For $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_8$: C, 63.85; H, 4.99; N,

35

7.70. Found: C, 63.86; H, 4.98; N, 7.45.

Esimerkki 28

(3-(4-Asetyyliamino-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)isobutanoaatti

5

(3-(4-Asetyyliamino-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)isobutanoaatti valmistettiin Esimerkin 1 mukaisesti 3-(4-asetyyliamino-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-propaniinihydroksaamihappoa (1.0 g, 2.26 mmol) ja isovoihappoanhydridin (0.72 g, 4.52 mmol) asetonitriiliäanhydridi (30 ml)-liuosta käyttäen. Tuote saatiin valkoisena kiinteänä aineena (1.02 g, 87 %):

15 sp, 104-106 °C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.99-6.91 (m, 3H), 5.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.00 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.33-3.25 (m, 2H), 2.68-2.62 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.15-1.04 (m, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 174.10, 169.18, 168.11, 167.06, 166.66, 148.60, 147.72, 136.40, 135.73, 131.40, 130.80, 125.77, 119.36, 117.96, 116.62, 112.24, 111.79, 63.75, 55.45,

20 49.54, 33.78, 31.20, 24.17, 18.58, 14.54; Anal. Calcd. For $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8$: C, 61.05; H, 5.71; N, 8.21. Found: C, 60.97; H, 5.83; N, 7.96.

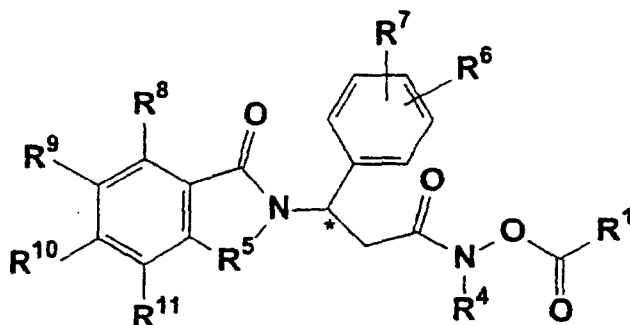
30

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Asyylihydroksaamihappo-johdannainen, joka on valittu ryhmästä, joka muodostuu (a) yhdisteistä, joilla on kaava:

5

10



jossa *illä merkitty hiiliatomi muodostaa kiraalisen keskuksen,

15

R^4 on vety tai $-(C=O)-R^{12}$;

jokainen R^1 ja R^{12} , toisistaan riippumatta, on alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli, pyridyylimetyyli, pyridyyli, imidatsoyyli, imidatsolyylimetyyli tai $CHR^*(CH_2)_nNR^0$

20

Jossa R^* ja R^0 , toisistaan riippumatta, ovat vety, alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli, pyridyylimetyyli, pyridyyli, imidatsoyyli tai imidatsolyylimetyyli, ja $n = 0, 1, 2$;

R^5 on $C=O$, CH_2 , CH_2-CO- , tai SO_2 ;

25

jokainen R^6 ja R^7 , toisistaan riippumatta, on nitro-ryhmä, syano, trifluorometyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, alkoksi jossa on 1-6 hiiliatomia, sykloalkoksi jossa on 3-8 hiiliatomia, halogeeni, bisykloalkyyli jossa on hiiliatomeja 18 kpl asti, trisykloalkoksi jossa on hiiliatomeja 18 kpl asti, 1-indanyloksi,

30

2-indanyloksi, C_4-C_8 -
sykloalkylideenimetyyli, tai C_3-C_{10} -

35

alkylideenimetyyli;

jokainen R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} , toisistaan riippumatta, on

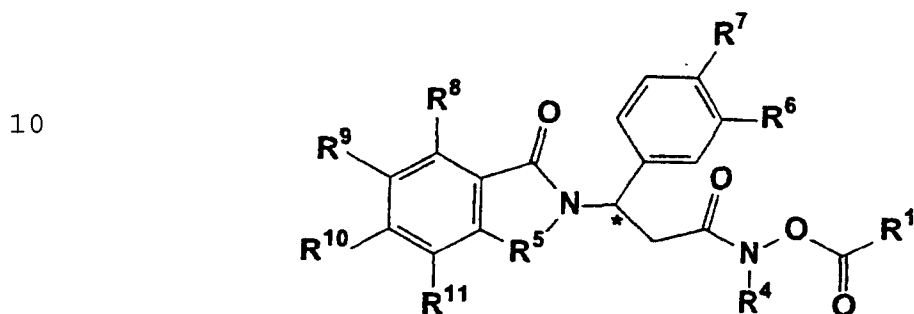
- (i) vety, nitro-ryhmä, syano, trifluorome-
tyyli, karbetoksi, karbometoksi, kar-
bopropoksi, asetyyli, karbamoyyli,
asetoksi, karboksi, hydroksi, amino,
5 alkyylimino-, dialkyylimino-, asyy-
liaminoryhmä, alkyyli jossa on 1-10
hiiliatomia, alkoksi jossa on 1-10
hiiliatomia, halogeeni, tai
- (ii) jokin R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta on asyy-
liamino, joka käsittää alemman alky-
lin, ja loput R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta
10 ovat vetyjä, tai
- (iii) vety jos R^8 ja R^9 yhdessä ovat bentso,
kinoliini, kinoksaliini, benstimidat-
soli, bentsodioksoli, 2-
15 hydroksibentsimidatsoli, metyleeni-
dioksi, dialkoksi, tai dialkyyli, tai
- (iv) vety jos R^{10} ja R^{11} , yhdessä ovat bent-
so, kinoliini, kinoksaliini, bentsimi-
datsoli, bentsodioksoli, 2-
20 hydroksibentsimidatsoli, metyleeni-
dioksi, dialkoksi, tai dialkyyli, tai
- (v) vety jos R^9 ja R^{10} yhdessä ovat bentso;
ja
- (b) mainittujen yhdisteiden happoaddi-
tiosuoloista, jotka sisältävät typpi-atomin, joka voi-
daan protonoida.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen asyylihyd-
roksaamihappo-johdannainen, jossa jokainen R^8 , R^9 , R^{10} ,
30 ja R^{11} on vety, halogeeni, alkyyli jossa on 1-4 hii-
liatomia, tai alkoksi jossa on 1-4 hiiliatomia.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen asyylihyd-
roksaamihappo-johdannainen, jossa jokin R^8 , R^9 , R^{10} , ja
 R^{11} :sta on amino-, alkyylimino-, dialkyylimino- tai
35 asyylimino-ryhmä, alkyyli jossa on 1-10 hiiliatomia,
alkoksi jossa on 1-10 hiiliatomia, tai hydroksi, ja
loput R^8 , R^9 , R^{10} ja R^{11} :sta ovat vetyjä.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen asyylihydroksaamihappo-johdannainen, jossa R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} ovat vetyjä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen asyylihydroksaamihappo-johdannainen, jossa mainitulla yhdisteellä on kaava:



Jossa *llä merkitty hiiliatomi muodostaa kiraalisen keskuksen;

R^4 on vety tai $-(C=O)-R^{12}$, jossa

jokainen R^1 ja R^{12} , toisistaan riippumatta, on alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli, pyridyyli, pyridyylimetyyli, imidatsolyyli, imidatsoyylimetyyli, tai $CHR^*(CH_2)_nNR^0$

jossa R^* ja R^0 , toisistaan riippumatta, ovat vety, alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli, pyridyylimetyyli, pyridyyli, imidatsoyylitai imidatsolyylimetyyli, ja $n = 0, 1, 2$;

R^5 on $C=O$ tai CH_2 ;

jokainen R^6 ja R^7 , toisistaan riippumatta, on alkoksi jossa on 1-8 hiiliatomia, sykloalkoksi jossa on 3-6 hiiliatomia; C_4-C_6 -sykloalkylideenimetyyli, C_2-C_{10} -alkylideenimetyyli, C_6-C_{18} -bisykloalkoksi, C_6-C_{18} -trisykloalkoksi, 1-indanyloksi, tai 2-indanyloksi; ja

jokainen R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} , toisistaan riippumatta, on vety, nitro-ryhmä, syano, trifluorometyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, halogeeni, karbamoyyli, asetoksi, karboksi,

hydroksi, amino-, alkyylimino-, dialkyylimino-, asyyliminoryhmä, alkyylimino jossa on 1-10 hiiliatomia, ja alkoksi jossa on 1-10 hiiliatomia

5 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyyliminohydroksaamihappo-johdannainen, jossa

jokainen R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} , toisistaan riippumatta, on vety, alkyylimino jossa on 1-4 hiiliatomia, halogeeni, tai alkoksi jossa on 1-4 hiiliatomia.

10 7. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyyliminohydroksaamihappo-johdannainen, jossa jokin R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta on asyylimino, amino, hydroksi, alkyylimino jossa on 1-10 hiiliatomia, ja loput R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta ovat vetyjä.

15 8. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyyliminohydroksaamihappo-johdannainen, jossa R^8 , R^9 , R^{10} ja R^{11} ovat

- (a) ainakin yksi alkyylimino jossa on 1-10 hiiliatomia loppujen R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta ollessa vetyjä, tai
- 20 (b) ainakin yksi alkoksi jossa on 1-10 hiiliatomia loppujen R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta ollessa vetyjä.

25 9. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyyliminohydroksaamihappo-johdannainen, jossa R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} ovat vetyjä.

10. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyyliminohydroksaamihappo-johdannainen, jossa jokin R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta on asyyliminoryhmä ja loput R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta ovat vetyjä.

30 11. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyyliminohydroksaamihappo-johdannainen, jossa kaksi R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta ovat vety ja loput R^8 , R^9 , R^{10} , ja R^{11} :sta, toisistaan riippumatta, ovat alkyylimino jossa on 1-10 hiiliatomia, alkoksi jossa on 1-10 hiiliatomia, amino-,
35 tai asyyliminoryhmä.

12. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyyliminohydroksaamihappo-johdannainen, jossa R^4 on vety.

13. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyylihydroksaamihappo-johdannainen, jossa R^4 on $-(C=O)-R^{12}$, ja jossa R^{12} on alempi alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia.

14. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyylihydroksaamihappo-johdannainen, jossa

R^4 on vety;

R^5 on $C=O$;

R^8 on vety; ja

Toinen R^9 ja R^{11} :sta on vety ja toinen R^9 ja R^{11} :sta, yhdessä R^{10} :n kanssa, on bentso.

15. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyylihydroksaamihappo-johdannainen, jossa

R^4 on vety;

R^5 on $C=O$;

R^8 ja R^9 ovat vety; ja

R^{10} ja R^{11} , yhdessä, ovat metyleenidiodoksi tai dialkoksyyli.

16. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyylihydroksaamihappo-johdannainen, jossa

R^7 on metoksi; ja

R^6 on etoksi, syklopentoksi, tai isopropoksi.

17. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyylihydroksaamihappo-johdannainen, jossa R^6 ja R^7 , toisistaan riippumatta, ovat alkoksi jossa on 1-10 hiiliatomia, sykloalkoksi, tai bisykloalkoksi.

18. Patenttivaatimuksen 1 mukainen asyylihydroksaamihappo-johdannainen, joka on olennaisesti kiraalisesti puhdas (R)-isomeeri, olennaisesti kiraalisesti puhdas (S)-isomeeri, tai näiden seos.

19. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää halutun määrän patenttivaatimuksen 1 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta, joka annettaessa yhden tai usean annos-menetelmän mukaan on riittävä vähentämään tai inhiboimaan $TNF\alpha$ -tasoja niissä yhdistettynä kantajan kanssa.

20. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää halutun määrän patenttivaatimuksen 1 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta, joka annettaessa yhden tai usean annos-menetelmän mukaan on riittävä inhiboimaan ainakin toista ei-toivottusta matriisi metalloproteinaasi- ja PDE 4-tasosta nisäkkäissä yhdistettynä kantajan kanssa.

10 21. Menetelmä ei-toivottujen TNF α -tasojen inhiboimiseksi nisäkkäissä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

15 22. Menetelmä ei-toivottujen matriisi metalloproteinaasi-tasojen inhiboimiseksi nisäkkäissä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

20 23. Menetelmä taudin, joka on valittu tulehduksellisen taudin ja autoimmuunitaudin joukosta, hoitamiseksi nisäkkäissä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

30 24. Patenttivaatimuksen 23 mukainen menetelmä, jossa tauti on valittu niveltulehduksen, nivelreuman, tulehduksellisen suolistotaudin, Crohnin-taudin, sammastulehdukset, riutumisen, käänneihihyljintätaudin, astman, CODP, psoriasiksen, atooppisen ihosairauden, lupuksen, aikuisen hengityshäiriösyndrooman, ja saadun immuunikatosyndrooman joukosta.

25. Menetelmä syövän hoitamiseksi nisäkkäissä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

26. Menetelmä ei-toivotun angiogeneesin hoitamiseksi nisäkkäissä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

27. Menetelmä fosfodiesteriäsi tyyppi IV:n tai PDE 4:n inhiboimiseksi nisäkkäissä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 1 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

28. Patenttivaatimuksen 1 mukainen asyylihydroksaamihappo-johdannainen, jossa yhdiste on valittu olennaisesti kiraalisesti puhtaan (R)-isomeerin, olennaisesti kiraalisesti puhtaan (S)-isomeerin, tai näiden seoksen joukosta, jossa isomeeri on (3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)propanoaatti; (3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat; (3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)pentanoaatti; (3-(1,3-dioksoisindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)bentsoaatti; (3-(3-syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(1-oksoisindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat; (3-[4-(asetyyliamino)-1,3-dioksoisindolin-2-yyli]-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetaat; (3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-1,3-dioksoisindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetaat;

(3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetatti;
 (3-(3-syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetatti; (3-(3-syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetatti; -
 N-asetyyli-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(5-metyyli-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetatti; N-asetyyli-3-(3-syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)-3-(4-methyl-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetatti;
 (3-[5-(asetyyliamino)-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli]-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetatti;
 (3-(1,3-dioksobentso[e]isoindolin-2-yyli)-3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)propanoyyli-amino)asetatti; (3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-ftaaliimido-propanoyyliamino)pyridine-3-karboksilaatti; (3-[4-(asetyyliamino)-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli]-3-(3-syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetatti; (N-asetyyli-3-[4-(asetyyliamino)-1,3-dioksoisoindolin-2-yyli]-3-(3-syklopentyloksi-4-metoksifenyyli)propanoyyliamino)asetatti; tai (3-(3-etoksi-4-metoksifenyyli)-3-(1-oksoisoindolin-2-yyli)propanoyyliamino)asetatti.

29. Patenttivaatimuksen 5 mukainen asyylihydroksaamihappo-johdannainen, joka on olennaisesti kiraalisesti puhdas (R)-isomeeri, olennaisesti kiraalisesti puhdas (S)-isomeeri, tai näiden seos.

30. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää halutun määrän patenttivaatimuksen 5 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta, joka annettaessa yhden tai usean annos-menetelmän mukaan on

riittävä vähentämään tai inhiboimaan TNF α -tasoja nisäkkäässä yhdistettynä kantajan kanssa.

31. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää halutun määrän patenttivaatimuksen 5 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta, joka annettaessa yhden tai usean annos-menettelmän mukaan on riittävä inhiboimaan ei-toivottuja matriisi metalloproteinaasi- tai PDE 4-tasojä nisäkkäässä yhdistettynä kantajan kanssa.

32. Menetelmä ei-toivottujen TNF α -tasojen vähentämiseksi tai inhiboimiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 5 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

33. Menetelmä ei-toivottujen matriisi metalloproteinaasi-tasojen inhiboimiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 5 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

34. Menetelmä taudin, joka on valittu tulehduksellisen taudin ja autoimmuunitaudin joukosta, hoitamiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 5 mukaisen yhdisteen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

35. Patenttivaatimuksen 34 mukainen menetelmä, jossa tauti on valittu nivel-tulehduksen, nivelreuman, tulehduksellisen suolistotaudin, Crohnin-taudin, sammastulehduksen, riutumisen, kään-teihyljintä-taudin, astman, COPD:n, psoriasiksen, stooppisen ihotaudin,

ihotuberkuloosin, aikuisen hengityshäiriösyndrooman, ja saadun immuunikatosyndrooman joukosta.

36. Menetelmä syövän hoitamiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 5 mukaisen yhdisteen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

37. Menetelmä ei-toivotun angiogeneesin hoitamiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 5 mukaisen yhdisteen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

38. Menetelmä ei-toivottujen fosfodiesteriäsi tyyppi IV tasojen inhiboimiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 5 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

39. Menetelmä ihotautien hoitamiseksi nisäkkäässä, jossa menetelmässä annetaan tehokas määrä patenttivaatimuksen 5 mukaisen asyylihydroksaamihappo-johdannaisen olennaisesti kiraalisesti puhdasta (R)-isomeeriä, olennaisesti kiraalisesti puhdasta (S)-isomeeriä, tai näiden seosta.

40. Patenttivaatimuksen 10 mukainen asyylihydroksaamihappo-johdannainen, jossa asyyli-ryhmä sisältää karbonyyli-ryhmän ja alkyylin jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyylin, bentsyylin, pyridyylimetyylin, pyridyylin, imidatsoyylin, imidatsolyylimetyylin, tai $\text{CHR}^*(\text{CH}_2)_n\text{NR}^*\text{R}^0$:n, jossa R^* ja R^0 , toisistaan riippumatta, ovat vety, alkyyli jossa on 1-6 hiiliatomia, fenyyli, bentsyyli, pyridyylimetyyli, pyridyyli, imidatsoyyli tai imidatsolyylimetyyli, ja $n = 0, 1, 2$.