

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 972709 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 972709

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D209/48
A61K 31/40

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 20.11.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 23.06.1997

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 29.08.1997

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 20.11.1995 PCT/US1995/015384
Internationell ansökan - International
application

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

30.12.1994 US 366679

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

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

2 • Shire, Mary, North Plainfield, NJ 07060, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Stirling, David I., Branchburg, NJ 08876, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

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

Substituoituja imideja TNF-inhibiittoreina

Substituerade imider som TNF-inhibitorer

SUBSTITUOITUJA IMIDEJÄ TNF-INHIBIITTOREINA

Keksintö koskee menetelmää TNF α -tasojen alen-
tamiseksi nisäkkäässä ja siihen käyttökelpoisia yhdis-
teitä ja seoksia.

5 TNF α eli kuoliokasvaintekijä α on sytokiini,
jota vapautuu ensi sijassa yksitumaisten syöjäsolujen
avulla vastineena erilaisille immuunistimulanteille.
Eläimille tai ihmisille annettuna se aiheuttaa tuleh-
tusta, kuumetta, sydän-verisuonivaikutuksia, veren-
10 vuotoa, hyytymistä ja akuuttien infektioiden ja shok-
kitilojen aikana tavattuja vastaavia akuutteja vaihe-
reaktioita.

Liiallinen tai säätelemätön TNF α -tuotanto on
yhdistetty lukuisiin tautitiloihin. Näihin kuuluvat
15 endotoksemia ja/tai myrkyllinen shokkioireyhtymä
[Tracey et al., Nature 330, 662-664 (1987) ja Hinshaw
et al., Circ. Shock 30, 279-292 (1990)]; näivetys
[Dezube et al., Lancet, 335(8690), 662 (1990)] ja ai-
kuisten hengitysvaikeusoireyhtymä (ARDS, adult respi-
20 ratory distress syndrome), jossa yli 12000 pg/ml:n
TNF α -pitoisuuksia on löydetty ARDS-potilaiden keuhko-
aspiraateista [Millar et al., Lancet 2(8665), 712-714
(1989)]. Rekombinaatio-TNF α :n systeeminen infuusio
johti myös tyypillisesti ARDS:ssa tavattuihin muutok-
25 siin [Ferrai-Baliviera et al., Arch. Surg. 124(12),
1400-1405 (1989)].

TNF α näyttää liittyvän luun resorptiosairauk-
siin, mukaanlukien niveltulehdus, joista on päätelty,
että aktivoituna leukosyytit tuottavat luuta resorpoi-
30 van vaikutuksen ja tiedot antavat olettaa, että TNF α
osaltansa vastaa tästä vaikutuksesta. [Bertolini et
al., Nature 319, 516-518 (1986) ja Johnson et al., En-
docrinology 124(3), 1424-1427 (1989).] On määritetty,
että TNF α stimuloi luun resorptiota ja estää luun muo-
35 dostumisen koeputkessa ja elimistössä stimuloimalla
luunsyöjäsolun muodostusta ja aktivoitumista yhdistet-
tynä luun emosolun toiminnan estämiseen. Vaikka TNF α

voidaan liittää moniin luun resorptiosairauksiin, mu-
 kaanlukien niveltulehdus, tärkein yhteys sairauteen on
 kasvain- tai isäntäkudosten TNF α -tuotannon ja veren
 liikkakalkkisuuteen liittyvän pahalaatuisuuden välinen
 5 yhteenliittyminen [Calci. Tissue Int. (US) 46 (Liite),
 S3-10 (1990)]. Siirrännäisen ja isännän välisessä re-
 aktioissa lisääntyneet seerumin TNF α -tasot on liitetty
 akuutteja allogeenisia luuydinsiirrännäisiä seuraavaan
 pääkomplikaatioon [Holler et al., Blood, 75(4), 1011-
 10 1016 (1990)].

Aivomalaria on tappava veren korkeisiin TNF α -
 tasoihin liittyvä hyperakuutti neurologinen oireyhtymä
 ja vakavin malariapotilaissa esiintyvä komplikaatio.
 Seerumin TNF α -tasot korreloivat suoraan taudin vaka-
 15 vuuden ja akuuteissa malariakohtauksissa potilaiden
 ennusteen kanssa [Grau et al., N. Engl. J. Med.
 320(24), 1586-1591 (1989)].

TNF α näyttelee tiettyä osaa myös kroonisten
 keuhkotulehdistautien alueella. Kvartsihiukkasten ke-
 20 rääntyminen johtaa kivipölykeuhkoon, fibroosista joh-
 tuvan reaktion aiheuttamaan progressiiviseen hengitys-
 vajuussairauteen. TNF α :n vasta-aine esti täysin kvart-
 sin aiheuttaman keuhkofibroosin hiirillä [Pignet et
 al., Nature, 344, 245-247 (1990)]. Korkeita TNF α -
 25 tuotannon tasoja (seerumissa ja eristetyissä makrofa-
 geissa) on osoitettu kvartsin ja asbestin aiheuttaman
 fibroosin eläinmalleissa [Bissonnette et al., Inflam-
 mation 13(3), 329-339 (1989)]. Hengityssarkoidoosipo-
 tilaista saatujen keuhkorakkulamakrofagien on myös ha-
 30 vaittu vapauttavan spontaanisti suuria TNF α -määriä
 verrattuna normaaleista luovuttajista saatuihin makro-
 fageihin [Baughman et al., J. Lab. Clin. Med. 115(1),
 36-42 (1990)].

TNF α on myös osallisena uudelleen läpivalu-
 35 mista seuraavassa tulehduksellisessa reaktiossa, ni-
 meltään reperfuusiovaurio, ja on pääsyy kudoksen vau-
 rioitumiseen verenkierron häviämisen jälkeen [Vedder

et al., PNAS 87, 2643-2646 (1990)]. TNF α muuttaa myös endoteelisolujen ominaisuuksia ja sillä on erilaisia hyytymistä edistävän aineen vaikutuksia, kuten lisäyksen tuottaminen kudostekijän hyytymistä edistävään vaikutukseen ja hyytymistä estävän proteiini C:n kulun keskeyttäminen sekä trombomoduliinin toiminnan säätämisen[†] alaspäin [Sherry et al., J. Cell Biol. 107, 1269-1277 (1988)]. TNF α :lla on tulehdusta edistäviä vaikutuksia, jotka yhdessä sen varhaisen tuotannon kanssa (tulehduksellisen tilanteen alkuvaiheen aikana) tekevät siitä kudossaurion todennäköisen välittäjän useissa tärkeissä sairauksissa, mukaanlukien, mutta ei niitä rajoittaen, sydänlihaksen infarkti, sydänkohtaus ja verenkierron häiriö. Erityisen tärkeää saattaa olla TNF α :n aiheuttama adheesiomolekyylien, kuten solujen välisen adheesiomolekyylin (ICAM, intercellular adhesion molecule) tai endoteelileukosyyttiadheesiomolekyylin (ELAM, endothelial leukocyte adhesion molecule), toiminta endoteelisoluilla [Munro et al., Am. J. Path. 135(1), 121-132 (1989)].

Lisäksi on tunnettua, että TNF α on voimakas retroviruksen kertaantumisen aktivointiaine, mukaanlukien HIV-1:n aktivoiminen. [Duh et al., Proc. Nat. Acad. Sci 86, 5974-5978 (1989); Poll 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)]. AIDS seuraa T-lymfosyyttien tartutuksesta ihmisen immuunikatoviruksella (HIV). Aina-kin kolme HIV-tyyppiä eli HIV-tilaa on tunnistettu, s.o. HIV-1, HIV-2 ja HIV-3. HIV-tartunnan seurauksena T-solun välittämä immunitetti huononee ja tartunnan saaneilla yksilöillä ilmenee vakavia opportunistisia infektioita ja/tai epätavallisia kasvaimia. HIV:n pääsy T-lymfosyyttiin vaatii T-lymfosyytin aktivoitumisen. Muut virukset, kuten HIV-1, HIV-2 tarttuvat T-lymfosyytteihin T-solun aktivoitumisen jälkeen ja sel-

laista virusproteiinin toimintaa ja/tai kertaantumista välittää tai ylläpitää tällainen T-solun aktivoituminen. Kun aktivoitunut T-lymfosyytti on tartutettu HIV:lla, T-lymfosyytin täytyy jatkaa aktivoitumista ti-
 5 lassa pysymistä HIV-geenin toiminnan ja/tai HIV:n kertaantumisen sallimiseksi. Sytokiinit, erityisesti $TNF\alpha$,¹ ovat mukana aktivoitumista T-solussa, joka välittää HIV-proteiinin toimintaa ja/tai Viruksen kertaantumista ottamalla osaa T-lymfosyytin aktivoitumisen
 10 ylläpitoon. Sen vuoksi sytokiini-vaikutuksen häirintä, kuten sytokiinituotannon, erityisesti $TNF\alpha$:n, estäminen tai ehkäiseminen HIV-tartunnan saaneessa yksilössä auttaa rajoittamaan HIV-tartunnan aiheuttaman T-lymfosyytin elatusta.

15 Monosyytit, makrofagit ja niihin kuuluvat solut, kuten kupffer- ja hermotukisolut, on myös yhdistetty HIV-tartunnan elatukseen. Nämä solut, kuten T-solut, ovat virussyntyisen kertaantumisen kohteita ja virussyntyisen kertaantumisen taso riippuu solujen aktivoitumistilasta. [Rosenberg et al., HIV-infektion immunologinen taudinsynty, *Advances in Immunology*, 57 (1989)]. Sytokiini-
 20 enien, kuten $TNF\alpha$, on osoitettu aktivoivan HIV:n kertaantumista monosyyteissä ja/tai makrofageissa [Poli et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)], sen vuoksi sytokiinituotannon tai -aktiivisuuden estäminen tai ehkäiseminen auttaa rajoittamaan HIV:n etenemistä, kuten edellä todettiin T-solujen osalta. Lisätutkimukset ovat tunnistaneet $TNF\alpha$:n yhteiseksi tekijäksi HIV:n aktivoinnissa koe-
 25 maljassa ja tuottaneet selvän toimintamekanismin solujen solulimasta löydetyn tumaa säätelevän proteiinin kautta (Osborn et al., *PNAS* 86, 2336-2340). Tämä todiste antaa olettaa, että $TNF\alpha$ -synteesin vähenemisellä saattaa olla viruksen vastainen vaikutus HIV-tartunnoissa pienentämällä jäljentymistä ja siten vi-
 30 ruksen tuotantoa.

AIDS:n piilevän HIV:n viruskertaantumisen T-

solussa ja makrofagissa voi saada aikaan TNF α [Folks et al., PNAS 86, 2365-2368 (1989)]. Viruksen aiheuttaman aktivoitumisen molekyylimekanismiin viittaa TNF α :n kyky aktivoida solujen soluulimasta löydetty geeniä
 5 säätelevä proteiini (NF κ B), joka edistää HIV:n ker-
 taantumista sitoutumalla viruksen syntyä säätelevään
 geenijonoon (LTR) [Osborn et al., PNAS 86, 2336-2340
 (1989)]. AIDS:iin ja syöpään liittyvässä näivetyksessä
 esiintyvään TNF α :aan viittaavat potilaiden ääreisveren
 10 monosyyteissä havaittu kohonnut seerumin TNF α ja spon-
 taanin TNF α -tuotannon korkeat tasot [Wright et al., J.
 Immunol. 141(1), 99-104 (1988)]. [Eur. J. Gastroen Hep-
 pat, 6(9), 821-829 (1994)]. [J.Exp. Med., 1121-1227
 (1988)].

15 TNF α on yhdistetty eri rooleissa muihin vi-
 russyntyisiin infektioihin, kuten sytomegaliavirus
 (CMV), influenssavirus, adenovirus ja herpesvirusten
 ryhmä, samoista syistä kuin jo huomautettiin.

TNF α :n tuotannon tai toiminnan estämisen tai
 20 ehkäisemisen on siten ennustettu olevan tehokas tera-
 peuttinen toimintatapa monia tulehduksellisia, tarttu-
 via, immunologisia tai pahalaatuisia sairauksia vas-
 taan. Näihin kuuluvat, mutta eivät rajoita niitä, ve-
 renmyrkytystä aiheuttava shokki, verenmyrkytys, endo-
 25 toksinen shokki, hemodynaaminen shokki ja verenmyrky-
 tysoireyhtymä, jälkiveretön reperfuusiovaurio, mala-
 ria, sienibakteeri-infektio, aivokalvontulehdus, pso-
 riasis, verentungoksellinen sydänvika, fibroosin aihe-
 uttama sairaus, näivetytys, siirrännäisen hylkiminen,
 30 syöpä, autoimmuunisairaus, opportunistiset infektiot
 AIDS:ssa, nivelreuma, reumaattinen nikamatulehdus,
 luu-niveltulehdus, muut niveltulehdustilat, Crohnin
 tauti, haavainen paksusuolentulehdus, multippeli skle-
 roosi, systeeminen lupus erythematosus, ENL leprassa,
 35 säteilyvaurio ja hyperoksinen keuhkorakkulavamma.
 TNF α :n vaikutuksien keskeyttämiseen suunnatut ponnis-
 tukset ovat ulottuneet steroidien, kuten dexamethasone

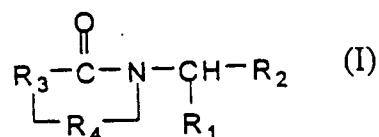
ja prednisolone, käytöstä sekä polykloonattuihin että monokloonattuihin vasta-aineisiin [Beutler et al., Science 234, 470-474 (1985); WO 92/11383]. [Clinical and Experimental Rheumatology 1993, 11 (Liite 8), 5173-5175]. (PNAS 1992, 89, 9784-88). (Annals of the Rheumatic Diseases 1990, 49, 480-486).

Tumatekijä κB (NF κB) on pleiotrooppinen jäljennystä aktivoiva aine (Leonardo et al., Cell 1989, 58, 227-29). NF κB on yhdistetty jäljennystä aktivoivana aineena lukuisiin sairauksiin ja tulehduksellisiin tiloihin ja sen ajatellaan säätelevän sytokiinitasoja, mukaanlukien, mutta ei niitä rajoittaen, TNF α , ja olevan myös HIV:n jäljennystä aktivoiva aine (Dbaibo et al., J. Biol. Chem. 1993, 17762-66; Duh et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974-78; Bachelier 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. 1992, 189, 1709-15; Suzuki et al., Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, 31(4), 693-700; Shakhov et al., 1990, 171, 35-47; ja Staal et al., Proc. Natl. Acad. Sci USA 1990, 87, 9943-47). Täten NF κB :n sitoutumisen ehkäiseminen voi säädellä sytokiinigeenien jäljentämistä ja tämän moduloinnin ja muiden mekanismien kautta olla käyttökelpoinen monien tautitilojen ehkäisemisessä. Tämän patentin vaatimuksissa olevat yhdisteet voivat ehkäistä NF κB :n toimintaa tumissa ja ovat siten käyttökelpoisia lukuisten sairauksien hoidossa, mukaanlukien, mutta ei niitä rajoittaen, nivelreuma, reumaattinen nikamatulehdus, luu-niveltulehdus, muut niveltulehdistilat, verenmyrkytystä aiheuttava shokki, verenmyrkytys, endotoksinen shokki, siirrännäisen ja isännän välinen sairaus, kulumat, Crohnin tauti, haavainen paksusuolentulehdus, multippeli skleroosi, systeeminen lupus erythematosus, ENL leprassa, HIV, AIDS ja opportunistiset infektiot AIDS:ssa.

TNF α - ja NF κ B-tasoihin vaikuttaa vastavuoroinen palautesilmukka. Kuten edellä on todettu, keksinnön yhdisteet vaikuttavat sekä TNF α - että NF κ B-tasoihin. Tällä hetkellä ei kuitenkaan tiedetä, miten
 5 keksinnön yhdisteet säätelevät TNF α -, NF κ B-tasoja tai molempia.

Keksintö perustuu havaintoon, että tässä hakemuksessa tarkemmin kuvattu ei-polypeptidi-imidien ryhmä näyttää ehkäisevän TNF α :n toimintaa.

10 Keksintö koskee kaavan



15 yhdisteitä, jossa

R¹ on (i) suora, haaroittunut tai syklinen 1-12 hiiliatomin alkyylili, (ii) fenyyli tai yhdellä tai useammalla substituentilla, joista kukin on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, suora tai haaroittunut 1-10 hiiliatomin alkyylili, 1-10 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu fenyyli, (iii) bentsyyli tai yhdellä tai useammalla substituentilla, joista kukin on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, 1-10 hiiliatomin alkyylili, 1-10 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu bentsyyli tai (iv) Y-Ph, jossa Y on suora, haaroittunut 1-12 hiiliatomin syklinen alkyylili ja Ph on fenyyli tai yhdellä tai useammalla substituentilla, joista kukin on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, 1-10 hiiliatomin alkyylili, 1-10 hiiliatomin alkoksi tai halo, substitu-

20
25
30
35

oitu fenyyli;

R^2 on -H, haaroittunut tai haaroittumaton 1-10 hiiliatomin alkyyli, fenyyli, pyridyyli, heterosyklinen rengas, $-CH_2$ -aryyli tai $-CH_2$ -heterosyklinen rengas;

5 R^3 on i) etyleeni, ii) vinyleeni, iii) haaroittunut 3-10 hiiliatomin alkyleeni, iv) haaroittunut 3-10 hiiliatomin alkenyleeni, v) 4-9 hiiliatomin substituoimaton tai 1-2 substituentilla, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, substituoitu amino, 1-4 hiiliatomin alkyyli, 1-4 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu sykloalkyleeni, vi) 4-9 hiiliatomin substituoimaton tai 1-2
15 substituentilla, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, substituoitu amino, 1-4 hiiliatomin alkyyli, 1-4 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu sykloalkenyleeni tai vii)
20 substituoimaton tai 1-2 substituentilla, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, substituoitu amino, 1-4 hiiliatomin alkyyli, 1-4 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu
25 o-fenyleeni;

R^4 on -CX- tai $-CH_2-$;

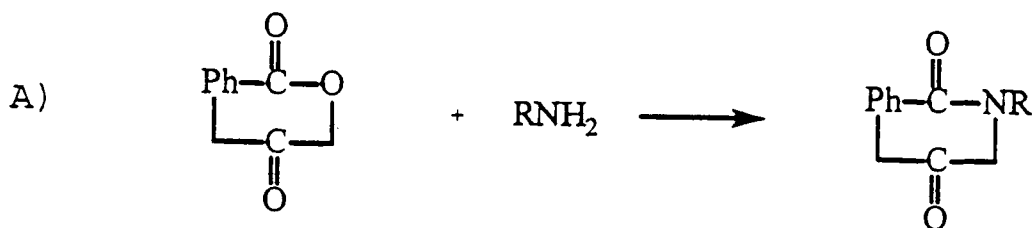
X on O tai S.

30 Hakemuksessa käytetty termi alkyyli ilmaisee yksiarvoisen tyydytetyn haaroittuneen tai suoran hiilivetyketjun. Ellei toisin ilmoiteta, tällaiset ketjut voivat sisältää 1-18 hiiliatomia. Tällaisia alkyyliryhmiä kuvaavia ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sek-butyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, t-pentyyli, heksyyli, isoheksyyli, heptyyli, oktyyli,
35

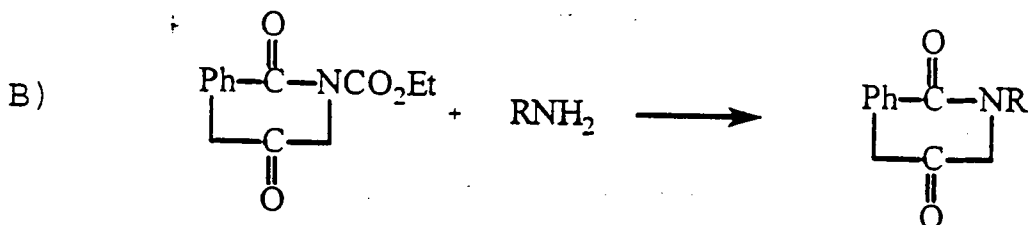
nonyyli, desyyli, undesyyli, dodesyyli, tridesyyli, tetradesyyli, pentadesyyli, heksadesyyli, heptadesyyli, oktadesyyli ja vastaavat. Määriteltäessä alempi, alkyyli-ryhmä sisältää 1-6 hiiliatomia. Sama hiilisä-
 5 sältö on käyttökelpoinen kantatermiin alkaani ja johdannaistermeihin kuten alkoksi.

Yhdisteitä voidaan valmistaa käyttäen menetelmiä, jotka ovat yleisesti tunnettuja imidejä valmistettaessa. Yleisiin reaktio-kaavioihin kuuluvat
 10 substituoidun amiinin reaktio joko ftaalihappoanhydridin, N-karbetoksiftaali-imidin, 1,2-bentseenidikarb-aldehydin tai erilaisten substituoitujen anhydridien kanssa, kuten kaaviot kuvaavat:

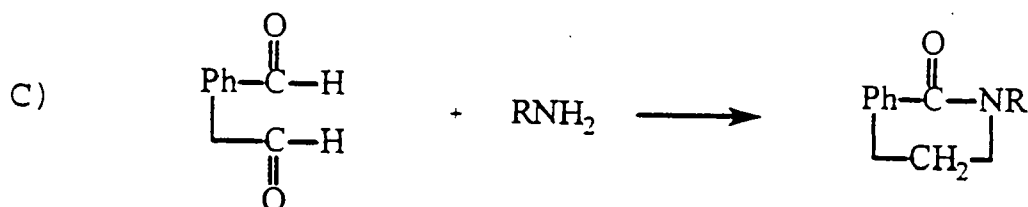
15



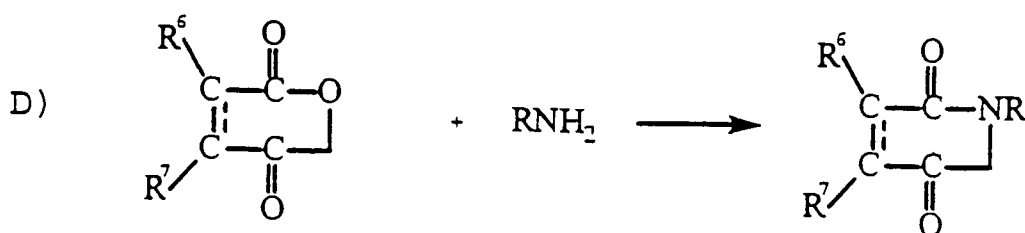
20



25



30



35

R on $-\text{CH}-\text{R}^2$

|

R^1

R^6 ja R^7 ovat vety, nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, substituoitu amino, 1-4 hiiliatomin alkyyli, 1-4 hiiliatomin alkoksi tai halo tai R^6 ja R^7 yhdessä hiilten kanssa, johon ne ovat kiinnittyneet, kuvaavat 4-9 hiiliatomin substituoimatonta tai yhdellä tai useammalla substituentilla, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, substituoitu amino, 1-4 hiiliatomin alkyyli, 1-4 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitua sykloalkyleenirengasta.

Ensimmäinen edullinen kaavan I alaryhmä koskee yhdisteitä, joissa:

R^1 on 3,4-dietoksifenyyli ja 3,4-dimetoksifenyyli;
 R^3 on aminolla substituoitu o-fenyleeni; ja
 R^4 on $-\text{CO}-$ tai $-\text{CH}_2-$.

Yhdisteitä voidaan käyttää pätevien ammattilaisten johdolla ei-toivottujen $\text{TNF}\alpha$ -vaikutusten ehkäisemiseen. Yhdisteitä voidaan antaa hoidon tarpeessa olevalle nisäkkäälle suun kautta, peräsuolen kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti yksin tai yhdessä muiden terapeuttisten aineiden kanssa, mukaanlukien antibiootit, steroidit j.n.e. Suun kautta annettaviin annosmuotoihin kuuluvat tabletit, kapselit, lääkerakeet ja vastaavan muotoiset puristetut lääke-
muodot. Isotoonisia suolaliuoksia, jotka sisältävät 20-100 mg/ml, voidaan käyttää ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen antamiseen, joihin kuuluvat lihaksen, peitekalvon, suonon ja valtimon sisäiset annostelureitit. Antaminen peräsuolen kautta voidaan suorittaa käyttämällä peräpuikkoja, jotka on formuloitu tavanomaisista

kantoina, kuten kaakaovo.

Annosteluohjeet täytyy mitoittaa tietyn taudin, iän, painon ja potilaan yleisen fyysisen kunnon ja halutun reaktion mukaan, mutta yleensä annokset
 5 ovat tarpeen mukaan n. 1-500 mg/päivä yhtenä tai useana päivittäisenä antona. Yleensä alkohoito-ohjelma voidaan kopioida siitä, minkä tiedetään keksinnön yhdisteillä olevan tehokas puuttamaan TNF α -aktiivisuuteen muilla TNF α välitteisillä sairaustiloilla.
 10 Hoidetut yksilöt tarkistetaan säännöllisesti T-solujen lukumäärän ja T4/T8-suhteiden ja/tai viruskannan määritysten, kuten käänteisen transkriptiinin tai virusproteiinien tasojen, ja/tai sytokiinivälitteiseen sairauteen liittyvien ongelmien, kuten näivetyksen tai
 15 lihasten rappeutumisen, osalta. Jos mitään vaikutusta ei havaita normaalin hoito-ohjeen jälkeen, silloin sytokiiniaktiivisuuteen vaikuttavan annettavan aineen määrää lisätään, esim. 50 %:lla viikossa.

Keksinnön yhdisteitä voidaan käyttää myös ulkoisesti ulkoisten sairaustilojen hoitoon tai ehkäisyyn, joita välittää tai vastaavasti pahentaa liiallinen TNF α -tuotanto, kuten virussyntyiset infektiot, kuten herpesvirusten tai virussyntyisen konjunktiviitin j.n.e aiheuttamat.

25 Yhdisteitä voidaan käyttää myös muiden nisäkäiden kuin ihmisten eläinlääkintähoidossa tarvittaessa TNF α -tuotannon estämistä tai ehkäisemistä. TNF α välitteisiin sairauksiin terapeuttista tai ennaltaehkäisevää hoitoa varten kuuluvat edellä ilmoitetut tautitilat, mutta erityisesti virussyntyiset infektiot. Esimerkkeihin kuuluvat kissan immuunikatovirus, hevosien tarttuva anemiavirus, vuohen nivel-tulehdusvirus, lampaan visnavirus ja maedivirus samoin kuin muut lentivirukset.

35 Tietty näistä yhdisteistä omaavat päällekkäisiä peilikuvasta poikkeavia keskuksia ja voivat esiintyä optisina isomeereina. Sekä näiden isomeerien rase-

maatit että yksittäiset isomeerit itse samoin kuin diastereomeerit, kun niissä on kaksi peilikuvasta poikkeavaa keskusta, ovat keksinnön suojapiirin sisällä. Rasemaatteja voidaan käyttää sellaisenaan tai ne voidaan erottaa yksittäisiksi isomeereikseen mekaanisesti esim. kromatografian avulla käyttäen poikkeavia rakenteita¹ absorboivaa ainetta. Vaihtoehtoisesti yksittäisiä isomeereja voidaan valmistaa peilikuvasta poikkeavassa muodossa tai erottaa kemiallisesti seoksesta muodostamalla suoloja peilikuvasta poikkeavan hapon, kuten 10-kamferisulfonihapon, kamferihapon, alfa-bromikamferihapon, metoksietikkahapon, viinihapon, diasetyyliiviinihapon, omenahapon, pyrrolidoni-5-karboksyylihapon ja vastaavien yksittäisten enantio-

meerien kanssa, ja vapauttamalla sitten toinen tai molemmat liuenneista emäksistä valinnaisesti toistamalla prosessi jomman kumman tai molempien saamiseksi pääosin irti toisesta; s.o. muotoon, jonka optinen puhtaus on >95 %.

TNF α -tuotannon estämistä tai ehkäisemistä näiden yhdisteiden avulla voidaan analysoida tarkoituksenmukaisesti käyttäen anti-TNF α -vasta-aineita. Maljoja (Nunc Immunoplates, Roskilde, DK) käsitellään esim. 5 μ g/ml:lla puhdistettuja kaniinin anti-TNF α -vasta-aineita 4°C:ssa 12-14 tunnin ajan. Sitten maljat eristetään 2 tunnin ajaksi 25°C:ssa PSB/0,05 % Tween-liuoksella, joka sisältää 5 mg/ml BSA. Pesun jälkeen 100 μ l:n tuntemattomat samoin kuin vertailunäytteet kerätään ja maljoja inkuboidaan 4°C:ssa 12-14 tunnin ajan. Maljat pestään ja analysoidaan peroksidaasin (piparjuuren) ja hiiren anti-TNF α :n monokloonattujen vasta-aineiden yhteenliittymällä ja väri kehitetään ofenyleenidiamiinilla fosfaatti-sitraattipuskurissa, joka sisältää 0,012 % vetyperoksidia, ja se luetaan 492 nm:n kohdalla.

Keksinnön tyypillisiin yhdisteisiin kuuluvat: 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dietoksifenyyli)etaani,

- 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-dietoksifenyyli)etaani,
 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dietoksifenyyli)propaani,
 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-
 5 dietoksifenyyli)propaani,
 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dietoksifenyyli)butaani,
 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-dietoksifenyyli)butaani,
 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-2-fenyyli-
 10 etaani,
 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-2-fenyylietaani,
 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-3-pyridyyli-propaani,
 15 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-3-pyridyylipropaani,
 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-3-fenyylipropaani,
 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-3-fenyylipropaani,
 20 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-2-pyridyyli-etaani,
 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-2-pyridyylietaani,
 25 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dietoksifenyyli)butaani,
 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-dietoksifenyyli)butaani,
 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-2-imidatsolyylietaani,
 30 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-2-imidatsolyylietaani,
 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-3-metyyli-
 35 metyylibutaani,
 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-3-metyyli-
 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-3-metyyli-
 1-(1'-oksoisoindolinyyli)-1-(3',4'-dietoksifenyyli)-3-metyyli-

Seuraavat esimerkit auttavat kuvaamaan edelleen tämän keksinnön olemusta, mutta niitä ei pitäisi

ottaa kirjaimellisesti sen suojapiirin rajoituksena, jonka määrittävät ainoastaan liitteenä olevat patenttivaatimukset.

ESIMERKKI 1

- 5 2-ftaali-imido-3-(3,4-dimetoksifenyyli)propaani
- Sekoitettuun 3-(3,4-dimetoksifenyyli)amino-
propaanin (1,95 g, 10,0 mmoolia) ja natriumkarbonaatin
(1,06 g, 10,0 mmoolia) liuokseen 50 ml:ssa vettä li-
sättiin N-karbetoksiftaali-imidiä (2,19 g, 10,0 mmoo-
10 lia). 10 minuutin kuluttua reaktioseos laimennettiin
40 ml:lla asetonitriiliä ja seosta sekoitettiin 40 mi-
nuuttia. Reaktioliuos konsentroitiin osittain vakuu-
missa asetonitriilin poistamiseksi. Saatua öljyn ja
vesipitoisen kerroksen seosta uutettiin metyleeniklo-
15 ridilla (25 ml). Orgaaninen uute kuivattiin natrium-
sulfaatilla ja konsentroitiin vakuumissa raakatuotteen
saamiseksi, joka puhdistettiin liekkikromatografisesti
1,73 g (53%) tuotetta saamiseksi paksuna öljynä, joka
jäähmettyi hitaasti valkoiseksi vahaksi: ^1H NMR (dmso-
20 d_6 , 250 MHz) δ 7,7(m, 4H, Ar), 6,7(m, 3H, Ar), 4,63(m,
1H, CH), 3,79(s, 3H, Ome), 3,73(s, 3H, Ome), 3,28(dd,
1H, $J=13,8, 9,8$ Hz), 3,03(dd, $J=13,8, 6,5$ Hz, 1H),
1,54(d, $J=6,9, 1\text{H}$); ^{13}C NMR (dmso- d_6) δ 168,4, 148,6,
147,4, 133,7, 131,8, 130,9, 122,9, 120,9, 111,1, 55,7,
25 55,6, 48,6, 39,3, 18,3. Laskettu analyysi $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_2$:lle.
Teoreettinen C, 70,14; H, 5,89; N, 4,30. Löydetty C,
70,08; H, 5,83; N, 4,30.

ESIMERKKI 2

- 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dimetoksifenyyli)etaani
- 30 a) 3',4'-dimetoksiasetofenonioksiimi
- Hydroksyyliamiinihydrokloridin (3,33 g, 48
mmoolia) ja natriumasetaatin (4,92 g, 60 mmoolia) liu-
os 20 ml:ssa vettä lisättiin sekoitettuun 3',4'-
dimetoksiasetofenonin (5,41 g, 30,0 mmoolia) liuokseen
35 veden (30 ml) ja etanolin (30 ml) seoksessa, liuosta
sekoitettiin yön yli. Saatu seos suodatettiin ja kiin-

teä aine kuivattiin vakuuissa (60°C , $<1\text{ mm}$) tuotteen 4,68 g (80 %) saamiseksi keltaisena kiinteänä aineena: sp. $137\text{--}138^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,34–7,08(m, 2H), 6,94–6,80(m, 1H), 3,92(s, 3H), 3,90(s, 3H), 2,28(s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 155,6, 150,1, 148,8, 129,2, 119,2, 110,2, 108,6, 55,8.

b) 1-(3',4'-dimetoksifenyyli)etyyliamiini
3',4'-dimetoksiasetofenonioksiimi (1 g, 5,1 mmoolia) liuotettiin 10 ml jääetikkahappoa, liuosta huuhdeltiin N_2 :llä ja lisättiin hiilellä oleva palladium (0,2 g, 5 %). Seosta käsiteltiin 60 psi:n H_2 -paineessa Parr-tyyppisellä ravistelijalla 24 tuntia. Katalyytti erotettiin suodattamalla ja suodos konsentroitiin keltaisen öljyn saamiseksi, joka otettiin talteen veteen, tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 12 kylästetyllä natriumkarbonaattiliuoksella ja uutettiin metyleenikloridilla. Yhdistetyt uutteen kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin 1,97 g (82 %) tuotetta saamiseksi keltaisena öljynä: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,02–6,75(m, 3H), 4,08(q, $J_1=6,6\text{ Hz}$, $J_2=13,1\text{ Hz}$), 3,89(s, 3H), 3,87(s, 3H), 1,37(d, $J=6,6\text{ Hz}$, 3H).

c) 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dimetoksifenyyli)etaani
1-(3',4'-dimetoksifenyyli)etyyliamiinin (1,81 g, 10,0 mmoolia) ja natriumkarbonaatin (1,14 g, 10,8 mmoolia) sekoitettuun liuokseen veden (80 ml) ja asetonitriiliin (50 ml) seoksessa lisättiin N-karbetoksiftaali-imidiä (2,19 g, 10,0 mmoolia), Saatua suspensiota sekoitettiin 3,5 tuntia huoneenlämpötilassa ja suodatettiin sitten raakatuotteen 1,24 g (40 %) saamiseksi valkoisena jauheena. Raakatuote kiteytettiin uudelleen heksaani/etyyliasetaatista ja kuivatettiin vakuuissa (60°C , $<1\text{ mm}$) tuotteen 0,85 g (27 %) saamiseksi valkoisina kiteinä: sp. $124\text{--}25^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,96–7,78(m, 4H), 7,09–6,81(m, 3H), 5,40(q, $J=7,2\text{ Hz}$, 1H), 3,73(s, 3H), 3,72(s, 3H), 1,81(d, $J=7,2\text{ Hz}$, 3H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 167,6, 148,4, 148,0,

134,4, 132,9, 122,9, 118,8, 111,5, 110,8, 55,4, 48,6, 17,7. Laskettu analyysi $C_{18}H_{17}NO_4$:lle. Teoreettinen C, 69,44; H, 5,50; N, 4,50. Löydetty C, 69,63; H, 5,45; N, 4,42. HPLC 100%.

5 ESIMERKKI 3

1-fthaali-imido-1-(4'-metoksifenyyli)propani

a) 4'-metoksipropiofenonioksiimi

Hydroksyyliamiinihydrokloridin (3,33 g, 48 mmoolia) ja natriumasetaatin (4,92 g, 60 mmoolia) liuos 20 ml:ssa vettä lisättiin sekoitettuun 4-metoksipropiofenonin (5,26 g, 30,0 mmoolia) liuokseen veden (30 ml) ja etanolin (30 ml) seoksessa, lisäksi lisättiin 20 ml etanolia homogeenisen liuoksen saamiseksi, jota sekoitettiin yön yli. Saatu liete suodatettiin, suodos konsentroitiin osittain etanolin poistamiseksi ja valkoinen kiinteä aine saostui. Liete suodatettiin ja kiinteä aine pestiin vedellä ja kuivatettiin vakuumissa (25°C, <1 mm) tuotteen 5,26 g (98 %) saamiseksi valkoisena kiinteänä aineena: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,64-7,42(m, 2H), 7,04-6,81(m, 2H), 3,82(s, 3H), 2,81(q, J=7,6 Hz, 2H), 1,17(t, J=7,6 Hz, 3H).

b) 1-(4'-metoksifenyyli)propyyliamiini

N_2 -huuhdeltuun 4'-metoksipropiofenonioksiimin (4 g, 22,3 mmoolia) liuokseen jääetikkahapossa (40 ml) lisättiin 0,8 g 5 % Pd/C. Seosta käsiteltiin 60 psi:n H_2 -paineessa Parr-tyyppisellä ravistelijalla 23 tuntia. Katalyytti erotettiin suodattamalla seliitin läpi ja suodos konsentroitiin keltaisen öljyn saamiseksi. Öljy otettiin talteen veteen, pH säädettiin arvoon 12 käyttäen kyllästettyä natriumkarbonaattiliuosta ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen uute kuivatettiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin tuotteen 3,04 g (83 %) saamiseksi keltaisena öljynä: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,32-7,20(m, 2H), 6,94-6,82(m, 2H), 3,79(s, 3H), 1,88-1,54(m, 4H), 0,87(t, J=7,4 Hz, 3H).

c) 1-fthaali-imido-1-(4'-metoksifenyyli)propani

1-(4'-metoksifenyyli)propyyliamiinin (2,5 g, 15,2 mmoolia) ja natriumkarbonaatin (1,74 g, 16,4 mmoolia) sekoitettuun liuokseen veden (50 ml) ja asetonitriiliin (50 ml) seoksessa lisättiin N-karbetoksiftaali-imidiä (3,34 g, 15,2 mmoolia), Saatua suspensiota sekoitettiin 4,5 tuntia huoneenlämpötilassa, asetoni-triili poistettiin vakuumissa ja muodostui kiinteä aine. Lieke suodatettiin ja kiinteä aine pestiin vedellä ja ilmakuivattiin raakatuotteen 1,73 g (39 %) saamiseksi valkoisena jauheena. Raakatuote ki-
 10 teytettiin uudelleen heksaani/etyyliasetaatista ja kuivattiin vakuumissa (60°C, <1 mm) tuotteen 1,71 g (38 %) saamiseksi valkoisina kiteinä: sp. 85-86°C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,92-7,79(m, 4H), 7,46-7,28(m, 2H),
 15 6,97-6,83(m, 2H), 5,19-5,06(m, 1H), 3,72(s, 3H), 2,56-2,13(m, 2H), 0,87(t, J=7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 167,8, 155,2, 134,6, 131,7, 131,0, 128,6, 123,1, 113,7, 55,2, 54,9, 23,8, 11,3. Laskettu analyysi C₁₈H₁₇NO₃:lle. Teoreettinen C, 73,20; H, 5,80; N, 4,74.
 20 Löydetty C, 73,24; H, 5,74; N, 4,86. HPLC 100%.

ESIMERKKI 4

1-ftaali-imido-1-(3',4'-dimetoksifenyyli)metaani

3',4'-dimetoksibentsyyliamiinin (0,836 g, 5,0 mmoolia) ja N-karbetoksiftaali-imidin (1,10 g, 5,0 mmoolia) sekoitettuun liuokseen 20 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin 1 pisara trietyyliamiinia ja seosta sekoitettiin yön yli. 24 tunnin kuluttua huoneenlämpötilassa seosta refluksoitettiin 16 tunnin ajan, annettiin
 30 sitten jäähtyä huoneenlämpötilaan sekoittamatta. Ki-teitä muodostui jäähtyessä. Seos suodatettiin, kiinteä aine kuivattiin vakuumissa 0,89 g (60 %) 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dimetoksifenyyli)metaanin saamiseksi pieninä valkoisina neulasina: sp. 160-161°C; ¹H NMR (CDCl₃/TMS) δ 7,8(m, 2H), 7,7(m, 2H), 7,03(m, 2H),
 35 6,8(m, 1H), 4,78(s, 2H), 3,88(s, 3H, OCH₃), 3,84(s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (CDCl₃/TMS) δ 168,0, 148,9, 148,7,

133,9, 132,1, 129,0, 123,3, 121,3, 112,1, 111,1, 55,9, 41,4. Laskettu analyysi $C_{17}H_{15}NO_4$:lle. Teoreettinen C, 68,68; H, 5,09; N, 4,71. Löydetty C, 68,49; H, 4,99; N, 4,67.

5 ESIMERKKI 5

1-fthaali-imido-(3,4-dimetoksifenyyli)tolueeni

a) 1-fenyyli-1-(3,4-dimetoksifenyyli)metyyliamiini

3,4-dimetoksibentsonitriilin (1,63 g, 10,0 mmoolia) sekoitettuun liuokseen tetrahydrofuraanissa (25 ml) lisättiin fenyylimagnesiumbromidia (3,7 ml, 3M, 11,0 mmoolia) ja saatua liuosta refluksoitiin 40 minuuttia. Reaktion etenemistä tarkkailtiin TLC:n avulla (30 % etyyliasetaatti/metyleenikloridi, UV), 40 minuutin kuluttua reaktio oli päättynyt. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä ja metanoli (25 ml) lisättiin hitaasti. Kun kiehuminen oli lakannut, lisättiin hitaasti natriumboorihydridiä (0,40 g, 10,5 mmoolia) ja reaktioseosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa yön yli. Saatu tumman purppuranpunainen seos uutettiin eetterillä (3 kertaa 50 ml:lla) ja yhdistetyt eetteriuutteet uutettiin takaisin 3N suolahapon vesiliuokseen (150 ml). Vesikerroksen pH säädettiin sitten arvoon 14 käyttäen natriumhydroksidia (5M) ja seos uutettiin metyleenikloridilla (2 kertaa 50 ml:lla). Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuuissa tuotteen 1,76 g (72 %) saamiseksi oranssina öljynä: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 7,43-7,16(m, 5H), 6,96-6,74(m, 3H), 5,17(s, 1H), 3,85(s, 3H), 3,84(s, 3H), 1,78(s, 2H).

b) 1-fenyyli-1-(3,4-dimetoksifenyyli)metyyliamiinin (0,76 g, 3 mmoolia) ja fthaalihappoanhydridin (0,44 g, 3 mmoolia) seos sulatettiin yhteen ja sekoitettiin 5 minuutin ajan. Jäähdytyksen jälkeen muodostui 1 g raakatuotetta keltaisena/oranssina lasimaisena kiinteänä aineena. Raakatuote kiteytettiin uudelleen tolueenista ja kuivattiin vakuuissa (60°C, <1 mm)

tuotteen 0,36 g (33 %) saamiseksi valkoisena kiinteänä aineena; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12,96(s, 1H), 9,31-9,17(m, 1H), 7,85-6,73(m, 12H), 6,42-6,22(m, 1H), 3,72(s, 6H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 167,7, 167,6, 148,5, 147,6, 138,5, 134,8, 131,2, 130,5, 129,1, 128,9, 128,1, 127,8, 127,3, 126,6, 119,6, 111,5, 111,4, 55,7, 55,4, 55,4.

c) 1-ftaali-imido-(3,4-dimetoksifenyyli)tolueeni

Vaiheen b) tuotteen (0,25 g, 0,68 mmoolia) ja natriumasetaatin (0,03 g, 0,34 mmoolia) liuosta etikahappoanhydridissa (6 ml) refluksoitettiin 30 minuutin ajan. Reaktion etenemistä tarkkailtiin TLC:n avulla (2 % etyyliasetaatti/metyleenikloridi, UV) ja se päättyi 30 minuutin kuluttua. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, kaadettiin jäätettyyn veteen (20 ml) ja sekoitettiin 15 minuuttia. Seos uutettiin metyleenikloridiin (25 ml) ja pestiin peräkkäin kyllästetyllä natriumbikarbonaatin (15 ml) vesiliuoksella, suolaliuoksella (10 ml), natriumbikarbonaatin (15 ml) vesiliuoksella ja suolaliuoksella (10 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuumissa raakatuotteen 0,19 g saamiseksi oranssina öljynä. Raakatuote puhdistettiin liekkikromatografiesti (silikageeli, 10 % etyyliasetaatti/metyleenikloridi) ja kuivattiin vakuumissa (25°C, <1 mm) tuotteen 0,15 g (63 %) saamiseksi väriltään hieman vihertävänä kiinteänä aineena; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,90-7,64(m, 4H), 7,39-7,22(m, 5H), 7,07-6,91(m, 2H), 6,88-6,76(m, 1H), 6,66(s, 1H), 3,87(s, 3H), 3,80(s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 167,9, 148,8, 148,6, 138,3, 134,1, 131,9, 130,8, 128,3, 128,1, 127,5, 123,4, 121,6, 112,5, 110,7, 57,6, 55,9, 55,8.

ESIMERKKI 6

1-ftaali-imido-1-(3',4'-dimetoksifenyyli)pen-
taani
a) 3',4'-dimetoksivalerofenoni
3',4'-dimetoksiasetofenoni (9,91 g, 55 mmoo-

lia) lisättiin 20 minuutin kuluessa jäähdytettyyn (0°C) sekoitettuun litiumpropyyliamidiliuokseen (28,9 ml, 2M, 57,8 mmoolia). 5 lisäminuutin kuluttua liuos jäähdytettiin -78°C:een ja 1-jodipropaani (10,73 ml, 110 mmoolia) lisättiin nopeasti. Liuoksen annettiin lämmitä hitaasti huoneenlämpötilaan ja sekoittamista jatkettiin 3 päivän ajan. Reaktion etenemistä tarkkailtiin TLC:n avulla (30 % etyyliasettaatti/heksaani, UV) ja lähtöaineen ($R_f=0,15$), monoalkyloidun tuotteen ($R_f=0,32$ ja dialkyloidun tuotteen ($R_f=0,42$) välinen tasapaino oli saavutettu kolmen päivän kuluttua. Reaktioseosta käsiteltiin vedellä (60 ml), etyyliasettaattilla (100 ml) ja kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (100 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin peräkkäin 5% suolahapolla (100 ml) ja kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (100 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaattilla ja konsentroitiin raakatuotteen 15,17 g saamiseksi oranssina öljymäisenä nesteenä. Raakatuote puhdistettiin liekkikromatografisesti (silikageeli, 20 % etyyliasettaatti/heksaani) dialkyloidun tuotteen (3',4'-dimetoksi-2-propyylivalerofenoni) 3,68 g (25 %) saamiseksi keltaisena kiinteänä aineena ja monoalkyloidun tuotteen (3',4'-dimetoksivalerofenoni) 1,01 g (8 %) saamiseksi keltaisena öljymäisenä nesteenä; ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,65-7,50(m, 2H), 6,95-6,85(m, 1H), 3,95(s, 3H), 3,94(s, 3H), 2,99-2,88(m, 2H), 1,81-1,64(m, 2H), 1,52-1,34(m, 2H), 1,04-0,91(m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 199,1, 152,9, 148,8, 130,2, 122,5, 110,0, 55,9, 55,8, 37,7, 26,7, 22,4, 13,8.

b) 3',4'-dimetoksivalerofenonioksiimi

3',4'-dimetoksivalerofenonin (0,08 g, 3,6 mmoolia) sekoitettuun liuokseen etanolin (25 ml) ja veden (50 ml) seoksessa lisättiin hydroksiamiinihydrokloridia (0,40 g, 5,76 mmoolia) ja natriumasettaattia (0,59 g, 7,20 mmoolia) vedessä (5 ml). Liuosta refluksoitiin kahden päivän ajan. Reaktion etenemistä tark-

kailtiin TLC:n avulla (20 % etyyliasettaatti/heksaani, UV) ja se päättyi 2 päivän kuluttua. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja etanoli poistettiin vakuumissa öljy/vesiseoksen saamiseksi. Seosta
 5 uutettiin metyleenikloridilla. Kuivattuja uutteita konsentroitiin vakuumissa raakatuotteen 0,93 g saamiseksi keltaisena öljynä. Raakatuote puhdistettiin liekkikromatografisesti (silikageeli, 20 % etyyliasettaatti/heksaani) tuotteen 0,56 g (25 %) saamiseksi
 10 keltaisena öljynä: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,23-8,01(br s, 1H), 7,30-7,05(m, 2H), 6,93-6,81(m, 1H), 3,91(s, 3H), 3,90(s, 3H), 2,84-2,70(m, 2H), 1,74-1,31(m, 4H), 0,93(t, $J=7,2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 159,6, 150,1, 148,9, 128,5, 119,3, 110,6, 108,9, 55,9, 28,7, 25,6,
 15 22,9, 13,8.

c) 1-(3',4'-dimetoksifenyyli)pentyyliamiini
 N_2 -huuhdeltuun 3',4'-dimetoksivalerofenonioksiimin (0,5 g, 2,1 mmoolia) liuokseen jääetikkahapossa (10 ml) lisättiin 0,1 g 5 % Pd/C. Seosta käsiteltiin 60 psi:n H_2 -paineessa Parr-tyyppisellä ravis-
 20 telijalla 24 tuntia. Katalyytti erotettiin suodattamalla seliitin läpi ja suodos konsentroitiin vakuumissa keltaisen öljyn saamiseksi. Öljy otettiin talteen veteen, pH säädettiin arvoon 12 käyttäen kyllästettyä
 25 natriumkarbonaattiliuosta ja uutettiin metyleenikloridilla. Orgaaninen uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin tuotteen 0,41 g (87 %) saamiseksi keltaisena öljynä: ^1H NMR (CDCl_3) δ 6,91-6,76(m, 3H), 3,98-3,78(m, 1H), 3,89(s, 3H), 3,87(s, 3H), 1,94-
 30 0,78(m, 11H).

d) 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dimetoksifenyyli)pentaani
 1-(3',4'-dimetoksifenyyli)pentyyliamiinin (0,3 g, 1,34 mmoolia) ja natriumkarbonaatin (0,15 g, 1,45 mmoolia) sekoitettuun liuokseen veden (10 ml) ja
 35 asetonitriilin (10 ml) seoksessa lisättiin N-karbetoksiftaali-imidia (0,29 g, 1,34 mmoolia). Saatua

liuosta sekoitettiin 3 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, asetonitriili haihdutettiin ja saatiin kahden faasin seos. Orgaaninen faasi uutettiin metyleenikloridiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroidiin raakatuotteen 0,41 g saamiseksi öljynä. Raakatuote puhdistettiin liekkikromatografisesti (silikageeli, 30 % etyyliasetaatte/heksaani) tuotteen 0,18 g (38 %) saamiseksi öljynä: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,88-7,63(m, 4H), 7,20-7,07(m, 2H), 6,82-6,76(m, 1H), 5,43-5,18(m, 1H), 3,89(s, 3H), 3,85(s, 3H), 2,66-2,43(m, 1H), 2,40-2,17(m, 1H), 1,50-1,20(m, 2H), 0,96-0,81(m, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 168,5, 148,8, 148,5, 133,5, 131,9, 123,1, 120,6, 111,6, 110,8, 55,9, 55,8, 55,0, 30,9, 29,2, 22,3, 13,9.

ESIMERKKI 7

1-ftaali-imido-1-(3',4'-dimetoksifenyyli)-2-propyylipentaani

a) 3',4'-dimetoksi-2-propyylivalerofenoni

3',4'-dimetoksiasetofenoni (9,91 g, 55 mmoolia) lisättiin 20 minuutin kuluessa jäähdytettyyn (0°C) sekoitettuun litiumpropyyliamidiliuokseen (28,9 ml, 2M, 57,8 mmoolia). 5 lisäminuutin kuluttua liuos jäähdytettiin -78°C :een ja 1-jodipropaani (10,73 ml, 110 mmoolia) lisättiin nopeasti. Liuoksen annettiin lämmitä hitaasti huoneenlämpötilaan ja sekoittamista jatkettiin 3 päivän ajan. Reaktion etenemistä tarkkailtiin TLC:n avulla (30 % etyyliasetaatte/heksaani, UV) ja lähtöaineen ($R_f=0,15$), monoalkyloidun tuotteen ($R_f=0,32$ ja dialkyloidun tuotteen ($R_f=0,42$) välinen tasapaino oli saavutettu kolmen päivän kuluttua. Reaktioseosta käsiteltiin vedellä (60 ml), etyyliasetaatilla (100 ml) ja kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella (100 ml). Orgaaninen kerros erotettiin ja pestiin peräkkäin 5% suolahapolla (100 ml) ja kyllästetyllä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella (100 ml). Orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroidiin raakatuotteen 15,17 g saamiseksi orans-

sina öljymäisenä nesteenä. Raakatuote puhdistettiin liekkikromatografisesti (silikageeli, 20 % etyyliasettaatti/heksaani) dialkyloidun tuotteen (3',4'-dimetoksi-2-propyyli-valerofenoni) 3,68 g (25 %) saamiseksi keltaisena kiinteänä aineena ja monoalkyloidun tuotteen (3',4'-dimetoksivalerofenoni) 1,01 g (8 %) saamiseksi keltaisena öljymäisenä nesteenä; sp. 55,5-56,5°C, ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,67-7,54(m, 2H), 6,96-6,86(m, 1H), 3,95(s, 3H), 3,93(s, 3H), 3,52-3,36(m, 1H), 1,86-1,17(m, 8H), 0,96-0,80(m, 6H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 203,4, 143,1, 149,1, 131,0, 122,6, 110,3, 109,9, 56,0, 55,9, 45,1, 35,1, 20,9, 14,3.

b) 3',4'-dimetoksi-2-propyyli-valerofenonioksiimi

3',4'-dimetoksi-2-propyyli-valerofenonin (2,64 g, 10,0 mmoolia) sekoitettiin liuokseen etanolin (45 ml) ja veden (10 ml) seoksessa lisättiin hydroksiamiinihydrokloridia (1,11 g, 16 mmoolia) ja natriumasettaattia (1,64 g, 20 mmoolia) vedessä (10 ml). Liuosta refluksoitettiin 1 viikon ajan. Reaktion etenemistä tarkkailtiin TLC:n avulla (30 % etyyliasettaatti/heksaani, UV) ja se oli savuttanut tasapainon 1 viikon kuluttua. Reaktioseoksen annettiin jäähtyä huoneenlämpötilaan ja etanoli poistettiin vakuuissa öljy/vesiseoksen saamiseksi, joka uutettiin metyleenikloridilla, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuuissa raakatuotteen 2,93 g saamiseksi keltaisena öljynä. Raakatuote puhdistettiin liekkikromatografisesti (silikageeli, 30 % etyyliasettaatti/heksaani) tuotteen 1,28 g (46 %) saamiseksi keltaisena öljynä. ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,10-6,75(m, 3H), 3,78-3,96(m, 6H), 3,49-3,31(m, 0,5H), 2,65-2,50(m, 0,5H), 1,91-1,19(m, 8H), 1,01-0,81(m, 6H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 162,5, 161,5 149,5, 149,0, 148,6, 129,4, 125,9, 120,2, 111,2, 110,6, 110,5, 55,9, 55,8, 45,1, 38,9, 34,8, 21,3, 20,5, 14,2.

c) 1-(3',4'-dimetoksifenyyli)-2-propyyli-pentyyliamiini

N₂-huuhdeltuun 3',4'-dimetoksi-2-propyyli-valerofenonin (1,0 g, 3,6 mmoolia) liuokseen jääetikkahapossa (20 ml) lisättiin 0,2 g 5 % Pd/C. Seosta käsiteltiin 60 psi:n H₂-paineessa Parr-tyyppisellä ravistelijalla 24 tuntia. Reaktion etenemistä tarkkailtiin TLC:n avulla (30 % etyyliasetaatti/heksaani, UV), jonka verran lähtöainetta oli jäljellä 24 tunnin kulu-
 5 luttua. Lisättiin vielä 0,4 g 10 % Pd/C ja seosta käsiteltiin 60 psi:n H₂-paineessa Parr-tyyppisellä ravistelijalla 24 tuntia. Katalyytti erotettiin suodattamalla seliitin läpi ja suodos konsentroitiin keltaisen öljyn saamiseksi. Öljy otettiin talteen veteen, pH säädettiin arvoon 12 käyttäen kyllästettyä natriumkarbonaattiliuosta ja uutettiin metyleenikloridilla. Or-
 10 gaaninen uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin tuotteen 0,51 g (57 %) saamiseksi keltaisena öljynä: ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,91-6,74(m, 3H), 3,95-3,78(m, 1H), 3,89(s, 3H), 3,87(s, 3H), 1,67-0,75(m, 17H).

20 d) 1-ftaali-imido-1-(3',4'-dimetoksifenyyli)-2-propyy-lipentaani

1-(3',4'-dimetoksifenyyli)-2-propyylipentyyliamiinin (0,40 g, 1,60 mmoolia) ja natriumkarbonaatin (0,18 g, 1,72 mmoolia) sekoitettuun liuokseen veden (5
 25 ml) ja asetonitriilin (10 ml) seoksessa lisättiin N-karbetoksiftaali-imidia (0,35 g, 1,60 mmoolia). Saatua liuosta sekoitettiin 2,5 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, asetonitriili haihdutettiin ja saatiin kahden faasin seos. Orgaaninen faasi uutettiin metyleenikloridiin, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja konsentroitiin vakuumissa raakatuotteen 0,6 g saamiseksi öljynä. Raakatuote puhdistettiin liekkikromatografisesti (silikageeli, 25 % etyyliasetaatti/heksaani) tuotteen 0,25 g öljynä, joka jähmettyi muutaman päivän kulut-
 30 tua. Valkoinen kiinteä aine kuivattiin vakuumissa (60°C, <1 mm) puhtaan tuotteen 0,24 g saamiseksi valkoisena kiinteänä aineena: sp. 100-101°C; ¹H NMR

(CDCl₃) δ 7,84-7,59(m, 4H), 7,27-7,02(m, 2H), 6,81-6,68(m, 1H), 5,01(d, J=12 Hz, 1H), 3,89(s, 3H), 3,84(s, 3H), 3,17-2,98(m, 1H), 1,49-0,66(m, 14H). ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168,5, 148,7, 148,4, 133,8, 131,9, 131,8, 123,1, 121,6, 112,0, 110,7, 58,9, 55,9, 55,7, 36,2, 31,9, 31,8, 18,7, 18,1, 14,6, 14,3. Laskettu analyysi C₂₄H₂₉NO₄:lle. Teoreettinen C, 72,87; H, 7,40; N, 3,54. Löydetty C, 72,70; H, 7,40; N, 3,51.

ESIMERKKI 8

10 Tabletteja, joista kukin sisältää 50 mg aktiivista ainetta, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Ainesosat (1000 tablettia varten)

	aktiivinen aine	50,0 g
15	laktoosi	50,7 g
	vehnätärkkelys	7,5 g
	polyetyleeniglykoli 6000	5,0 g
	talkki	5,0 g
	magnesiumstearaatti	1,8 g
20	demineraloitu vesi	täyteen määrään asti

25 Kiinteät aineet pakotetaan aluksi 0,6 mm seulaverkon läpi. Sitten sekoitetaan aktiivinen aine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä keskenään. Toinen puoli tärkkelyksestä suspendoidaan 40 ml:aan vettä ja tämä suspensio lisätään kiehuvaan polyetyleeniglykoliliuokseen 100 ml:ssa vettä. Saatu tahna lisätään hienojakoisiin aineisiin ja seos rakeistetaan, tarvittaessa lisätään vettä. Rakeita 30 kuivataan yön yli 35°C:ssa, pakotetaan 1,2 mm seulaverkon läpi ja puristetaan halkaisijaltaan n. 6 mm tablettien muovaamiseksi, jotka ovat koveria molemmilta sivuilta.

ESIMERKKI 9

35 Tabletteja, joista kukin sisältää 100 mg aktiivista ainetta, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

la:

Ainesosat (1000 tablettia varten)

	aktiivinen aine	100,0 g
	laktoosi	100,0 g
5	vehnätärkkelys	47,0 g
	magnesiumstearaatti	3,0 g

Kaikki kiinteät aineet pakotetaan aluksi 0,6 mm seulaverkon läpi. Sitten sekoitetaan aktiivinen aine, laktoosi, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä keskenään. Toinen puoli tärkkelyksestä suspendoidaan 40 ml:aan vettä ja tämä suspensio lisätään 100 ml:aan kiehuvaan vettä. Saatu tahna lisätään hienojakoisiin aineisiin ja seos rakeistetaan, tarvittaessa lisätään vettä. Rakeita kuivataan yön yli 35°C:ssa, pakotetaan 1,2 mm seulaverkon läpi ja puristetaan halkaisijaltaan n. 6 mm tablettien muovaamiseksi, jotka ovat koveria molemmilta sivuilta.

ESIMERKKI 10

20 Pureskeltavia tabletteja, joista kukin sisältää 75 mg aktiivista ainetta, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Koostumus (1000 tablettia varten)

	aktiivinen aine	75,0 g
25	mannitoli	230,0 g
	laktoosi	150,0 g
	talkki	21,0 g
	glysiini	12,5 g
	steariinihappo	10,0 g
30	sakkariini	1,5 g
	5 % gelatiiniliuos	täyteen määrään asti

Kaikki kiinteät aineet pakotetaan aluksi 0,25 mm seulaverkon läpi. Mannitoli ja laktoosi sekoitetaan, rakeistetaan lisäämällä gelatiiniliuos, pakotetaan 2 mm seulaverkon läpi, kuivataan 50°C:ssa ja pakotetaan jälleen 1,7 mm seulaverkon läpi. Aktiivinen

aine, glysiini ja sakkariini sekoitetaan huolellisesti, lisätään mannitoli, laktoosirakeet, steariinihappo ja talkki ja koko seos sekoitetaan läpikotaisin ja puristetaan halkaisijaltaan n. 10 mm tablettien muovaamiseksi, jotka ovat koveria molemmilta sivuilta ja joissa on murtoura yläsivulla.

ESIMERKKI 11

Tabletteja, joista kukin sisältää 10 mg aktiivista ainetta, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Koostumus (1000 tablettia varten)

	aktiivinen aine	10,0 g
	laktoosi	328,5 g
	maissitärkkelys	17,5 g
15	polyetyleeniglykoli 6000	5,0 g
	talkki	25,0 g
	magnesiumstearaatti	4,0 g
	demineraloitu vesi	täyteen määrään asti

Kiinteät aineet pakotetaan aluksi 0,6 mm seulaverkon läpi. Sitten sekoitetaan aktiivinen aine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä keskenään. Toinen puoli tärkkelyksestä suspendoidaan 65 ml:aan vettä ja tämä suspensio lisätään kiehuvaan polyetyleeniglykoliliuokseen 260 ml:ssa vettä. Saatu tahna lisätään hienojakoisiin aineisiin ja koko seos sekoitetaan ja rakeistetaan, tarvittaessa lisätään vettä. Rakeita kuivataan yön yli 35°C:ssa, pakotetaan 1,2 mm seulaverkon läpi ja puristetaan halkaisijaltaan n. 10 mm tablettien muovaamiseksi, jotka ovat koveria molemmilta sivuilta ja joissa on murtolovi yläsivulla.

ESIMERKKI 12

Kuivatäytettyjä gelatiinikapseleita, joista kukin sisältää 100 mg aktiivista ainetta, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Koostumus (1000 tablettia varten)

	aktiivinen aine	100,0 g
	mikrokiteinen selluloosa	30,0 g
	natriumlayryylisulfaatti	2,0 g
5	magnesiumstearaatti	8,0 g

10 Natriumlayryylisulfaatti seulotaan aktiivi-
 seen aineeseen 0,2 mm seulaverkon läpi ja näitä kahta
 komponenttia sekoitetaan perinpohjaisesti 10 minuutin
 ajan. Sitten lisätään mikrokiteinen selluloosa 0,9 mm
 seulaverkon läpi ja koko seosta sekoitetaan jälleen 10
 minuutin ajan. Lopuksi lisätään magnesiumstearaatti
 0,8 mm seulaverkon läpi ja 3 minuutin lisäsekoituksen
 jälkeen seos annostellaan 140 mg osissa koon 0
 15 (pitkulaisiin) kuivatäytegelatiinikapseleihin.

ESIMERKKI 13

0,2 % ruiske- tai infuusioliuos voidaan valmistaa esim. seuraavalla tavalla:

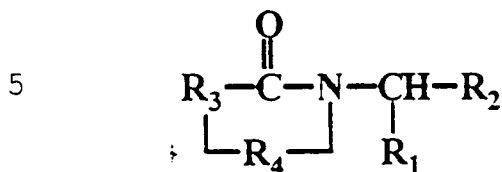
Koostumus

20	aktiivinen aine	5,0 g
	natriumkloridi	22,5 g
	fosfaattipuskuri pH 7,4	300,0 g
	demineraloitu vesi	2500 ml:aan asti

25 Aktiivinen aine liuotetaan 1000 ml:aan vettä
 ja suodatetaan mikrosuodattimen läpi. Lisätään pusku-
 riliuos ja koko seos täydennetään 2500 ml:aan vedellä.
 Yksikköannosmuotojen valmistamiseksi 1,0 tai 2,5 ml:n
 osuudet annostellaan lasiampulleihin (joista kukin si-
 30 sältää vastaavasti 2,0 tai 5,0 mg aktiivista ainetta).

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Kemiallinen rakenne, jonka kaava on:



t u n n e t t u siitä, että

10 R^1 on (i) suora, haaroittunut tai syklinen 1-12 hiiliatomin alkyyli, (ii) fenyyli tai yhdellä tai useammalla substituentilla, joista kukin on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, ami-

15 no, suora tai haaroittunut 1-10 hiiliatomin alkyyli, 1-10 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu fenyyli, (iii) bentsyyli tai yhdellä tai useammalla substituentilla, joista kukin on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, 1-10 hiiliatomin alkyyli, 1-10 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu bentsyyli tai (iv) Y-Ph, jossa Y on suora,

20 ra, haaroittunut 1-12 hiiliatomin syklinen alkyyli ja Ph on fenyyli tai yhdellä tai useammalla substituentilla, joista kukin on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, 1-10 hiiliatomin alkyyli, 1-10 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu fenyyli;

25

30 R^2 on -H, haaroittunut tai haaroittumaton 1-10 hiiliatomin alkyyli, fenyyli, pyridyyli, heterosyklinen rengas, $-\text{CH}_2$ -aryyli tai $-\text{CH}_2$ -heterosyklinen rengas;

R^3 on i) etyleeni, ii) vinyleeni, iii) haaroittunut 3-10 hiiliatomin alkyleeni, iv) haaroittunut 3-10 hii-

liatomin alkenyleeni, v) 4-9 hiiliatomin substituoimaton tai 1-2 substituentilla, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, substituoitu amino, 1-4 hiiliatomin alkyyli, 1-4 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu sykloalkyleeni, vi) 4-9 hiiliatomin substituoimaton tai 1-2 substituentilla, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, substituoitu amino, 1-4 hiiliatomin alkyyli, 1-4 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu sykloalkenyleeni tai vii) substituoimaton tai 1-2 substituentilla, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, substituoitu amino, 1-4 hiiliatomin alkyyli, 1-4 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu o-fenyleeni;

R^4 on $-CX-$ tai $-CH_2-$; ja

X on O tai S.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen kemiallinen rakenne, t u n n e t t u siitä, että R^4 on $-CO-$.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kemiallinen rakenne, t u n n e t t u siitä, että R^1 on 3,4-dimetoksifenyyli.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kemiallinen rakenne, t u n n e t t u siitä, että R^2 on metyyli.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kemiallinen rakenne, t u n n e t t u siitä, että R^2 on etyyli.

6. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kemiallinen rakenne, t u n n e t t u siitä, että R^2 on vety.

7. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kemiallinen rakenne, t u n n e t t u siitä, että R^2 on fenyyli.

8. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kemiallinen

rakenne, t u n n e t t u siitä, että R^2 on metyyli.

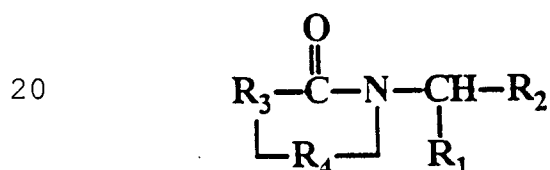
9. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kemiallinen rakenne, t u n n e t t u siitä, että R^2 on 1-propyyli-butaani.

5 10. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kemiallinen rakenne, t u n n e t t u siitä, että R^2 on metoksi-fenyyli.

10 11. Patenttivaatimuksen 2 mukainen kemiallinen rakenne, t u n n e t t u siitä, että R^3 on o-fenyyli.

12. Menetelmä $TNF\alpha$ -tasojen alentamiseksi nisäkkäällä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä antamisen sille.

15 13. Menetelmä $TNF\alpha$ -tasojen alentamiseksi nisäkkäällä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää tehokkaan määrän kaavan



yhdistettä antamisen sille,

25 ja kaavassa

R^1 on (i) suora, haaroittunut tai syklinen 1-12 hiiliatomin alkyyli, (ii) fenyyli tai yhdellä tai useammalla substituentilla, joista kukin on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, suora tai haaroittunut 1-10 hiiliatomin alkyyli, 1-10 hiiliatomin alkoksi tai halo, substituoitu fenyyli, (iii) bentsyyli tai yhdellä tai useammalla substituentilla, joista kukin on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä nitro, syaano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamo-

35

yyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, 1-10 hiiliatomien alkyyli, 1-10 hiiliatomien alkoksi tai halo, substituoitu bentsoyyli tai (iv) Y-Ph, jossa Y on suora, haaroittunut 1-12 hiiliatomien syklinen alkyyli ja
 5 Ph on fenyyli tai yhdellä tai useammalla substituentilla, joista kukin on valittu toisistaan riippumatta ryhmästä nitro, syano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, 1-10 hiiliatomien
 10 alkyyli, 1-10 hiiliatomien alkoksi tai halo, substituoitu fenyyli;

R^2 on -H, haaroittunut tai haaroittumaton 1-10 hiiliatomien alkyyli, fenyyli, pyridyyli, heterosyklinen rengas, $-CH_2$ -aryyli tai $-CH_2$ -heterosyklinen rengas;

15 R^3 on substituimaton tai 1-2 substituentilla, joista kukin on valittu itsenäisesti ryhmästä nitro, syano, trifluorimetyyli, karbetoksi, karbometoksi, karbopropoksi, asetyyli, karbamoyyli, asetoksi, karboksi, hydroksi, amino, substituoitu amino, 1-4 hiiliatomien alkyyli, 1-4 hiiliatomien alkoksi tai halo, substituoitu o-fenyleeni;

R^4 on -CX- tai $-CH_2$ -.

14. Menetelmä TNF α :n aktivoiman retroviruksen kertaantumisen ehkäisemiseksi nisäkkäässä, t u n -
 25 n e t t u siitä, että se käsittää tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä antamisen sil-
 le.

15. Menetelmä TNF α :n aktivoiman retroviruksen kertaantumisen ehkäisemiseksi nisäkkäässä, t u n -
 30 n e t t u siitä, että se käsittää tehokkaan määrän patenttivaatimuksen 2 mukaista yhdistettä antamisen sil-
 le.

16. Farmaseuttinen seos, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista
 35 yhdistettä määrän, joka on tehokas yhtenä tai useana annoksena TNF α :n ehkäisemiseen.

17. Farmaseuttinen seos, t u n n e t t u sii-

;

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron
eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

Chem. Abstracts Vol 122, 255537

- " - Vol 122, 204574

- " - Vol 121, 35327

L. Hely

Allekirjoitus