

**SZUBSZTITUÁLT 1-OXO- ÉS 1,3-DIOXO-IZOINDOLINOK ÉS
ALKALMAZÁSUK A GYULLADÁSOS CITOKINEK SZINTJÉNEK
CSÖKKENTÉSÉRE SZOLGÁLÓ GYÓGYSZERÉSZETI KÉSZÍTMÉNYEK
ÖSSZETÉTELEKBEN ELŐÁLLÍTÁSÁRA**

Az indolin gyűrű 4-es vagy 5-ös helyzetében szubsztituált 1-oxo- és 1,3-dioxo-izoindolinok csökkentik a gyulladásban részt vevő citokinek, például a $\text{TNF}\alpha$ szintjét emlősökben. Egy jellegzetes megvalósulás a 4-(4-amino-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav. A fentiekben leírtak az (I) és (II) általános képletű szubsztituált 1-oxo és 1,3-dioxo-izoindolinokat tartalmazó gyógyszerkészítményekre és azok előállítási eljárására. A képletekben a szubsztituensek jelölése az alábbi:

X^1 és X^2 egyike nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, vagy NH-Z-csoport, és az X^1 és X^2 közül a másik hidrogénatom;

R^1 és R^2 egymástól függetlenek és jelentésük hidroxilcsoport vagy NH-Z-csoport;

R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy halogénatom;

Z jelentése hidrogénatom, arilcsoport, 1-6 szénatomos acilcsoport, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 0, 1 vagy 2;

PR

P02 00499

73.148/SZE

Magyarországi
Szabadalmi Hivatal
H-1051 Budapest, Mátyásföldi út 113.
Tel.: 06-1-272-4000, Fax: 06-1-272-4003

A2

2000

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

**SZUBSZTITUÁLT 1-OXO- ÉS 1,3-DIOXO-IZOINDOLINOK ÉS
ALKALMAZÁSUK A GYULLADÁSOS CITOKINEK SZINTJÉNEK
CSÖKKENTÉSÉRE SZOLGÁLÓ GYÓGYSZERÉSZETI**

~~ÖSSZETÉTELEKBEN~~

A találmány elsőbbséget igényel az 1999. március 18-án benyújtott, 60/124,942 számú Ideiglenes USA Szabadalmi Kérelemtől.

A találmány tárgya

A találmány tárgyát az izoindolin-gyűrű 4-es illetve 5-ös helyzetében szubsztituált 1-oxo- és 1,3-dioxo-izoiindolinok, egy emlősben e vegyületek beadása révén a gyulladásos citokinek, pl. a tumor nekrosis faktor- α csökkentésére, valamint a gyulladásos betegségek, az autoimmun megbetegedések, a daganatok és rákos megbetegedések kezelésére szolgáló módszer, továbbá az ilyen származékokat tartalmazó gyógyszerészeti összetételek képezik.

A találmány háttere

A tumor nekrosis faktor- α (TNF- α) egy olyan citokin, melyet elsősorban a mononukleáris fagociták bocsátanak ki egy sor immunstimuláns hatására. A TNF- α kulcsfontosságú citokin a gyulladás kaszkádfolyamatában, mely más citokinek és más vegyületek termelését és/vagy kibocsátását indítja el. Ha állatoknak vagy embernek beadjuk, gyulladást, lázat, kardiovaszkuláris hatásokat, vérzést, koagulációt illetve olyan fázisválaszokat vált ki, melyek az akut fertőzőes és sokkos állapotokban tapasztaltakhoz hasonlítanak. A TNF- α feleslegben történő vagy szabályozatlan termelése így egy sor rendellenes állapot esetén játszik szerepet, mint pl. a transzplantátum-kilökődéses alloreakció (graft-versus-host disease, GVHD), a demielinizációs betegségek, az alacsony vérnyomás, a hipertrigliceridémia, a diabetes, az osteolysis, a



neoplasia, a leukémia, az osteomyelitis, a pancreatitis, a trombotikus betegség, a gyulladásos bélbetegség, a scleroderma, a reumás arthritis, az osteoarthritis és a vasculitis. Az anti-TNF- α kezelések megerősítik a TNF- α gátlását a reumás arthritis, a gyulladásos bélbetegségek, az endotoxémia és a toxikus sokk szindróma esetén (Tracey *et al.*, *Nature* **330**, 662-664 (1987) és Hinshaw *et al.*, *Circ. Shock* **30**, 279-292 (1990)), a cachexia (Dezube *et al.*, *Lancet*, **335** (8690), 662 (1990)) és a Felnőttkori Légzési Nehézség Szindróma (Adult Respiratory Distress Syndrome, ARDS) esetén, ahol az ARDS-ben szenvedő betegek tüdőaspirátumában 12000 pg/ml TNF- α koncentrációt mértek (Millar *et al.*, *Lancet*, **2**(8665), 712-714 (1989)). A rekombináns TNF- α szisztémás infúziója szintén az ARDS-ben jellegzetesen megfigyelhető tüneteket okoz (Ferrai-Baliviera *et al.*, *Arch. Surg.* **124**(12), 1400-1405 (1989)). A TNF- α valószínűleg szerepet játszik a csontfelszívódásos betegségekben, beleértve az arthritist. Az aktivált leukociták a csontok felszívódását idézik elő, amihez az adatok szerint a TNF- α is hozzájárul (Bertolini *et al.*, *Nature* **319**, 516-518 (1986) és Johnson *et al.*, *Endocrinology* **124** (3), 1424-1427 (1989)). A TNF- α -ról megmutatták, hogy stimulálja a csontfelszívódást és gátolja a csontkeletkezést *in vitro* és *in vivo* az osteoclast-kilakulás és -aktiválás stimulálása révén, melyhez hozzájárul még az oszteoblasztok aktivitásának gátlása. A transzplantátum-kilökődés esetén a szérumbeli megemelkedett TNF- α értékek összefüggésben vannak az akut allogén csontvelő-transzplantációt követő súlyos komplikációkkal (Holler *et al.*, *Blood*, **75**(4), 1011-1016 (1990)).

A TNF- α szabályozza valószínűleg a parazita-fertőzéseket, mint a malária vagy a *Legionella*-fertőzés. Az agyi malária egy halálos hiperakut neurológiai szindróma, melyet a TNF- α vérbeli magas szintje jellemez, és a legsúlyosabb komplikáció, mely a maláriás betegekben előfordul. A szérumban mért TNF- α -értékek közvetlenül korrelálnak az akut maláriás betegekben a betegség súlyosságával és a prognózissal (Grau *et al.*, *N. Eng. J. Med.* **320**(24), 1586-1591 (1989)).



Az angiogenezis, az új vérerek keletkezése és fejlődése jelentős szerepet játszik egy sor fiziológiai eseményben, mind egészséges, mind patológiás esetekben. Az angiogenezis specifikus jelzések hatására indul el és igen komplex folyamat, melyre jellemző a vaszkuláris endotélsejtek beszűrődése a bazális laminán át az angiogenetikus növekedési jelzés(ek) hatására, az endotélsejtek vándorlása a jelzés(ek) forrása felé, majd ezt követő szaporodásuk és a kapilláris cső kialakulása. A vér áramlását az újonnan keletkezett kapillárisban az indítja meg, amikor az endotélsejtek kapcsolatba lépnek és összekapcsolódnak a már meglévő kapillárisokkal.

A makrofágok által kiváltott angiogenezist a TNF- α közvetíti. Leibovich *et al.*, (*Nature*, **329**, 630-632 (1987)) azt mutatja meg, hogy a TNF- α *in vivo* kapilláris erek kialakulását váltja ki a patkány corneában és a kifejlődő csirke embriózsák-membránban igen alacsony koncentrációban, ami arra utal, hogy a TNF- α egy lehetséges kiváltója az angiogenezisnek a gyulladás, sebgyógyulás és tumornövekedési folyamatokban. A TNF- α termelése kapcsolatban van az olyan rákos állapotokkal, mint a tumor feloszlás szindróma, a hólyagrák kiújulás és különösen az indukált tumorok (Ching *et al.*, *Brit. J. Cancer*, (1955) **72**, 339-343 és Koch, *Progress in Medicinal Chemistry*, **22**, 166-242 (1985)).

A természetesen fennálló egyensúly az endogén stimulátorok és az angiogenezis inhibitorai között olyan jellegű, hogy az inhibitorok dominálnak (Rastinejad *et al.*, 1989, *Cell*, 56:345-355). Azokban a ritka esetekben, amikor normál fiziológiai körülmények között neovaszkularizáció történik, mint a sebgyógyulás, a szervregenerálódás, az embrionális fejlődés és a női szaporodási folyamatok, az angiogenezis szigorúan ellenőrzött, és mind térben, mind időben körülhatárolt folyamat. A patológiás angiogenezis körülményei között, mint például a szilárd tumorok növekedése, ez a szabályozó ellenőrzés hibásan működik.

A szabályozatlan angiogenezis patológiássá válik és számos neopláziás és nem-neopláziás betegség kifejlődését tartja fenn. Egy sor súlyos betegséget abnormális neovaszkularizáció jellemez, többek között a szilárd



tumorok növekedését és a metasztázisokat, az arthritist, néhány szembetegséget és a psoriasist. Lásd pl. Moses *et al.*, 1991, *Biotech.* 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*, Klein és Weinhouse szerkesztésében, Academic Press, New York, pp. 175-203; Patz, 1982, *Am. J. Ophthalmol.* 94:715-743; és Folkman *et al.*, 1983, *Science* 221:719-725. Egy sor patológiás állapot esetén az angiogenezis folyamata hozzájárul a betegségi állapothoz. Például jelentős adatmennyiség gyűlt össze, mely arra utal, hogy a szilárd tumorok növekedése függ az angiogenezistől (Folkman and Klagsbrun, 1987, *Science* 235:442-447).

A cornea, a szemlencse és a trabeculáris hálózat érmentessége kritikus a látás, valamint a szem fiziológiája szempontjából. Lásd pl. a Waltman *et al.*, 1978, *Am. J. Ophthalm.* 85:704-710 és Gartner *et al.*, 1978, *Surv. Ophthalm.* 22:291-312 alatti áttekintéseket. Jelenleg ezen betegségek kezelése, különösen ha a neovaszkularizáció már megtörtént, nem megfelelő és a folyamat gyakran eredményez vakságot.

Egy angiogenezist gátló anyag fontos terápiás szerepet játszhat a háttérben lévő betegségi állapotok patológiás előrehaladásának korlátozásában, valamint e betegségek etiológiájának tanulmányozásában. Például a tumorok neovaszkularizációját gátló anyagok fontos szerepet játszhatnak a metasztázisos tumornövekedés gátlásában.

Az angiogenezis folyamatait, a vaszkuláris endotélsejtek szaporodását, vándorlását és invázióját részben polipeptid növekedési faktorok szabályozzák. A sejtenyészetben végzett kísérletek arra utalnak, hogy a megfelelő növekedési faktorokat tartalmazó tápoldatban tenyésztett endotélsejtek arra ösztönözhetők, hogy kiváltsanak néhány vagy az összes angiogenetikus választ. Számos endotélsejt-növekedést elősegítő polipeptidet azonosítottak. Ilyenek például a savas és a bázikus fibroblaszt növekedési faktor, az α - és β -transzformáló növekedési faktor, a vérlemezkéből származó endotélsejt növekedési faktor, a granulocita kolónia-stimuláló faktor, az interleukin-8, a hepatocita növekedési faktor, a proliferin, a vaszkuláris



endotélisejt növekedési faktor és a placentából származó növekedési faktor. Lásd pl. Folkman *et al.*, 1995, *N. Engl. J. Med* , 333:1757-1763 alatti áttekintését.

Sokfajta vegyületet alkalmaztak már az angiogenezis gátlására. Taylor *et al.*, protamint alkalmaznak az angiogenezis gátlására, lásd Taylor *et al.*, *Nature* 297:307 (1982). A protamin toxicitása azonban behatárolja gyógyszerként való gyakorlati alkalmazását. Folkman *et al.* heparin és szteroidok alkalmazását írja le az angiogenezis szabályzására. Lásd Folkman *et al.*, *Science* 221:719 (1983) és az 5,001,116 valamint a 4,994,443 számú USA Szabadalmakat. A szteroidok, mint a tetrahidrokortizol, melyek nem rendelkeznek glükó- és mineralokortikoid hatással, alkalmasak angiogenezis inhibitoroként. Az interferon β szintén az allogén lépsejtek által kiváltott angiogenezis hatékony inhibitora. Lásd Sidky *et al.*, *Cancer Research* 47:5155-5161 (1987). A humán rekombináns interferon- α -t hatékonyan alkalmaztak a légzőszervi hemangiomas, egy angiogenezis által okozott betegség gyógyítására. Lásd White *et al.*, *New Engl. J. Med.* 320:1197-1200 (1989).

Az angiogenezis gátlására alkalmazott anyagok közé tartoznak az aszkorbinsav étere, és hasonló vegyületek. Lásd Japán Kokai Tokkyo Koho No. 58-131978. A szulfatált poliszacharid, DS 4152 szintén gátolja az angiogenezist. . Lásd Japán Kokai Tokkyo Koho No. 63-119500. Egy gomba által termelt anyag, a fumagillin szintén hatékony az angiogenezis gátlásában *in vitro*. A vegyület toxikus *in vivo*, de egy szintetikus származékát, az AGM 12470-et alkalmazták a II kollagén típusú arthritis kezelésére. A fumagillint és az O-szubsztituált fumagillin-származékokat megtaláljuk a 0325199A2 és a 0357061A1 számú EPO bejelentésekben.

Az 5,874,081 számú USA Szabadalomban Parish monoklonális antitesteket használ az angiogenezis gátlására. A WO92/12717 számú Bejelentésben Brem *et al.* néhány tetraciklint, nevezetesen a Minocycline-t, a Chlortetracycline-t, a Demeclocycline-t és a Lymecycline-t említi az angiogenezis alkalmas inhibitoraiként. A *Cancer Research* 51, 672-675 alatt (1991. jan.15.) Brem *et al.*, azt közlik, hogy a Minocycline olyan mértékben



gátolja az angiogenezist, mely összemérhető a heparin és a kortizon kombinációs terápiájában kapott eredménnyel.

A test valamennyi különböző sejtje átalakítható rossz- vagy jóindulatú tumorsejtté. A tumorok kialakulásának leggyakoribb helye a tüdő, melyet a vastag- és végbél, a mell, a prosztata, a hólyag, a hasnyálmirigy majd a petefészek követ gyakoriságban. A további elterjedt ráktípusok közé tartoznak a leukémia, a központi idegrendszer rákos daganatai, beleértve az agydaganatokat, a melanóma, a limfóma, az eritroleukémia, a méhrák, valamint a fej- és nyakrák.

A rákos daganatokat napjainkban háromféle terápia egyikével vagy azok kombinációjával gyógyítják, ezek a műtéti eltávolítás, a sugárterápia és a kemoterápia. A műtét során a beteg szövet nagy részét eltávolítják. Miközben a sebészeti eltávolítás sokszor hatékony az egy bizonyos helyre lokalizálható tumorok, például a mell, a vastagbél vagy a bőr daganatai esetén, nem alkalmazható más területeken, például a gerincben található daganat esetében, illetve a szétszóródott daganatos állapotok, mint pl. a leukémia esetében. A kemoterápia során a sejtszaporodás vagy a sejtek metabolizmusa sérül. Leggyakrabban a leukémia, valamint a mell-, tüdő- és hererák kezelésében alkalmazzák.

A rák kezelésére jelenleg használatos kemoterápiás szereknek öt fő osztályát különböztetjük meg: természetes anyagok és származékaik; antraciklinek; alkilezőszerek; szaporodást gátló (antimetabolitoknak is nevezett) szerek; és hormonális anyagok.

A kemoterápiás szereket gyakran említik antineopláziás szereknek is. Az alkilezőszerek valószínűleg a guanin és esetleg más DNS-bázisok alkilezésével és közöttük keresztkötések kialakításával hatnak, mivel befagyasztják a sejtszaporodást. A tipikus alkilezőszerek közé tartoznak például a nitrogénmustár, az etilénimin-vegyületek, az alkil-szulfátok, a cisz-platina és különböző nitrózureák. E vegyületek hátránya, hogy nemcsak a rákos sejteket támadják meg, hanem más, természetesen osztódó sejteket is, mint a csontvelő, a bőr, a gyomor-bél nyálkahártya sejtjeit és a magzati sejteket. Az



antimetabolitok jellegzetesen reverzibilis vagy irreverzibilis enzim-inhibitorok, vagy olyan vegyületek, melyek valami más módon befolyásolják a nukleinsavak replikációját, transzlációját vagy transzkripcióját.

Számos olyan szintetikus nukleozidot találtak, melyek rákellenes hatással bírnak. Egy jól ismert, erősen rákellenes tulajdonságú nukleozid-származék az 5-fluoruracil. Az 5-fluoruracilt klinikailag alkalmazzák a rosszindulatú daganatok, mint pl. a karcinómák, a szarkómák, a bőrrák, az emésztőszervi daganatok és a mellrák esetében. Az 5-fluoruracil azonban súlyos mellékhatásokat okoz, mint pl. émelygés, hajhullás, hasmenés, szájnnyálkahártya-gyulladás, leukocitás trombocitopénia, anorexia, pigmentáció és ödéma. Rákellenes hatású 5-fluoruracil-származékok szerepelnek a 4,336,381 számú USA Szabadalomban, valamint az 50-50383, 50-50384, 50-64281, 51-146482 és 53-84981 számú japán bejelentésekben. A 4,000,137 számú USA Szabadalom azt írja le, hogy az inozin, az adenozin vagy a citidin peroxidátos oxidációs terméke metanollal vagy etanollal hatással van a limfocitás leukémiára.

A citozin-arabinozid (Cytarabin-ként, araC-ként vagy Cytosar-ként is szerepelhet) a dezoxi-citidin nukleozid analógja, melyet először 1950-ben szintetizáltak, és 1963-ban vezettek be a klinikai gyógyításba. Jelenleg is fontos gyógyszer az akut mieloid leukémia gyógyításában. Szintén aktív az akut limfocitás leukémia ellen, és kisebb mértékben hasznos a krónikus mielocitás leukémia és a non-Hodgkin limfóma esetében. Az araC elsődleges hatása a sejtmagban a DNS-szintézis gátlása (Handsuhmacher, R. és Cheng, Y., „Purine and Pyrimidine Antimetabolites”, Cancer Medicine, XV-1 fejezet, 3. kiadás, J. Holland, *et al.* szerkesztésében, Lea and Febigol kiadó). Az 5-azacitidin egy citidin analóg, melyet elsősorban az akut mielocitás leukémia és a myelodysplasia-szindróma kezelésére alkalmaznak.

A 2-fluoradenozin-5'-foszfát (Fludara, vagy FaraA), az egyik leghatékonyabb szer a krónikus limfocitás leukémia kezelésében. A vegyület a DNS-szintézis gátlása révén hat. A sejtek FaraA-val történő kezelése során a sejtek összegyűlnek a G1/S fázisok határán és az S fázisban, ezáltal ez egy S-



fázisra specifikus szer. Az aktív metabolit, F-araATP beépítése visszafogja a DNS-lánc hosszabbodását. Az F-araA szintén hatékony inhibitora a ribonukleotid redukciónak is, mely a dATP keletkezéséért felelős kulcsenzim. A 2-klór-dezoxiadenozin hasznos a kisméretű B-sejtes neoplazmáknál, mint a krónikus limfocitás leukémia, a non-Hodgkin-limfóma és a csillósejtes leukémia. Az aktivitási spektruma hasonló a Fludara-hoz. A vegyület gátolja a DNS-szintézist a növekvő sejtekben és gátolja a DNS kijavítását a nyugvó sejtekben.

Habár számos kemoterápiás szert azonosítottak és jelenleg is alkalmaznak a rák kezelésében, új szerekre van szükség, melyek hatásosak, és ugyanakkor alacsony toxicitást mutatnak az egészséges sejtekkel szemben.

A $\text{TNF}\alpha$ szerepet játszik az asztmában és más krónikus gyulladásos tüdőbetegségekben. A szilikátrészecskék lerakódása szilikózist okoz, egy olyan progresszív légzési működési zavaron alapuló betegséget, melyet fibrotikus reakció okoz. A $\text{TNF}\alpha$ elleni antitestekkel végzett előkezelés majdnem teljesen gátolja a szilikát által kiváltott tüdőfibrozist egerekben (Pignet *et al.*, *Nature*, **344**, 245-247 (1990)). A $\text{TNF}\alpha$ termelés magas szintje (a szérumban és az izolált makrofágokban) mutatható ki a szilikát és azbeszt által okozott fibrózis állatmodelljeiben (Bissonnette *et al.*, *Inflammation* **13**(3), 329-339 (1989)). A tüdőszarkoidózisos betegektől származó alveoláris makrofágokról szintén azt találták, hogy nagy mennyiségben bocsátanak ki $\text{TNF}\alpha$ -t, a normál donoroktól származó makrofágokkal szemben (Baughman *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* **115**(1), 36-42 (1990)).

A $\text{TNF}\alpha$ szintén szerepet játszik a reperfúziót követő gyulladásos válaszban, melyet reperfúziós sérülésnek nevezünk, és a fő oka a véráramlás megszűnését követő szöveti pusztulásnak (Vedder *et al.*, *PNAS* **87**, 2643-2646 (1990)). A szöveti sérülés magában foglalja a sebészeti sérülést és a gyulladást, a szívatültetést követő problémákat, a szisztémás gyulladásos válasz szindrómát és a többszörös szervi működési zavar szindrómát. A $\text{TNF}\alpha$ megváltoztatja az endotélsejtek tulajdonságait és különböző pro-koaguláns hatással rendelkezik, mint például a szöveti faktor pro-koaguláns aktivitása



fokozódásának előidézése és az antikoaguláns C fehérjét tartalmazó útvonal gátlása, valamint a thrombomodulin kifejeződésének leszabályzása (Sherry *et al.*, *J. Cell Biol.* **107**, 1269-1277 (1988)). A $\text{TNF}\alpha$ a gyulladást megelőzően is rendelkezik aktivitással, mely a korai termelésével együtt (a gyulladásos történés kezdeti szakaszában) azt sugallja, hogy a $\text{TNF}\alpha$ a szöveti sérülés valószínű közvetítője számos fontos zavar, többek között a myocardialis infarktus, a stroke és a keringési sokk esetében. Különös jelentőségű lehet az adhézións molekulák (mint az intercelluláris adhézións molekula, ICAM, vagy az endotél leukocita adhézións molekula, ELAM) $\text{TNF}\alpha$ által kiváltott expresszója endotélsejteken (Munro *et al.*, *Am. J. Path.* **135**(1), 121-132 (1989)).

A $\text{TNF}\alpha$ blokkolása anti- $\text{TNF}\alpha$ monoklonális antitestekkel jó hatásúnak bizonyult a reumás arthritis esetében (Elliot *et al.*, *Int. J. Pharmac.* 1995 **17**(2), 141-145). A magas $\text{TNF}\alpha$ szint kapcsolatos a Crohn-betegséggel (von Dulleman *et al.*, *Gastroenterology*, 1995, **109**(1), 129-135) és klinikai javulás is elérhető az anti- $\text{TNF}\alpha$ antitestekkel végzett kezeléssel.

Moeller az 5,231,024 számú USA Szabadalomban olyan hibridóma sejtvonalakat ír le, melyek igen specifikus monoklonális antitesteket (mAb) termelnek a humán tumor nekrozis faktor (TNF) ellen. Rubin a 4,870,163 számú USA Szabadalomban olyan hibridómákról ír, melyek specifikus monoklonális antitesteket termelnek a humán tumor nekrozis faktor ellen. Barbanti az 5,436,154 számú USA Szabadalomban azt javasolja, hogy a $\text{TNF}\alpha$ és esetleg a $\text{TNF}\beta$ elleni antitestek terápiásan hatásosak lehetnek olyan betegségi állapotokban, ahol ezek a polipeptidek patogén hatással bírnak. Ahhoz, hogy az antitestek terápiásan hatékonyak lehessenek, a $\text{TNF}\alpha$ elleni antitesteknek képesnek kell lenniük a $\text{TNF}\alpha$ toxikus hatásainak semlegesítésére *in vivo*. Poliklonális antitesteket egyszerűen lehet nyerni hiperimmunizált állatok szérumából. Ezek a poliklonális antitestek azonban nem optimálisak az *in vivo* alkalmazás céljára, mivel keverékként olyan antitesteket is tartalmaznak, melyek nem semlegesítik a $\text{TNF}\alpha$ -t, valamint az ugyanazon epitóppal szemben különböző affinitást mutató antitestek keverékei, és nehezen standardizálhatók a tételenkénti eltérések miatt.



Ezen felül ismeretes az is, hogy a $\text{TNF}\alpha$ hatékony aktiválója a retrovírus replikációnak is, többek között aktiválja a HIV-1-et (Duh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **86**, 5974-5978 1989); Poll *et al.*, *Proc. Natl. 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)). Az AIDS a T-limfociták humán immunhiányos vírussal (HIV) történő fertőződéséből származik. A HIV legalább három típusát vagy törzsét azonosítottak, azaz a HIV-1, HIV-2 és HIV-3 törzseket. A HIV fertőzés következményeként a T-sejtek által közvetített immunitás sérül és a fertőzött egyének súlyos opportunist fertőzést (olyan mikroorganizmusok által okozott betegséget, melyek az egészséges szervezetben nem, az immunhiányos szervezetben azonban fertőzést okoznak) és/vagy szokatlan neoplazmás eltéréseket mutatnak. A HIV behatolása a T-limfocitába megkívánja a T-limfocita aktiválását. Más vírusok, mint a HIV-1 vagy HIV-2 a T-sejtek aktiválása után fertőzik meg a T-limfocitákat és a vírusfehérje kifejeződése és/vagy replikációja a T-sejt aktiválás révén következhet be vagy maradhat fenn. Ha egy aktivált T-limfocita megfertőződött HIV vírussal, a T-limfocitának továbbra is aktivált állapotban kell maradnia, hogy lehetővé tegye a HIV gén kifejeződését és/vagy a HIV replikációját. A citokinek, specifikusan a $\text{TNF}\alpha$ úgy vesz részt az aktivált T-sejt által közvetített HIV fehérjekifejeződés és/vagy vírusreplikáció folyamatában, hogy fenntartja a T-limfocita aktivált állapotát. Ennek megfelelően, a citokin, nevezetesen a $\text{TNF}\alpha$ aktivitásába történő beavatkozás, pl. a citokin termelés megelőzése vagy gátlása révén egy HIV-fertőzött egyénben elősegíti a HIV-fertőzés által aktivált T-limfociták csökkentését.

A monociták, a makrofágok és hasonló sejtek, mint a Kupffer- és gliasejtek szintén szerepet játszanak a HIV-fertőzés fenntartásában. Ezek a sejtek, mint a T-sejtek, a vírusreplikáció célpontjai és a vírusreplikáció szintje a sejtek aktiválási állapotától függ (Rosenberg *et al.*, *The Immunopathogenesis of HIV Infection*, *Advances in Immunology*, **57** (1989)). A citokinek, pl. a $\text{TNF}\alpha$ aktiválják a HIV-replikációt monocitákban és/vagy makrofágokban (Poli *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **87**, 782-784 (1990)), ezáltal a citokin termelés vagy

aktivitás megakadályozása illetve gátlása elősegíti a HIV előrehaladását a T-sejtekben. További vizsgálatok is megszokott faktorként azonosították a $\text{TNF}\alpha$ -t a HIV *in vitro* aktiválásában és felderítették a hatásmechanizmust, egy sejtmagbéli szabályzó fehérjén keresztül (Osborn, *et al.*, PNAS **86**, 2336-2340). Ez a bizonyíték arra utal, hogy a $\text{TNF}\alpha$ szintézisének csökkentése vírusellenes hatással bír a HIV fertőzés esetén, a transzkripció és ezáltal a vírustermelés csökkentése révén.

A látens HIV vírus replikációja T-sejt- és makrofág-sejtvonalakban kiváltható $\text{TNF}\alpha$ -val (Folks *et al.*, PNAS, **86**, 2365-2368 (1989)). A vírust indukáló aktivitás molekuláris mechanizmusára utal a $\text{TNF}\alpha$ azon képessége, hogy aktivál egy génszabályzó fehérjét ($\text{NF}\kappa\text{B}$), mely a sejtek citoplazmájában található, és amely elősegíti a HIV replikációt azáltal, hogy hozzákötődik egy vírusbéli szabályzó génszekvenciához (LTR) (Osborn *et al.*, PNAS **86**, 2336-2340 (1989)). A $\text{TNF}\alpha$ AIDS-szel kapcsolatos cachexiában betöltött szerepére utal a betegektől származó perifériás monocitákban tapasztalt spontán $\text{TNF}\alpha$ termelés magas szintje (Wright *et al.*, *J. Immunol.* **141**(1), 99-104 (1988)). A $\text{TNF}\alpha$ befolyásolja a microsporidiosis (ami a HIV betegekben a krónikus hasmenés okozója) és a szájban keletkező aftás fekélyeket a HIV betegekben. A $\text{TNF}\alpha$ különböző szerepeket tölt be a vírusfertőzésekben, többek között a cytomegalovírus (CMV), az influenzavírus, az adenovírus és a herpes víruscsalád tagjai által okozott fertőzésekben, a fentiekben említett okok miatt. Néhány vírus, mint a Sendai vírus vagy az influenza serkenti a $\text{TNF}\alpha$ termelést.

A κB sejtmagbéli faktor ($\text{NF}\kappa\text{B}$) egy pleiotróp transzkripciós aktivátor (Lenardo, *et al.*, *Cell* 1989, 58, 227-29). A ($\text{NF}\kappa\text{B}$) transzkripciós aktivátorként számos betegségben és gyulladásos állapotban szerepel, és feltételezések szerint szabályozza a citokinek, többek között a $\text{TNF}\alpha$ szintjét, valamint aktiválja a HIV transzkripciót is (Dbaibo, *et al.*, *J. Biol. Chem.* 1993, 17762-66; Duh *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 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.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 171, 35-47; és Staal *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990, 87, 9943-47). Így az NF κ B kötődés gátlása szabályozhatja a citokin gének transzkripcióját és e moduláció és más mechanizmusok útján alkalmas lehet egy sor betegségi állapot gátlásában. Az itt leírt vegyületek gátolhatják az NF κ B hatását a sejtmagban és ezáltal hasznosak lehetnek egy sor betegség kezelésében, melyek közé tartozik a reumás arthritis, a reumás spondylitis, az osteoarthritis, más arthritises állapotok, a szeptikus sokk, a szepszis, az endotoxikus sokk, a graft-versus-host betegség, a sorvadás, a Crohn-betegség, a fekélyes vastagbélgyulladás, a sclerosis multiplex, a szisztémás lupus erythematosus, az ENL a leprában, HIV, AIDS és az opportunista fertőzések az AIDS-ben. A TNF α és az NF κ B koncentrációját egy reciprok feedback kör szabályozza. Amint a fentiekben megjegyeztük, a találmány szerinti vegyületek befolyásolják mind a TNF α , mind az NF κ B szintjét. Természetesen a szintek aktivitási szinteket, valamint koncentrációkat is jelentenek, illetve abszolút szinteket.

Sok sejtbeli funkciót a ciklikus adenzin-3',5'-monofoszfát (cAMP) szintje közvetít. Az ilyen sejtbeli funkciók hozzájárulhatnak a gyulladásos állapotok és betegségek, mint az asztma, a gyulladás és más állapotok kialakulásához (Lowe and Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Megmutatták, hogy a cAMP megemelkedése a gyulladásban szereplő leukocitákban gátolja azok aktiválását és gyulladást közvetítő anyagok, mint pl. a TNF α és az NF κ B azt követő kibocsátását. A cAMP megemelkedett szintje a légutak simaizmainak elernyedését is okozza. A foszfodiészterázok szabályozzák a cAMP szintjét hidrolízis révén, a foszfodiészterázok inhibitorai pedig emelik a cAMP szintet.

A csökkenő TNF α és/vagy növekvő cAMP szint ezáltal értékes terápiás stratégiát nyújt sok gyulladásos, fertőző, immunológiai vagy rosszindulatú daganatos betegség esetében. Ezek közé tartozik többek között a szeptikus sokk, a szepszis, az endotoxikus sokk, a hemodinamikus sokk és szepszis



szindróma, az ischaemiát követő reperfúziós sérülés, a malária, a mycobakteriális fertőzés, a meningitis, a psoriasis, a szívszélhűdés, a fibrotikus betegség, a cachexia, a transzplantátum kilökődés, a rák, az autoimmun betegségek, az opportunisztikus fertőzések az AIDS-ben, a reumás arthritis, a reumás spondylitis, az osteoarthritis, más arthritises állapotok, a Crohn-betegség, a fekélyes vastagbélgyulladás, a sclerosis multiplex, a szisztémás lupus erythematosus, az ENL a leprában, a radioaktív sugárfertőzés és az alveoláris sérülés. A $\text{TNF}\alpha$ hatásainak elnyomására irányuló korábbi erőfeszítések a szteroidok, mint a dexamethasone és prednisolone alkalmazásától a poliklonális és monoklonális antitestek alkalmazásáig terjednek (Beutler *et al.*, *Science* **234**, 470-474 (1985); WO 92/11383).

A találmány részletes leírása

A találmány azon a felfedezésen alapul, hogy a nem-polipeptid vegyületek bizonyos osztályai, melyeket a következőkben részletesen jellemzünk, csökkentik a $\text{TNF}\alpha$ és növelik a cAMP szintjét, gátolják az angiogenezist, a tumorok növekedését és a gyulladásban szereplő citokineket. A találmány tárgyát ennek megfelelően az izoindolin-gyűrű 4-es és 5-ös helyzetében szubsztituált 1-oxo-izoindolinok és 1,3-dioxo-izoindolinok, egy emlősnek az ilyen származékok beadásával a tumor nekrozis faktor α és más, gyulladásban szereplő citokinek szintjének csökkentésére szolgáló módszer, valamint az ilyen származékokat tartalmazó gyógyszerészeti összetételek képezik. A csökkenő $\text{TNF}\alpha$ szintek és/vagy növekvő cAMP szintek és/vagy gátolt angiogenezis *in vivo*, *in vitro* és folyékony közegekben szintén értékes terápiás stratégiákat képviselnek.

Közelebbről a találmány tárgyát képezi

(a) egy (I) általános képletű 1,3-dioxo-izoindolin

ahol a csillaggal jelzett szénatom kiralitáscentrumot képez (amikor n értéke nem 0 és R^1 nem azonos R^2 -vel); X^1 és X^2 egyike amino-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, vagy NH-Z-csoport, és az X^1 és X^2 közül a másik hidrogénatom; R^1 és R^2 egymástól függetlenek és jelentésük hidroxilcsoport



vagy NH-Z-csoport; R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy haloalkil-csoport; Z jelentése hidrogénatom, arilcsoport, 1-6 szénatomos alkilcsoport, formil- vagy 1-6 szénatomos acilcsoport; és n értéke 0, 1 vagy 2; feltéve, hogy ha X^1 jelentése aminocsoport és n értéke 1 vagy 2, akkor R^1 és R^2 nem mindegyike hidroxilcsoport;

(b) az (I) képletű vegyület sói;

(c) egy (II) általános képletű 1-oxo-izoidolin

ahol a csillaggal jelölt szénatom kiralitáscentrumot képez amikor n értéke nem 0 és R^1 nem azonos R^2 -vel; X^1 és X^2 egyike amino-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, vagy NH-Z-csoport, és az X^1 és X^2 közül a másik hidrogénatom; R^1 és R^2 egymástól függetlenek és jelentésük hidroxilcsoport vagy NH-Z-csoport; R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidrogénatom; Z jelentése hidrogénatom, arilcsoport, 1-6 szénatomos alkil- vagy acilcsoport; és n értéke 0, 1 vagy 2;

(d) a (II) képletű vegyület sói.

Amennyiben másképpen nem definiáljuk, az „alkil” kifejezés egyértékű, elágazó vagy egyenes láncú, 1-6 szénatomos szénhidrogént jelöl. Ilyen alkilcsoportok például a metil-, az etil-, a propil-, az izopropil-, a butil-, az izobutil-, a szek-butil- és a terc-butilcsoport. Az „alkoxi” kifejezés jelentése olyan alkilcsoport, mely a molekula további részéhez egy éteres oxigénatomon keresztül kapcsolódik. Ilyen alkoxics csoportok például a metoxi-, az etoxi-, a propoxi-, az izopropoxi-, a butoxi-, az izobutoxi-, a szek-butoxi- és a terc-butoxi-csoport. A halogénatom jelentése bróm-, klór-, fluor- és jódatom.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek sói közé tartoznak azon szubsztituált 1-oxo-izoidolinok és 1,3-dioxo-izoidolinok karbonsav-sói és savaddíciós sói, melyek protonálódásra alkalmas nitrogénatomot tartalmaznak.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületeket képzett szakemberek felügyelete alatt a $TNF\alpha$ és más, gyulladásban szereplő citokinek, mint az IL-1, az IL-6 és az IL-12 nemkívánatos hatásainak gátlására, és/vagy a nemkívánt angiogenezis és tumornövekedés kezelésére alkalmazzák. A vegyületeket egy kezelésre szoruló emlősnek beadhatjuk szájon át, végbélen



át vagy parenterálisan, önmagukban vagy más kombinációban más terápiás szerekkel, mint az antibiotikumok, a szteroidok, a kemoterápiás szerek, stb., a rák, a reumás arthritis, a gyulladásos bélbetegség, az izomsorvadás, a Crohn-betegség, stb. kezelésében.

A találmány szerinti vegyületek alkalmazhatók topikálisan is a feleslegben termelődő $\text{TNF}\alpha$ termelés vagy a gyulladás által közvetített vagy azáltal súlyosbított betegségi állapotok megelőzésére vagy kezelésére, mint a vírusfertőzések, például a herpeszvírusok által okozott fertőzés, a vírusos kötőhártyagyulladás, a psoriasis, az atópiás dermatitis, stb.

A vegyületek alkalmazhatók az állatgyógyászatban is az embertől eltérő emlősök kezelésében, ha a $\text{TNF}\alpha$ -termelés megelőzésére vagy gátlására van szükség. A $\text{TNF}\alpha$ által közvetített betegségek, melyek kezelésre vagy megelőzésre szorulhatnak az állatokban, többek között a fentiekben felsoroltak, de különösen a vírusfertőzések. Ilyenek például a macska immunhiányosságot okozó vírus, a lovakban a fertőző vérszegénység vírusa, a kecskék arthritis vírusa, a visna vírus és a maedi vírus, valamint más lentivírusok.

Az (I) általános képletű vegyületeket könnyen előállíthatjuk többféle úton is. Egy megvalósulásban glutaminsavat, glutamint, izoglutamint, aszparaginsavat, aszparagint vagy izoaszparagint szubsztituált ftálsavanhidriddel, például az 1,3-dioxo-izobenzofuránnal reagáltatunk, mely a 4-es vagy 5-ös helyzetben további szubsztituenst tartalmaz, az 1. ábrán látható reakció szerint,

ahol a csillaggal jelzett szénatom kiralitáscentrumot képez amikor n értéke nem 0 és R^1 nem azonos R^2 -vel; X^1 és X^2 egyike amino-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, vagy NH-Z-csoport, és az X^1 és X^2 közül a másik hidrogénatom; R^1 és R^2 egymástól függetlenek és jelentésük hidroxilcsoport vagy NH-Z-csoport; R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidrogénatom; Z jelentése hidrogénatom, arilcsoport, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és n értéke 0, 1 vagy 2; feltéve, hogy ha X^1 jelentése aminocsoport és n értéke 1 vagy 2, akkor R^1 és R^2 mindegyike



hidroxilcsoporttól különböző. Az anhidrid helyett szubsztituált N-karboxi-ftálimideket is alkalmazhatunk (lásd az 1. Példában).

Egy második megvalósulásban a 2. ábrán látható reakcióval állítjuk elő az (I) általános képletű vegyületeket.

A (II) általános képletű vegyületeket könnyen előállíthatjuk számos úton. Egy első megvalósulásban glutaminsavat, glutamint, izoglutamint, aszparaginsavat, aszparagint vagy izoaszparagint reagáltatunk egy tetra-szubsztituált fenillel a 3. ábra reakciója szerint,

ahol a csillaggal jelzett szénatom kiralitáscentrumot képez amikor n értéke nem 0 és R^1 nem egyenlő R^2 -vel; X^2 jelentése amino-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, vagy NH-Z-csoport, X^3 jelentése halogénatom; R^1 és R^2 egymástól függetlenek és jelentésük hidroxilcsoport vagy NH-Z-csoport; R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkil- vagy acilcsoport, halogénatom vagy hidrogénatom; Z jelentése hidrogénatom, arilcsoport, vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport; és n értéke 0, 1 vagy 2; feltéve, hogy ha X^1 jelentése aminocsoport és n értéke 1 vagy 2, akkor R^1 és R^2 nem mindegyike hidroxilcsoport.

Egy második megvalósulásban a (II) általános képletű vegyületet úgy állítjuk elő, hogy glutaminsavat, glutamint, izoglutamint, aszparaginsavat, aszparagint vagy izoaszparagint reagáltatunk egy 3-as vagy 4-es helyzetben szubsztituált ftálsav-dialdehiddel a 4. ábra reakciója szerint,

ahol a csillaggal jelzett szénatom kiralitáscentrumot képez amikor n értéke nem 0 és R^1 nem azonos R^2 -vel; X^1 és X^2 egyike amino-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, vagy NH-Z-csoport, és az X^1 és X^2 közül a másik jelentése hidrogénatom; R^1 és R^2 egymástól függetlenek és jelentésük hidroxilcsoport vagy NH-Z-csoport; R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidrogénatom; Z jelentése hidrogénatom, arilcsoport, vagy 1-6 szénatomos alkil- vagy acilcsoport; és n értéke 0, 1 vagy 2; feltéve, hogy ha X^1 jelentése aminocsoport és n értéke 1 vagy 2, akkor R^1 és R^2 mindegyike hidroxilcsoporttól különböző.



Az (I) általános képletű vegyületekben az a szénatom, melyhez az R^3 szubsztituens kapcsolódik kiralitáscentrumot képez, amikor n értéke nem 0 és R^1 nem azonos R^2 -vel, ezáltal optikai izomerek jöhetnek létre. Mind az ezen izomerek keverékei, mind az elválasztott egyes izomerek maguk, valamint a diasztereomerek, ha egy második kiralitáscentrum is található a molekulában, mint például egy 4-6 szénatomos elágazó láncú alkil szubsztituens esetén, a találmány védelmi körébe tartoznak. A racemátok felhasználhatók önmagukban vagy szétválaszthatók az egyes izomerekre mechanikusan, például kromatográfiával, királis abszorbens alkalmazásával. Más utat választva, az egyes izomerek előállíthatók szteroszelektíven, vagy a keverékből elválaszthatók kémiai egy királis savval vagy bázissal történő sóképzés segítségével, mint amilyen például a 10-kámforszulfonsav, a kámforsav, az α -brómkámforsav, a metoxiecetsav, a borkősav, a diacetil-borkősav, az almasav, a pirrolidon-5-karbonsav, és hasonló. Ezt követően a rezolvált bázisok egyikét vagy mindkettőt a felszabadítjuk. Ezt az eljárást tetszés szerint megismételhetjük, hogy az egyik izomert vagy mindkettőt lényegében a másiktól mentesen, azaz 95%-nál nagyobb tisztaságban kapjuk meg.

A találmány tárgyát képezik ezen kívül azon (I) általános képletű vegyületek nem-toxikus savaddíciós sói, melyek egy protonálódásra alkalmas csoportot, pl. aminocsoportot tartalmaznak. Az ilyen sók közé tartoznak a szerves és szervetlen savakból, többek között a sósavból, a hidrogén-bromidból, a foszforsavból, a kénsavból, a metánszulfonsavból, az ecetsavból, a borkősavból, a tejsavból, a borostyánkősavból, a citromsavból, az almasavból, a maleinsavból, a szorbinsavból, az akonitsavból, a szalicilsavból, a ftálsavból, az embonsavból, az enantsavból és hasonló savakból származó savaddíciós sók.

A találmányban szereplő vegyületek jellegzetes példái a következők: 2-(n -X-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(n -X-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(n -X-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(n -X-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(n -X-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-



3-karbamoil-propánsav; 3-(n-X-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(n-X-1-oxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(n-X-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(n-X-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(n-X-1-oxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(n-X-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; és 3-(n-X-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav, ahol n értéke 3 vagy 4, és X jelentése nitro-, amino-, N-metilamino-, metil-, etil-, propil-, izopropil- vagy butilcsoport.

A specifikus példák közé tartoznak a következők: 2-(3-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-adipinsav; 2-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; és 3-(4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-amino-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-amino-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-amino-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-amino-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-amino-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-amino-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-amino-1-oxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-amino-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-amino-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-



karbamoil-butánsav; 2-(3-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-amino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-adipinsav; 2-(4-amino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-amino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-amino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-amino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-amino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-glutársav; 2-(4-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-glutársav; 2-(3N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-glutársav; 2-(3N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-adipinsav; 2-(4N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4N-metilamino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-glutársav; 2-(4N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4N-metilamino-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-



(3-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-adipinsav; 2-(4-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-metil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(4-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-metil-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-etil-1-oxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-etil-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-etil-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-etil-1-oxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-etil-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-etil-1-oxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-adipinsav; 2-(4-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-etil-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-etil-1-oxo-izoindolin-2-il)-glutársav; 2-(4-etil-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-etil-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav;



2-(4-etil-1-oxo-izindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-etil-1-oxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-etil-1-oxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-adipinsav; 2-(4-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-propil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-glutársav; 2-(4-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-propil-1-oxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-izopropil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-izopropil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-izopropil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-izopropil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-izopropil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-izopropil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-izopropil-1-oxo-izindolin-2-il)-glutársav; 2-(3-izopropil-1-oxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-izopropil-1-oxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-izopropil-1-oxo-izindolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-izopropil-1-oxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-izopropil-1-oxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-izopropil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-adipinsav; 2-(4-izopropil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-izopropil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-izopropil-1,3-



dioxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-izopropil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-izopropil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-izopropil-1-oxo-izoidolin-2-il)-glutársav; 2-(4-izopropil-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-izopropil-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-izopropil-1-oxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-izopropil-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-izopropil-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-glutársav; 2-(3-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(3-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-glutársav; 2-(3-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(3-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(3-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(3-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(3-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-adipinsav; 2-(4-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 3-(4-butil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; 2-(4-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-glutársav; 2-(4-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 4-(4-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav; 2-(4-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav; 2-(4-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav; és 3-(4-butil-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav.

Ezek a vegyületek alkalmazhatók a rákgyógyításban, immunmoduláló gyógyszerekben, angiogenezis inhibitoroként, valamint más, a fentiekben felsorolt alkalmazásokban. A szájon át bevehető dózisformák közé tartoznak a tabletták, a kapszulák, a drázsék, és hasonló alakú, sajtolt gyógyszerészeti formák, melyek 1 és 100 mg közötti mennyiségű gyógyszert tartalmaznak dózisegységenként. Parenterálisan 20 és 100 mg/ml töménységű izotóniás oldatokat alkalmazhatunk izomba, szívburokba, vénába és artériába adva. A

végbélben keresztül történő alkalmazás végbélkúpokkal történik, melyeket szokásos hordozókból, mint pl. a kakaóvaj alakítunk ki.

A gyógyszerészeti összetételek ennek megfelelően egy vagy több (I) és (II) általános képletű vegyületet, és legalább egy gyógyszerészetileg elfogadható hordozót, töltőanyagot vagy kötőanyagot tartalmaznak. Az ilyen összetételek előállításánál a hatóanyagot rendszerint összekeverjük vagy hígítjuk egy kötőanyaggal, vagy egy olyan hordozóba töltjük, mely kapszula vagy zacskó alakban van. Amikor a kötőanyag hígítóként szolgál, lehet szilárd, félszilárd vagy folyékony anyag, mely vivőanyagként, hordozóként vagy közegként szolgál a hatóanyag számára. Ennek megfelelően az összetételek lehetnek tabletták, pirulák, porok, elixírek, szuszpenziók, emulziók, oldatok, szirupok, lágy és kemény zselatin kapszulák, végbélkúpok, steril injekciós oldatok és steril porok. Az alkalmas kötőanyagok közé tartoznak a laktóz, a dextróz, a szacharóz, a szorbitol, a mannitol, a keményítő, az akáciagumi, a kalcium-szilikát, a mikrokristályos cellulóz, a polivinil-pirrolidon, a cellulóz, a víz, a szirup, és a metil-cellulóz, a formulák továbbá tartalmazhatnak kenőanyagokat, mint a talkum, a magnézium-sztearát és az ásványi olaj, nedvesítőszereket, emulgeálószerket és szuszpendálószerket, tartósítószerket, mint a metil- és propil-hidroxibenzoátok, édesítőszereket és ízesítőszereket.

Az összetételeket előnyösen dóziségségekben formulázzuk, ami azt jelenti, hogy fizikailag elkülönülő egységeket hozunk létre, melyek egységnyi dózisként szolgálnak, vagy egy egységes dózis előre meghatározott részeként, melyeket egy egyszeres vagy többszörös adagolási menetrendnek megfelelően adunk be a humán alanyoknak és más emlősöknek. Ennek során minden egység a hatóanyag egy előre meghatározott mennyiségét tartalmazza, melyet úgy számítunk ki, hogy a kíván terápiás hatást váltsa ki, a megfelelő gyógyszerészeti töltőanyaggal együtt. Az összetételeket úgy formulázhatjuk, hogy azonnali, tartós vagy késleltetett módon bocsássák ki a hatóanyagot, miután a tudomány e területén szokásosan ismeretes módszerekkel beadjuk a betegnek.

A $\text{TNF}\alpha$ kimutatására szolgáló enzimkött immunoszorbens assay-t (ELISA) hagyományos módon hajtjuk végre. Normál donoroktól PBMC-t izolálunk Ficoll-Hypaque sűrűségcentrifugálással. A sejteket RPMI-ben tenyésztjük, melyet 10% AB+ szérummal, 2 mM L-glutaminnal, 100 IU/ml penicillinnel és 100 mg/ml streptomycinnel egészítünk ki. A gyógyszereket dimetil-szulfoxidban (Sigma Chemical) oldjuk fel, majd tovább hígítjuk kiegészített RPMI-vel. A végső dimetil-szulfoxid koncentráció a vegyület jelenlétében vagy távollétében a PBMC szuszpenziókban 0,25 tömeg%. A vegyületeket féllogaritmikus hígításokban vizsgáljuk, 50 mg/ml-rel kezdve. A vegyületeket hozzáadjuk a PBMC sejtekhez (10^6 sejt/ml) 96-lyukú lapokon, egy órával az LPS hozzáadása előtt. A PBMC sejteket (10^6 sejt/ml) a vizsgálandó vegyület jelenlétében vagy távollétében 1 mg/ml LPS-sel stimuláljuk, mely *Salmonella minnesota*-ból származik (List Biological Labs, Campbell, CA). A sejteket 37°C -on inkubáljuk 18-20 órán keresztül. A felülúszókat összegyűjtjük, és azonnal megvizsgáljuk a $\text{TNF}\alpha$ -tartalmukat, illetve -70°C -on tartjuk (nem tovább, mint 4 napig) a vizsgálat időpontjáig. A $\text{TNF}\alpha$ koncentrációt a felülúszóban humán $\text{TNF}\alpha$ ELISA kittel (ENDOGEN, Boston, Ma) vizsgáljuk, a gyártó előírásainak megfelelően.

A következő példák a találmány természetének további ismertetését célozzák, de semmiféle módon nem korlátozzák a találmány védelmi körét, melyeket a kizárólag a Szabadalmi Igénypontokban határozzunk meg.

1. PÉLDA

1-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsav

Glutaminsav (10 mmól) és nátrium-karbonát (10,5 mmól) kevert vizes (50 ml) oldatához hozzáadunk etil-4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-karboxilátot (10 mmól). A keletkező elegyet 3 órán át keverjük. Az elegyet leszűrjük. A szűrletet pH 1-re savanyítjuk 4 N sósavval, így az 1-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-1,3-dikarbonsavat kapjuk.

2. PÉLDA

1-(4-metil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsav

Glutaminsav (10 mmól) és 4-metil-ftálsavanhidrid (10,5 mmól) keverékét ecetsavban (20 ml) refluxáljuk. A lehűlt reakcióelegyet vákuumban betöményítjük. A reakcióelegyet felkeverjük etil-acetátban és a keletkező zagyot leszűrjük, így a kívánt terméket kapjuk. A zagy szűrése helyett oszlopkromatográfiával is tisztíthatjuk a kívánt terméket.

3. PÉLDA

4-(4-nitro-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav

Izoglutamin (20 mmól) és 3-nitro-ftálsavanhidrid (20 mmól) keverékét ecetsavban refluxáljuk. A lehűlt reakcióelegyet betöményítjük és a maradékot kromatográfiával tisztítjuk, így a kívánt terméket, 4-(4-nitro-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsavat kapjuk.

4. PÉLDA

2-(4-metil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav

Glutamin (10 mmól) és 4-metil-izobenzofurán-1,3-dion (10 mmól) keverékét 15 ml ecetsavban refluxáljuk. A lehűlt reakcióelegyet betöményítjük és a maradékot kromatográfiával tisztítjuk, így a kívánt terméket, 2-(4-metil-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsavat kapjuk.

5. PÉLDA

2-(4-nitro-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-butánsav

Aszparagin (10 mmól) és 3-nitro-ftálsavanhidrid (10 mmól) keverékét 15 ml ecetsavban refluxáljuk. A lehűlt reakcióelegyet betöményítjük, és a

maradékot tisztítjuk, így a kívánt terméket, 2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-butánsavat kapjuk.

6. PÉLDA

2-(4-amino-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav

2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav (7,5 mmól) és 10%Pd/C (200 mg) elegyét 20 ml dimetilformamidban 60 psi-n hidrogénezzük egy Parr-rázókészülékben, így a kívánt terméket, 2-(4-amino-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsavat kapjuk.

7. PÉLDA

2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav

Glutamin (10 mmól) és 3-nitro-ftálsavanhidrid (10 mmól) keverékét 15 ml ecetsavban refluxáljuk. A lehűlt reakcióelegyet betöményítjük és a maradékot kromatográfiával tisztítjuk, így a kívánt terméket, 2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsavat kapjuk.

8. PÉLDA

2-(4-amino-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav

2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav (5 mmól) és 10%Pd/C (250 mg) elegyét dimetilformamidban 60 psi-n hidrogénezzük egy Parr-rázókészülékben, így a kívánt terméket, 2-(4-amino-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsavat kapjuk.

9. PÉLDA

2-(4-nitro-1-oxo-izindolin-2-il)-glutársav

Glutaminsav (10 mmól) és nátrium-karbonát (10,5 mmól) kevert vizes (50 ml) oldatához hozzáadunk 4-nitro-ftálsavanhidridet (10 mmól). A keletkező elegyet 3 órán át keverjük. Az elegyet leszűrjük. A szűrletet pH 1-re savanyítjuk 4 N sósavval, így a 2-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-glutársavat kapjuk.

10. PÉLDA

2-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav

Glutamin (10 mmól) és 4-nitro-ftálsavanhidrid (10 mmól) keverékét 15 ml ecetsavban refluxáljuk. A lehűlt reakcióelegyet betöményítjük és a maradékot kromatográfiával tisztítjuk, így a kívánt terméket, 2-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsavat kapjuk.

11. PÉLDA

2-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav

Aszparaginsav (10 mmól) és 4-nitro-ftálsavanhidrid (10 mmól) keverékét ecetsavban (20 ml) refluxáljuk. A lehűlt reakcióelegyet vákuumban betöményítjük. A reakcióelegyet felkeverjük etil-acetátban és a keletkező zagyot leszűrjük, így a kívánt terméket kapjuk. A zagy szűrése helyett szimulált mozgóágyas kromatográfiával is tisztíthatjuk a kívánt terméket.

12. PÉLDA

3-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav

Izoaszparagin (10 mmól) és 3-nitro-ftálsavanhidrid (10 mmól) keverékét 15 ml ecetsavban refluxáljuk. A lehűlt reakcióelegyet betöményítjük és a maradékot tisztítjuk, így a kívánt terméket, 3-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsavat kapjuk.



13. PÉLDA

1-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsav-dibenzilészter

Metil-3-nitro-2-(brómmetil)-benzoát (2,5 g, 9,12 mmól), L-glutaminsav-dibenzilészter-p-toluolszulfonát (3,0 g, 9,12 mmól) és trietilamin (2,0 g, 20,0 mmól) THF-os (50 ml) oldatát 16 órán keresztül refluxáljuk. Az elegyet metilén-kloriddal (150 ml) hígítjuk, majd mossuk vízzel (2 x 40 ml) és telített sóoldattal (40 ml), megszáritjuk, és olajjá töményítjük. Az olajat kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, hexán:etoxiecetsav 7:3), így 1-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsav-dibenzilésztert kapunk (2,65 g, 59%). ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,39 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 8,16 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 7,69 (t, $J=7,9$ Hz, 1H), 7,30 (m, 10 H), 5,29 (s, 2H), 5,29-5,13 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,98 (d, $J=19,1$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J=19,2$ Hz, 1H), 2,54-2,39 (m, 4H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 171,79; 169,92; 166,72; 143,47; 137,25; 135,49; 135,04; 134,99; 130,17; 129,67; 128,62; 128,52; 128,29; 128,25; 128,23; 127,04; 67,49; 66,58; 53,70; 48,35; 30,87; 24,79.

14. PÉLDA

1-(4-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsav

1-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsav-dibenzilészter (2,6 g, 5,3 mmól), 10% Pd/C (0,26 g) és metanol (50 ml) elegyét 50 psi nyomáson hidrogénezzük 6 órán keresztül. Az elegyet celiten átszűrjük és a celit párnát metanollal (50 ml) mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítjük, így 1-(4-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsavat (1,2 g, 81%) kapunk; op. 183-185°C; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,17 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 6,79 (d, $J=7,8$ Hz, 1H), 5,50 (széles, 2H), 4,82-4,77 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 2,31-1,98 (m, 4H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 173,46; 172,28; 168,98; 143,58; 132,21; 128,73; 125,65; 116,24; 110,34; 52,83; 45,19; 30,32; 24,42;

Számított elemanalízis $C_{13}H_{14}N_2O_5$ képletre: C 56,11; H 5,07; N 10,07. Mért összetétel: C 55,95; H 5,37; N 9,73.

15. PÉLDA

1-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsav

3-nitro-ftálsavanhidrid (1,5 g, 7,77 mmól) és L-glutaminsav (1,2 g, 7,77 mmól) DMF-os (15 ml) oldatát 85°C-on melegítjük 6 órán át. Az elegyet vákuumban betöményítjük és a maradékot kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél, $CH_2Cl_2:CH_3OH$ 95:5), így 1-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsavat (1,51 g, 60%) kapunk. ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 8,32 (d, $J=7,9$ Hz, 1H), 8,21 (d, $J=7,3$ Hz, 1H), 8,10 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 4,88-4,82 (dd, $J=3,0$ és 10,0 Hz, 1 H), 2,35-2,20 (m, 4H).

16. PÉLDA

1-(4-amino-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsav

1-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsav (1,4 g, 4,34 mmól), és 10% Pd/C (0,14 g) metanolos (50 ml) elegyét 50 psi nyomáson hidrogénezzük 2 órán keresztül. Az elegyet celiten átszűrjük és a celit párnát metanollal (40 ml) mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítjük, a maradékot etil-acetát (25 ml) és hexán (20 ml) keverékével felszuszpendáljuk, így 1-(4-amino-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsavat (1,02 g, 81%) kapunk; op. 198-200°C; ^1H NMR ($DMSO-d_6$) δ 7,46 (t, $J=7,6$ Hz, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 6,49 (s, 2H), 4,72-4,68 (m, 1H), 2,38-2,20 (m, 4H); ^{13}C NMR ($DMSO-d_6$) δ 173,60; 170,60; 168,90; 167,64; 146,64; 135,33; 132,03; 121,56; 110,89; 108,68; 50,56; 30,39; 23,76; Számított elemanalízis $C_{13}H_{12}N_2O_6$ képletre: C 53,43; H 4,14; N 9,59. Mért összetétel: C 53,37; H 4,41; N 9,43.

17. PÉLDA



2-(4-nitro-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav (40761-10)

3-nitro-ftálsavanhidrid (1,5 g, 7,8 mmól) és L-glutamin (1,14 g, 7,8 mmól) DMF-os (15 ml) oldatát 85-90°C-on melegítjük 4 órán át. Az elegyet vákuumban betöményítjük és a maradékot vízzel (30 ml) felszuszpendáljuk. A keletkező sűrű szuszpenziót leszűrjük és a szilárd anyagot vízzel (10 ml) mossuk, majd megszárítjuk (60°C, <1 Hgmm), így 2-(4-nitro-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsavat (1,82 g, 73%) kapunk. op. 182-184°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8,33 (d, $J=7,7$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J=7,0$ Hz, 1H), 8,11 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,82-4,77 (dd, $J=4,6$ és 9,8 Hz, 1 H), 2,36-2,11 (m, 4H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 173,21; 170,03; 165,43; 162,75; 144,45; 136,70; 132,98; 128,83; 127,25; 122,52; 51,87; 31,31; 23,87; Számított elemanalízis $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_7$ képletre: C 48,60; H 3,45; N 13,08. Mért összetétel: C 48,52; H 3,28; N 13,05.

18. PÉLDA

2-(4-amino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav (40761-18)

2-(4-nitro-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav (1,75 g, 5,45 mmól) és 10% Pd/C (0,2 g) metanolos (52 ml) elegyét 50 psi nyomáson hidrogénezzük 2 órán keresztül. Az elegyet celiten átszűrjük és a celit párnát metanollal (30 ml) mossuk. A szűrletet vákuumban betöményítjük, a maradékot etil-acetáttal (20 ml) felszuszpendáljuk 30 percen át. A keletkező sűrű szuszpenziót leszűrjük és a szilárd anyagot etil-acetáttal (10 ml) mossuk és megszárítjuk (60°C, <1 Hgmm), így 2-(4-amino-1,3-dioxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsavat (1.39 g, 88%) kapunk sárga szilárd anyag formájában. op. 165-167°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13,08 (széles, 1H), 7,46 (t, $J=7,8$ Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,02-6,97 (dd, $J=4,1$ és 5,5 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,51 (s, 2H), 4,68-4,62 (dd, $J=4,5$ és 10,5 Hz, 1 H), 2,50-1,99 (m, 4H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 173,07; 170,75; 168,88; 167,63; 146,66; 135,36; 132,03; 121,58;



110,87; 108,63; 50,74; 31,34; 24,03; Számított elemanalízis $C_{13}H_{13}N_3O_5$ képletre: C 53,60; H 4,50; N 14,43. Mért összetétel: C 53,71; H 4,40; N 14,31.

19. PÉLDA

50 mg 1-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsavat tartalmazó tablettákat állítunk elő az alábbiak szerint:

Összetevők(1 000 tablettához)

1-(4-nitro-1,3-dioxo-izoindolin-2-il)	
-propán-1,3-dikarbonsav.....	50,0 g
laktóz.....	50,7 g
búzakeményítő.....	7,5 g
polietilén-glikol 6000.....	5,0 g
talkum.....	5,0 g
magnézium-sztearát.....	1,8 g
ioncserélt víz.....	q.s.

A szilárd összetevőket először átréseljük egy 0,6 mm nyílásméretű szitán. A hatóanyagot, a laktózt, a talkumot, a magnézium-sztearátot és a keményítő felét ezután összekeverjük. A keményítő másik felét felfuszpendáljuk 40 ml vízben és ezt a szuszpenziót hozzáadjuk a polietilén-glikol 100 ml vízben adott, forrásban lévő oldatához. A keletkező pasztát hozzáadjuk a por alakú alkotókhöz és a keveréket granuláljuk, ha szükséges víz hozzáadásával. A granulátumot éjszakán át 35°C-on megszáritjuk, átréseljük egy 1,2 mm nyílásméretű szitán és kb. 6 mm átmérőjű tablettákká sajtoljuk, melyek mindkét oldalukon konkávak.

20. PÉLDA



100 mg 2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsavat tartalmazó, száraz töltetű zselatin kapszulákat állítunk elő az alábbiak szerint:

Összetevők(1 000 kapszulához)

2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)	
-4-karbamoil-butánsav.....	100,0 g
mikrokristályos cellulóz.....	30,0 g
nátrium-lauril-szulfát.....	2,0 g
magnézium-sztearát.....	8,0 g

A nátrium-lauril-szulfátot egy 0,2 mm nyílásméretű szitán keresztül hozzáadjuk a 2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsavhoz és a két komponenst 10 percen át alaposan összekeverjük. Ezután hozzáadjuk a mikrokristályos cellulózt egy 0,9 mm nyílásméretű szitán keresztül, és az egész keveréket újból alaposan összekeverjük 10 percen keresztül. Végül a magnézium-sztearátot adjuk hozzá egy 0,8 mm nyílásméretű szitán keresztül, majd további 3 percig történő keverés után a keveréket 140 mg-os adagokra osztjuk, melyeket 0-s méretű, hosszúkás, száraz töltetű zselatin kapszulákba töltünk.

21. PÉLDA

0,2%-os injekciós oldatot állíthatunk elő például az alábbiak szerint:

2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)	
-4-karbamoil-butánsav.....	5,0 g
nátrium-klorid.....	22,5 g
foszfát puffer pH 7,4.....	300,0 g
ionmentes vízzel kiegészítve.....	2500,0 ml-re

2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsavat feloldunk 1000 ml vízben és egy mikrofilteren átszűrjük. Hozzáadjuk a pufferoldatot és az egészet kiegészítjük 2500 ml-re. A dózisegységek előállításához 1,0 és 2,5

ml-es adagokat üvegampullákba töltünk (melyek mindegyike 2,0 illetve 5,0 mg imidet tartalmaz).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Egy (I) általános képletű 1,3-dioxo-izoidolin, ahol
a csillaggal jelzett szénatom kiralitáscentrumot képez amikor n értéke
nem 0 és R^1 nem azonos R^2 -vel;
 X^1 és X^2 egyike nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, vagy NH-Z-csoport, és az
 X^1 és X^2 közül a másik hidrogénatom;
 R^1 és R^2 egymástól függetlenek és jelentésük hidroxilcsoport vagy NH-
Z-csoport;
 R^3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport vagy
halogénatom;
Z jelentése hidrogénatom, arilcsoport, 1-6 szénatomos acilcsoport, vagy
1-6 szénatomos alkilcsoport;
 n értéke 0, 1 vagy 2;
feltéve, hogy ha X^1 vagy X^2 egyikének jelentése nitrocsoport és n értéke
1 vagy 2, akkor R^1 és R^2 mindegyike hidroxilcsoporttól különböző; és
e vegyületek sói.
2. Az 1. Igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 jelentése hidroxilcsoport;
 R^2 jelentése aminocsoport; R^3 jelentése hidrogénatom; és n értéke 1
vagy 2.
3. Az 1. Igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 jelentése aminocsoport;
 R^2 jelentése hidroxilcsoport; R^3 jelentése hidrogénatom; és n értéke 1
vagy 2.
4. Az 1. Igénypont szerinti vegyület, mely az 1-(4-nitro-1,3-dioxo-
izoidolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsav.
5. Az 1. Igénypont szerinti vegyület, mely az 1-(4-metil-1,3-dioxo-
izoidolin-2-il)-propán-1,3-dikarbonsav.

6. Az 1. Igénypont szerinti vegyület, mely a 4-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav.
7. Az 1. Igénypont szerinti vegyület, mely a 2-(4-metil-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav.
8. Az 1. Igénypont szerinti vegyület, mely a 2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-butánsav.
9. Az 1. Igénypont szerinti vegyület, mely a 2-(4-amino-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav.
10. Az 1. Igénypont szerinti vegyület, mely a 2-(4-nitro-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav.
11. Az 1. Igénypont szerinti vegyület, mely a 2-(4-amino-1,3-dioxo-izindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav.
12. Eljárás egy emlősben a gyulladásban részt vevő citokinek nemkívánatos szintjének csökkentésére, melynek során az említett emlősnek egy 1. Igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adjuk be.
13. Gyógyszerészeti összetétel, mely az 1. Igénypont szerinti vegyület olyan mennyiségét tartalmazza egy hordozóval kombinációban, mely egyszeres vagy többszörös adagolási menetrend szerint történő beadás esetén képes egy emlősben a gyulladásban részt vevő citokinek szintjét csökkenteni.
14. Egy (II) általános képletű 1-oxo-izindolin, ahol

a csillaggal jelölt szénatom kiralitáscentrumot képez amikor n értéke nem 0 és R^1 nem azonos R^2 -vel;

X^1 és X^2 egyike amino-, nitro-, 1-6 szénatomos alkil-, vagy NH-Z-csoport, és az X^1 és X^2 közül a másik hidrogénatom;

R^1 és R^2 egymástól függetlenek és jelentésük hidroxilcsoport vagy NH-Z-csoport;

R^3 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom vagy hidrogénatom;

Z jelentése hidrogénatom, arilcsoport, 1-6 szénatomos acilcsoport vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

n értéke 0, 1 vagy 2;

feltéve, hogy ha X^1 vagy X^2 egyikének jelentése amino- vagy nitrocsoport, X^1 vagy X^2 egyikének jelentése hidrogénatom és n értéke 1 vagy 2, akkor R^1 és R^2 közül nem mindkettő hidroxilcsoport; és e vegyületek sói.

15. A 14. Igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 jelentése hidroxilcsoport; R^2 jelentése aminocsoport; R^3 jelentése hidrogénatom; és n értéke 1 vagy 2.

16. A 14. Igénypont szerinti vegyület, ahol R^1 jelentése aminocsoport; R^2 jelentése hidroxilcsoport; R^3 jelentése hidrogénatom; és n értéke 1 vagy 2.

17. A 14. Igénypont szerinti vegyület, amely a 2-(4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-glutársav.

18. A 14. Igénypont szerinti vegyület, amely a 2-(4-nitro-1-oxo-izoindolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav.



19. A 14. Igénypont szerinti vegyület, amely a 4-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-4-karbamoil-butánsav.

20. A 14. Igénypont szerinti vegyület, amelyben az 1-oxo-izoidolin a 2-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-borostyánkősav.

21. A 14. Igénypont szerinti vegyület, amely a 2-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav.

22. A 14. Igénypont szerinti vegyület, amely a 3-(4-nitro-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav.

23. A 14. Igénypont szerinti vegyület, amely a 3-(4-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav.

24. A 14. Igénypont szerinti vegyület, amely a 3-(3-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-3-karbamoil-propánsav.

25. A 14. Igénypont szerinti vegyület, amely a 2-(4-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-glutársav.

26. A 14. Igénypont szerinti vegyület, amely a 2-(3-amino-1-oxo-izoidolin-2-il)-glutársav.

27. Eljárás egy emlősben a gyulladásban részt vevő citokinek nemkívánatos szintjének csökkentésére, melynek során az említett emlősnek egy 14. Igénypont szerinti vegyület hatásos mennyiségét adjuk be.

28. Gyógyszerészeti összetétel, mely az 14. Igénypont szerinti vegyület olyan mennyiségét tartalmazza egy hordozóval kombinációban,

mely egyszeres vagy többszörös adagolási menetrend szerint történő beadás esetén képes egy emlősben a gyulladásban részt vevő citokinek szintjét csökkenteni.

29. Eljárás a $\text{TNF}\alpha$ gátlására, melynek során egy olyan 1. Igénypont szerinti vegyületet adunk be, ahol X^1 és X^2 egyike aminocsoport.

30. Eljárás az 1. Igénypont szerinti vegyület immunmoduláló szerként való felhasználására, ahol X^1 és X^2 egyike aminocsoport.

31. Eljárás az 1. Igénypont szerinti vegyület immunmoduláló szerként való felhasználására.

32. Eljárás az 1. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a nemkívánatos angiogenezis gátlására.

33. Eljárás a 14. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a nemkívánatos angiogenezis gátlására.

34. Eljárás az 1. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a nemkívánatos angiogenezis gátlására, ahol X^1 és X^2 egyike aminocsoport.

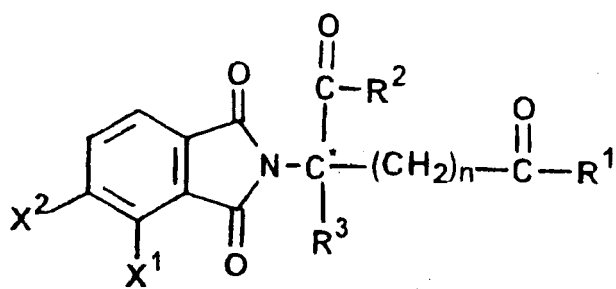
35. Eljárás a 14. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a nemkívánatos angiogenezis gátlására, ahol X^1 és X^2 egyike aminocsoport.

36. Eljárás az 1. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a rák kezelésére.

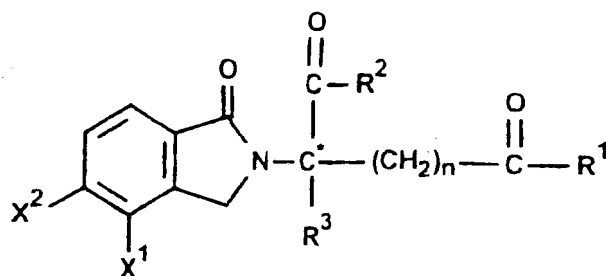
37. Eljárás a 14. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a rák kezelésére.
38. Eljárás az 1. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a rák kezelésére, ahol X^1 és X^2 egyike aminocsoport.
39. Eljárás a 14. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a rák kezelésére, ahol X^1 és X^2 egyike aminocsoport.
40. Eljárás az 1. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a $TNF\alpha$ gátlására egy emlősben, ahol X^1 és X^2 egyike alkilcsoport.
41. Eljárás az 1. Igénypont szerinti vegyület immunmoduláló szerként való felhasználására, ahol X^1 és X^2 egyike alkilcsoport.
42. Eljárás az 1. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a nemkívánatos angiogenezis gátlására, ahol X^1 és X^2 egyike alkilcsoport.
43. Eljárás a 14. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a nemkívánatos angiogenezis gátlására, ahol X^1 és X^2 egyike alkilcsoport.
44. Eljárás az 1. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a rák kezelésére, ahol X^1 és X^2 egyike alkilcsoport.
45. Eljárás a 14. Igénypont szerinti vegyület felhasználásával a rák kezelésére, ahol X^1 és X^2 egyike alkilcsoport.
46. Az 1. Igénypont szerinti vegyület, mely lényegében királisan tiszta (R)-izomer, lényegében királisan tiszta (S)-izomer, vagy a kettő keveréke.

47. A 14. Igénypont szerinti vegyület, mely lényegében királisan tiszta (R)-izomer, lényegében királisan tiszta (S)-izomer, vagy a kettő keveréke.

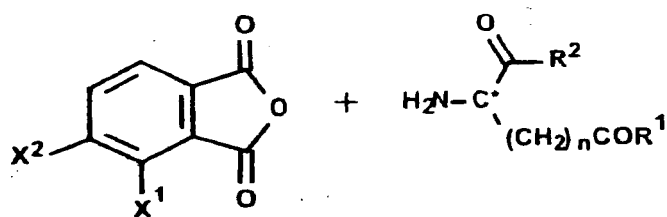
ifj. Szentpéteri Ádám
szabadalmi ügyvivő
az S.B.G. & K. Szabadalmi Ügyvivői Iroda
tagja
H-1062 Budapest, Andrássy út 113.
Telefon: 461-1000 Fax: 461-1099



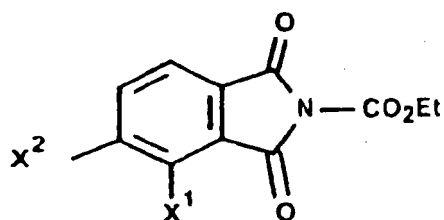
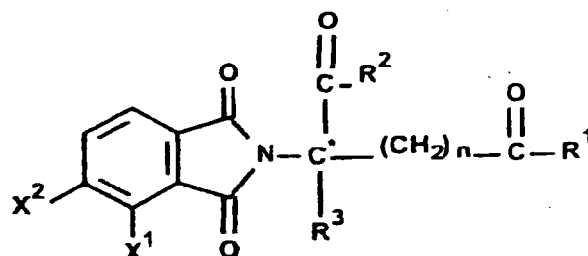
(I)



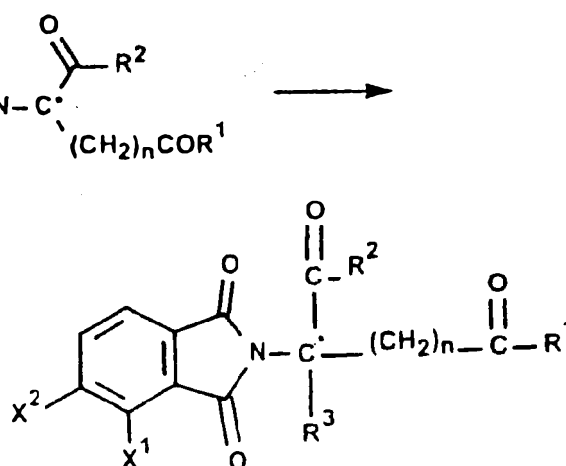
(II)



1. ábra



2. ábra



KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

