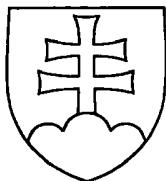


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

738-2000

(22) Dátum podania: 17.11.1998

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/976 140, 09/042 274

(32) Dátum priority: 18.11.1997, 13.03.1998

(33) Krajina priority: US, US

(40) Dátum zverejnenia: 11.12.2000

(86) Číslo PCT: PCT/US98/24453, 17.11.1998

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.7 :

C 07D 401/04
A 61K 31/445

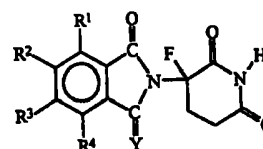
(71) Prihlasovateľ: Celgene Corporation, Warren, NJ, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Muller George W., Bridgewater, NJ, US;
Stirling David I., Branchburg, NJ, US;
Chen Roger Shen-Chu, Edison, NJ, US;
Man Hon-Wah, Neshanic Station, NJ, US;

(74) Zástupca: Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Substituované 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie**

(57) Anotácia:
Substituované 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny všeobecného vzorca (I). Napríklad 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny a 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny znižujú hladiny zápalových cytokínov ako napríklad TNF α u cicavcov. Typickým uskutočnením je 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín. Vynález sa týka aj farmaceutických prostriedkov s ich obsahom.



(I)

Substituované 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny, farmaceutický prostriedok s ich obsahom a ich použitie

Oblasť techniky

Vynález sa týka substituovaných 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolínov, farmaceutického prostriedku s ich obsahom a ich použitia na zníženie hladín TNF α .

Táto prihláška je pokračovaním prihlášky číslo 08/976140 podanej 18. novembra 1997, ktorej zistenia sú v tomto dokumente včlenené ako odkaz.

Doterajší stav techniky

Faktor nekrotizujúci tumory α , alebo TNF α , je cytokín, ktorý je uvoľňovaný primárne monojadrovými fagocytmi ako odozva na mnohé imunostimulátory. Je to kľúčový prozápalový cytokín pri zápalovej kaskáde spôsobujúcej tvorbu a/alebo uvoľnenie ďalších cytokínov a činidiel. Pri podávaní zvieratám alebo ľuďom, spôsobuje zápal, horúčku, účinky na kardiovaskulárny systém, hemoragiu, koaguláciu a akútne fázy odoziev podobné na stavy počas akútnych infekcií a šokových stavov. Nadmerná alebo neregulovaná TNF α tvorba bola teda priradená početným chorobným stavom. Tieto zahŕňujú endotoxémiu a/alebo syndróm toxického šoku {Tracey a spol., Nature 330, 662 - 664 (1987) a Hinshaw a spol., Circ. Shock 30, 279 - 292 (1990)}; kachexiu {Dezube a spol., Lancet, 335 (8690), 662 (1990)} a syndróm respiračnej nedostatočnosti dospelých, kde sa TNF α koncentrácia v prebytku 12000 pg/ml detegovala vo vydychovanom vzduchu ARDS pacientov {Millar a spol., Lancet 2(8665), 712 - 714 (1989)}. Systemická infúzia rekombinantného TNF α tiež spôsobila zmeny typicky pozorovateľné pri ARDS {Ferrai-Baliviera a spol., Arch. Surg. 124(12), 1400 - 1405 (1989)}.

Zdá sa, že TNF α je zahrnutý pri chorobách resorpcie kostí, vrátane artritídy. Pri aktivovaní budú leukocyty spôsobovať resorpciu kostí, aktivitu pri ktorej údaje

potvrdzujú príspevok TNF α . {Bertolini a spol., Nature 319, 516 - 518 (1986) a Johnson a spol., Endocrinology 124(3), 1424 - 1427 (1989).} Zistilo sa tiež, že TNF α stimuluje resorpciu kostí a inhibuje tvorbu kostí *in vitro* a *in vivo* pomocou stimulácie tvorby osteoklastov a ich aktiváciou spojenou s inhibíciou funkcie osteoblastov. Hoci TNF α môže byť zahrnutý v mnohých chorobách resorpcie kostí, vrátane artritídy, najzaujímavejšie spojenie s chorobou je spojenie medzi tvorbou TNF α tumorom alebo hostiteľskými tkanivami a malígnosť spojená s hyperkalcémiou {Calci. Tissue Int. (US) 46(Suppl.), S3 - 10 (1990)}. Pri reakcii štep versus hostiteľ boli zvýšené sérové TNF α hladiny spojené s hlavnou komplikáciou nasledujúcou po akútnych alogénnych transplantátoch kostnej drene {Holler a spol., Blood, 75(4), 1011 - 1016 (1990)}.

Cerebrálna malária je smrteľný hyperakútny neurologický syndróm spojený s vysokými hladinami TNF α v krvi a najťažšia komplikácia vyskytujúca sa u pacientov s maláriou. Hladiny sérového TNF α korelovali priamo s rozsahom choroby a prognózou u pacientov s akútnymi maláriovými záchvatmi {Grau a spol., N. Engl. J. Med. 320(24), 1586 - 1591 (1989)}.

Je známe, že makrofágmi-indukovaná angiogenéza je sprostredkovaná pomocou TNF α . Leibovich a spol. {Nature, 329, 630 - 632 (1987)} ukázali, že TNF α indukuje *in vivo* tvorbu kapilárnych krvných ciev v rohovke potkanov a vývoj chorioalantoidných membrán kurčiat pri veľmi nízkych dávkach a tvrdí, že TNF α je kandidát na indukciu angiogenézy pri zápale, hojení rán a raste tumoru. Tvorba TNF α tiež bola spojená s rakovinovým stavom, zvlášť indukovaným tumormi {Ching a spol., Brit. J. Cancer, (1955) 72, 339 - 343 a Koch, Progress in Medicinal Chemistry, 22, 166 - 242 (1985)}.

TNF α hrá tiež úlohu v oblasti chronických pľúcnych zápalových chorôb. Depozícia kremíkových častíc vedie ku silikóze, chorobe rozvíjajúcej respiračné poruchy spôsobené fibrotickou reakciou. Protilátky na TNF α úplne blokovali kremíkom indukovanú pľúcnu fibrózu u myší {Pignet a spol., Nature, 344, 245 - 247 (1990)}. Vysoké hladiny TNF α tvorby (v sére a v izolovaných makrofágoch) boli demonštrované na zvieracích modeloch kremíkom a azbestom indukovanej fibrózy

{Bissonnette a spol., *Inflammation* 13(3), 329 - 339 (1989)}. Tiež sa zistilo, že alveolárne makrofágy od pľúcnych sarkoidózných pacientov spontánne uvoľňujú masívne množstvá $TNF\alpha$ v porovnaní s makrofágmi od normálnych darcov {Baughman a spol., *J. Lab. Clin. Med.* 115(1), 36 - 42 (1990)}.

$TNF\alpha$ je tiež zapojený v zápalovej odozve, ktorá nasleduje po reperfúzii, nazývanej reperfúzne poškodenie a je hlavnou príčinou poškodenia tkaniva po strate prítoku krvi {Vedder a spol., *PNAS* 87, 2643 - 2646 (1990)}. $TNF\alpha$ tiež mení vlastnosti endotelových buniek a má rôzne pro-koagulačné aktivity, napríklad spôsobuje vzrast tkanivového faktora pro-koagulačnej aktivity a potlačenie mechanizmu antikoagulačného proteínu C ako aj znižovanie expresie trombomodulínu {Sherry a spol., *J. Cell Biol.* 107, 1269 - 1277 (1988)}. $TNF\alpha$ má pro-zápalové aktivity, ktoré spolu s jeho skorou tvorbou (počas počiatočného štádia zápalového stavu) ho robí akoby mediátorom tkanivového poškodenia pri viacerých dôležitých poruchách, vrátane ale bez obmedzenia na ne, infarktu myokardu, mŕtvice a obehového šoku. Zvláštny význam môže mať $TNF\alpha$ -indukovaná expresia adhézných molekúl, ako napríklad medzibunkových adhézných molekúl (ICAM) alebo endotelových leukocytových adhézných molekúl (ELAM) na endotelových bunkách {Munro a spol., *Am. J. Path.* 135(1), 121 - 132 (1989)}.

Blokovanie $TNF\alpha$ s monoklonálnymi anti- $TNF\alpha$ protilátkami sa ukázalo ako výhodné pri reumatickej artritíde {Elliot a spol., *Int. J. Pharmac.* 1995 17(2), 141 - 145}. Vysoké hladiny $TNF\alpha$ sú spojené s Crohnovou chorobou {von Dullemen a spol., *Gastroenterology*, 1995 109(1), 129 - 135} a pri liečení s $TNF\alpha$ protilátkami sa dosiahli klinické úspechy.

Naviac je teraz známe, že $TNF\alpha$ je silný aktivátor retrovirusovej replikácie vrátane aktivácie HIV-1. {Duh a spol., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86, 5974 - 5978 (1989); Poll a spol., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87, 782 - 785 (1990); Monto a spol., *Blood* 79, 2670 (1990); Clouse a spol., *J. Immunol.* 142, 431 - 438 (1989); Poll a spol., *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191 - 197 (1992)}. AIDS vzniká z infekcie T lymfocytov vírusom imunitnej nedostatočnosti človeka Boli identifikované najmenej tri typy alebo kmene HIV, t.j. HIV-1, HIV-2 a HIV-3. Ako dôsledok HIV infekcie je T-bunkou

sprostredkovaná imunita znížená a infikovaní jedinci prejavujú ťažké oportúnne infekcie a/alebo neobvyklé neoplazmy. Vstup HIV do T lymfocytu vyžaduje aktiváciu T lymfocytu. Ďalšie vírusy, ako napríklad HIV-1, HIV-2 infikujú T lymfocyty po aktivácii T bunky a takáto expresia vírusovej bielkoviny a/alebo replikácia je sprostredkovaná alebo udržiavaná pomocou takejto aktivácie T bunky. Keď už je aktivovaný T lymfocyt infikovaný s HIV, musí takýto T lymfocyt pokračovať v udržiavaní aktivovaného stavu, aby umožnil HIV génovú expresiu a/alebo HIV replikáciu. Cytokíny, zvlášť $\text{TNF}\alpha$, sú spojené s aktivovanou T-bunkou sprostredkovanou expresiou HIV bielkoviny a/alebo replikáciou vírusu tým, že hrajú úlohu pri udržiavaní aktivácie T lymfocytu. Preto interferencia s cytokínovou aktivitou, ako napríklad inhibícia pomocou zabránenia alebo inhibovania tvorby cytokínu, zvlášť $\text{TNF}\alpha$, pri HIV-infikovaní jedinca napomáha pri obmedzení udržovania aktivity T lymfocytov spôsobeného HIV infekciou.

Monocyty, makrofágy a príbuzné bunky, ako napríklad kupfferové a gliové bunky, boli tiež priradené k udržiavaniu HIV infekcie. Tieto bunky, podobne ako T bunky, sú cieľmi vírusovej replikácie a hladina vírusovej replikácie závisí od aktivačného stavu buniek. {Rosenberg a spol., *The Immunopathogenesis of HIV Infection*, *Advances in Immunology*, 57 (1989)}. Zistilo sa, že cytokíny, ako napríklad $\text{TNF}\alpha$, aktivujú HIV replikáciu v monocytoch a/alebo makrofágoch {Poli a spol., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782 - 784 (1990)}, preto zabránenie alebo inhibícia tvorby cytokínu alebo jeho aktivity pomáha pri obmedzení HIV rozvoja u T buniek. Ďalšie štúdie identifikovali $\text{TNF}\alpha$ ako spoločný faktor pri aktivácii HIV *in vitro* a poskytuje jasný mechanizmus pôsobenia prostredníctvom jadrovej regulačnej bielkoviny nachádzajúcej sa v cytoplazme buniek (Osborn a spol., *PNAS* 86 2336 - 2340). Tento dôkaz potvrdzuje, že zmenšenie $\text{TNF}\alpha$ syntézy môže mať protivírusový účinok pri HIV infekciách znížením transkripcie a teda tvorby vírusu.

AIDS vírusová replikácia latentného HIV v T bunkách a makrofágových kmeňoch môže byť indukovaná pomocou $\text{TNF}\alpha$ {Folks a spol., *PNAS* 86, 2365 - 2368 (1989)}. Molekulový mechanizmus vírusom indukovanej aktivity je potvrdený $\text{TNF}\alpha$ schopnosťou aktivovať génovú regulačnú bielkovinu ($\text{NF}\kappa\text{B}$) nachádzajúcu sa

v cytoplazme buniek, ktoré podporujú HIV replikáciu pomocou naviazania na vírusovú regulačnú génovú sekvenciu (LTR) {Osborn a spol., PNAS 86, 2336 - 2340 (1989)}. $TNF\alpha$ pri kachexii spojenej s AIDS je potvrdený zvýšeným sérovým $TNF\alpha$ a vysoké hladiny spontánnej $TNF\alpha$ tvorby v monocytoch periférnej krvi pacientov {Wright a spol., J. Immunol. 141(1), 99 - 104 (1988)}. $TNF\alpha$ bola priradená v rôznych úlohách pri iných vírusových infekciách, ako napríklad cytomegalovírusom (CMV), chrípkovým vírusom, adenovírusom a vírusmi skupiny herpesu z podobných dôvodov ako sú dôvody už zmienené.

Jadrový faktor κB ($NF\kappa B$) je pleiotropický transkripčný aktivátor (Lenardo, a spol., Cell 1989, 58, 227 - 29). $NF\kappa B$ bol priradený ako transkripčný aktivátor rôznym chorobám a zápalovým stavom a predpokladá sa, že reguluje cytokínové hladiny vrátane $TNF\alpha$, ale bez obmedzenia na $TNF\alpha$, a tiež že je to aktivátor HIV transkripcie (Dbaibo, a spol., J. Biol. Chem. 1993, 17762 - 66; Duh a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974 - 78; Bachelierie a spol., Nature 1991, 350, 709 - 12; Boswas a spol., J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, 6, 778 - 786; Suzuki a spol., Biochem. And Biophys. Res. Comm. 1993, 193, 277 - 83; Suzuki a spol., Biochem. And Biophys. Res. Comm. 1992, 189, 1709 - 15; Suzuki a spol., Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, 31(4), 693 - 700; Shakhov a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 171, 35 - 47; a Staal a spol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943 - 47). Teda inhibícia $NF\kappa B$ viazania môže regulovať transkripciu cytokínového génu(ov) a pomocou tejto modulácie a iných mechanizmov je užitočná pri inhibícii veľkého počtu chorobných stavov. Látky opísané v tomto dokumente môžu inhibovať pôsobenie $NF\kappa B$ v jadre a teda sú užitočné na liečenie rôznych chorôb, vrátane ale bez obmedzenia na ne, reumatickej artritídy, reumatickej spondylitídy, osteoartritídy, ďalších artritických stavov, septického šoku, sepse, endotoxického šoku, choroby štep versus hostiteľ, chradnutia, Crohnovej choroby, ulceratívnej kolitídy, roztrúsenej sklerózy, systémovej tuberkulózy kože, ENL pri lepre, HIV, AIDS a oportúnnych infekciách pri AIDS. $TNF\alpha$ a $NF\kappa B$ hladiny sú ovplyvnené recipročnou spätnou väzbou. Ako je uvedené vyššie, látky podľa tohto vynálezu ovplyvňujú hladiny aj $TNF\alpha$ aj $NF\kappa B$.

Mnohé bunkové funkcie sú sprostredkované hladinami adeno3ín-3',5'-cyklického monofosfátu (cAMP). Takéto bunkové funkcie môžu prispievať k zápalovému stavom a chorobám vrátane astmy, zápalov a ďalších stavov (Lowe a Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799 - 807, 1992). Ukázalo sa, že zvýšenie cAMP u zápalových leukocytov inhibuje ich aktiváciu a následné uvoľnenie zápalových mediátorov, vrátane TNF α a NF κ B. Zvýšené hladiny cAMP tiež vedú k relaxácii hladkého svalstva dýchacích ciest. Ukázalo sa, že riadenie hladiny fosfodiesteráz cAMP pomocou hydrolýzy a inhibítorov fosfodiesteráz zvyšuje cAMP hladiny.

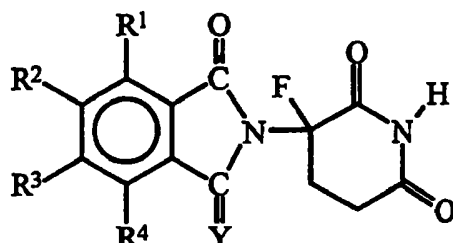
Zníženie TNF α hladín a/alebo zvýšenie cAMP hladín teda tvorí cennú terapeutickú stratégiu liečenia mnohých zápalových, infekčných, imunologických alebo malígnych chorôb. Tieto zahŕňujú, ale nie sú obmedzené na septický šok, sepsu, endotoxický šok, hemodynamický šok a septický syndróm, postischemické reperfúzne poškodenia, maláriu, mykobakteriálne infekcie, meningitídu, psoriázu, kongestívnu srdcovú poruchu, fibrotickú chorobu, kachexiu, odvrhnutie štepu, rakovinu, autoimunitnú chorobu, oportúnne infekcie pri AIDS, reumatickú artritídu, reumatickú spondylitídu, osteoartritídu, ďalšie artritické stavy, Crohnovu chorobu, ulceratívnu kolitídu, roztrúsenú sklerózu, systémovú tuberkulózu kože, ENL pri lepre, radiačné poškodenie a hyperoxické alveolárne poškodenia. Doterajšie úsilie namierené na potlačenie účinkov TNF α siahalo od použitia steroidov, ako napríklad dexametazónu a prednizolónu, po použitie aj polyklonálnych aj monoklonálnych protilátok {Beutler a spol., *Science* 234, 470 - 474 (1985); WO 92/11383}.

Podstata vynálezu

Vynález je založený na zistení, že určité triedy nepolypeptidových látok podrobnejšie opísané v tejto prihláške znižujú hladiny TNF α , zvyšujú hladiny cAMP a inhibujú fosfodiesterázu. Vynález sa týka 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolínov, spôsobou znižovania hladín faktora nekrotizujúceho tumory a ďalších zápalových cytokínov u cicavcov podávaním týchto derivátov a farmaceutických zmesí obsahujúcich tieto deriváty.

Podstatou vynálezu sú

(a) 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolíny vzorca I



(I)

v ktorom

Y je kyslík alebo H₂ a

každý R¹, R², R³ a R⁴ nezávisle od ostatných je vodík, halogén, alkyl z 1 až 4 uhlíkových atómov, alkoxy z 1 až 4 uhlíkových atómov, alebo aminoskupina a

(b) kyslé adičné soli takýchto 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolínov, ktoré obsahujú dusíkový atóm schopný protonizovať sa.

Ak to nie je definované inak, pojem alkyl označuje jednovalentný nasýtený rozvetvený alebo priamy uhľovodíkový reťazec obsahujúci od 1 do 8 uhlíkových atómov. Takéto reprezentatívne alkylové skupiny sú metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, *sek*-butyl a *terc*-butyl. Alkoxy označuje alkylovú skupinu viazanú na zvyšok molekuly prostredníctvom éterového kyslíkového atómu. Reprezentatívne takéto alkoxylové skupiny sú metoxyl, etoxyl, propoxyl, izopropoxyl, butoxyl, izobutoxyl, *sek*-butoxyl a *terc*-butoxyl.

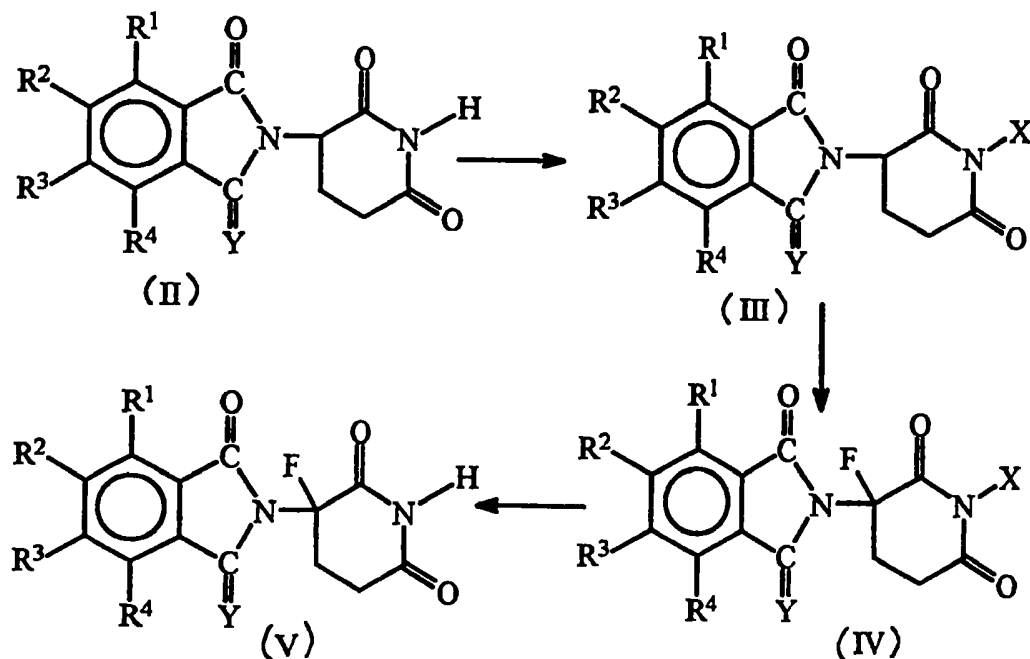
Látky vzorca I sa používajú, pod dohľadom kvalifikovaných profesionálov, na inhibovanie nežiadúcich účinkov TNF α a ďalších zápalových cytokínov vrátane IL-1, IL-6 a IL-12. Tieto látky môžu byť podávané orálne, rektálne alebo parenterálne, samotné alebo v kombinácii s ďalšími terapeutickými činidlami vrátane antibiotík, steroidov, atď., cicavcom, ktoré potrebujú takéto liečenie.

Látky podľa tohto vynálezu tiež môžu byť použité topikálne na liečenie alebo profylaxiu topikálnych chorobných stavov sprostredkovaných alebo vyvolaných nadmernou TNF α tvorbou, ako napríklad vírusová infekcia, ako

napríklad infekcia spôsobená vírusmi herpesu, alebo vírusová konjunktivitída, psoriáza, atopická dermatitída, atď.

Látky tiež môžu byť použité pri veterinárnom liečení cicavcov iných než ľudí, ktoré potrebujú zabránenie tvorby alebo inhibíciu tvorby $\text{TNF}\alpha$. Choroby sprostredkované $\text{TNF}\alpha$ u zvierat, ktoré sa majú liečiť terapeuticky alebo profylakticky, zahrnujú chorobné stavy ako napríklad stavy zmienené vyššie, ale zvlášť vírusové infekcie. Príklady zahrnujú vírus mačacej imunitnej nedostatočnosti, vírus infekčnej anémie koní, vírus artritídy kôz, visna vírus a maedi vírus, ako aj ďalšie lentivírusy.

Látky vzorca I sa ľahko pripravujú prostredníctvom početných ciest. V prvom uskutočnení, kruhový dusík 2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)izoindolín vzorca II je chránený s konvenčnou amino-ochrannou skupinou, čím sa poskytol chránený 2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)izoindolín vzorca III. Ten sa potom fluoriduje, čím sa poskytne chránený 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín vzorca IV, ktorý potom odstránením ochrannej skupiny poskytne látky vzorca V



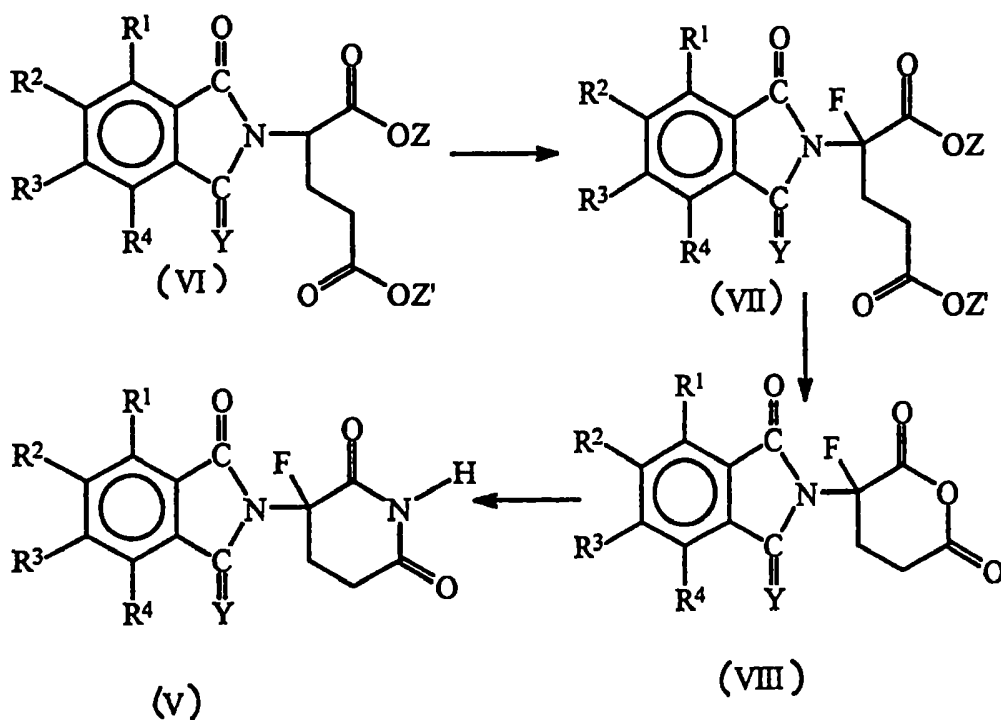
V predchádzajúcich reakciách, každý z R^1, R^2, R^3, R^4 a Y je definovaný vyššie a X je aminochranná skupina. Keď niektorá z R^1, R^2, R^3 a R^4 je aminoskupina, tiež by mala byť chránená pred krokom fluorizácie.

Medziprodukty vzorca IV môžu byť izolované a čistené pred odstránením ochrannej skupiny X alebo môžu byť konvertované priamo na konečné látky vzorca V *in situ*.

Niektoré z látok vzorca II, ktoré sú tu používané ako medziprodukty, sú známe, ako napríklad 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-aminoizoidolín a 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-aminoizoidolín. Pozri napríklad, Jönsson, Acta Pharma. Succica, 9, 521 - 542 (1972). Ďalšie sú opísané v spoluprejednávanej prihláške č. 08/701494, ktorej zistenia sú včlenené v tomto dokumente ako odkaz, alebo môžu byť pripravené pomocou analogických metód.

Fluoridácia môže byť uskutočnená s rôznymi činidlami, ako napríklad *N*-fluórbenzénsulfónimid, perchlorylfluorid, *N*-fluórbenzéndisulfónimid a podobne, v prítomnosti silnej zásady ako napríklad *n*-butyllítium, hydrid sodný, lítium-diizopropylamid, lítium-bis(trimetylsilyl)amid a podobne.

V druhom spôsobe sa fluoriduje príslušný substituovaný diester kyseliny glutámovej vzorca VI, čím sa poskytuje zodpovedajúci diester kyseliny fluórglutámovej vzorca VII. Ten sa potom konvertuje na anhydrid fluoridovanej kyseliny glutámovej vzorca VIII, ktorý sa naproti tomu amiduje, čím sa poskytnú látky vzorca V

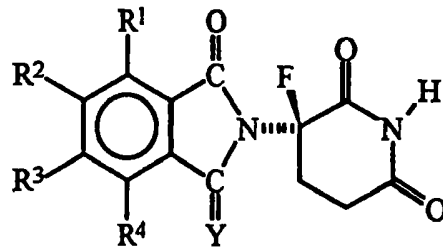


V predchádzajúcich reakciách každý z R^1 , R^2 , R^3 , R a Y sú definované vyššie a Z a Z' sú nižšie alkyly. Znova platí, keď niektorý z R^1 , R^2 , R^3 a R^4 je aminoskupina, tiež by mal byť chránený pred krokom fluoridácie.

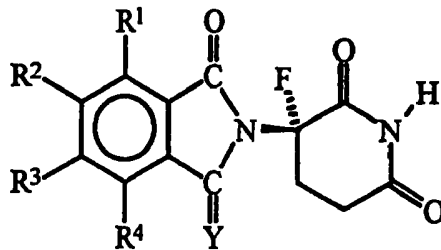
Ochranné skupiny používané v tomto dokumente značia skupiny, ktoré sa všeobecne nenachádzajú v konečných terapeutických látkach ale, ktoré sú zámerne zavedené v niektorom stupni syntézy, aby ochránili skupiny, ktoré by inak mohli byť zmienené v priebehu chemických manipulácií. Takéto ochranné skupiny sa odstraňujú v neskoršom stupni syntézy a látky nesúce takéto ochranné skupiny teda majú význam primárne ako chemické medziprodukty (hoci niektoré deriváty tiež vykazujú biologickú aktivitu). Podľa toho presná štruktúra ochrannej skupiny nie je kritická. Početné reakcie tvorby a odstránenia takýchto ochranných skupín sú opísané početnými štandardnými prácami vrátane, napríklad "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londýn a New York, 1973; Greene, Th. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981; "The Peptides", Vol. I, Schröder a Lübke, Academic Press, Londýn a New York, 1965; "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. Vydanie, Vol.15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, ktorých zistenia sú včlenené v tomto dokumente ako odkaz.

V ktorejkoľvek z predchádzajúcich reakcií sa môže použiť nitrozlúčenina s nitroskupinou, ktorá sa konvertuje na aminoskupinu pomocou katalytickej hydrogenácie. Alternatívne môže byť chránená aminoskupina odštiepená, čím sa poskytne zodpovedajúca aminoskupina. Aminoskupina môže byť chránená ako amid použitím acylovej skupiny, ktorá je selektívne odstrániteľná za miernych podmienok, zvlášť benzyloxykarbonyl, formyl alebo nižšia alkanoylová skupina, ktorá je rozvetvená v polohe 1- alebo α - polohe ku karbonylovej skupine, zvlášť terciárny alkanoyl, ako napríklad pivaloyl, nižšia alkanoylová skupina, ktorá je substituovaná v polohe α ku karbonylovej skupine, ako napríklad trifluóracetyl.

Uhlíkový atóm, na ktorý je naviazaný vyznačený fluórový atóm v látke vzorca I, tvorí centrum chiralít, čím dáva vzniknúť optickým izomérom:



(IA)



(IB)

Oba racemáty týchto izomérov a ich individuálne izoméry, ako aj diastereoméry, keď je prítomné druhé chirálne centrum, sú v rozsahu tohto vynálezu. Racemáty môžu byť použité samotné alebo môžu byť rozdelené na ich individuálne izoméry mechanicky, napríklad pomocou chromatografie použitím chirálneho absorbentu. Alternatívne sa individuálne izoméry môžu pripraviť v chirálnej forme alebo rozdeliť chemicky zo zmesi pomocou tvorby solí s chirálnymi kyselinami alebo zásadami, ako napríklad individuálne enantioméry kyseliny 10-gáforsulfónovej, kyseliny gáfrovej, kyseliny α -brómgáfrovej, kyseliny metoxyoctovej, kyseliny vínnej, kyseliny diacetylvinnej, kyseliny jablčnej, kyseliny pyrolidón-5-karboxylovej a podobne a potom uvoľnením jednej alebo oboch rozdelených zásad, voliteľne opakovaním procesu, takže sa získa buď jeden alebo oba v podstate bez druhého; t.j. vo forme, ktorá má optickú čistotu >95 %.

Tento vynález sa tiež týka fyziologicky prijateľných netoxických kyslých adičných solí látky vzorca I, ktorá obsahuje skupinu schopnú protonizovať sa; napríklad aminoskupinu. Takéto soli zahŕňujú soli odvodené z organických a anorganických kyselín ako napríklad ale bez obmedzenia na ne, kyseliny chlorovodíkovej, kyseliny bromovodíkovej, kyseliny fosforečnej, kyseliny sírovej, kyseliny metánsulfónovej, kyseliny octovej, kyseliny vínnej, kyseliny mliečnej, kyseliny jantárovej, kyseliny citrónovej, kyseliny jablčnej, kyseliny maleínovej,

kyseliny sorbovej, kyseliny akonitovej, kyseliny salicylovej, kyseliny ftálovej kyseliny embónovej, kyseliny enantovej a podobne.

Zvlášť výhodné látky zahrnujú 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4-aminoizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4-metylizindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-metylizindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4-metylizindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachlórizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxyzindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4-aminoizoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachlórizoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizindolín, a 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxyzindolín. Z nich 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín a 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín sú zvlášť výhodné.

Orálne dávkové formy zahrnujú tablety, kapsuly, dražé a podobné tvarované, lisované farmaceutické formy obsahujúce od 1 do 100 mg liečiva na jednotkovú dávku.

Izotonické soľné roztoky obsahujúce od 20 do 100 mg/ml môžu byť použité na parenterálne podávanie, ktoré zahrnujú intramuskulárne, intratekálne, intravenózne a intra-arteriálne spôsoby podávania. Rektálne podávanie môže byť uskutočňované prostredníctvom použitia čapíkov pripravených z konvenčných nosičov, ako je napríklad kakaové maslo.

Farmaceutické prostriedky teda zahrnujú jednu alebo viaceré látky vzorca I spojené s najmenej jedným farmaceuticky prijateľným nosičom, zriedovadlom alebo vehikulom. Pri príprave takéhoto prostriedku sa aktívne zložky obvykle zmiešajú alebo zriedujú s vehikulom alebo sa vložia do takéhoto nosiča, ktorý môže byť vo

forme kapsule alebo vrecka. Keď vehikulum slúži ako zriedčovací, môže byť ako tuhý, polotuhý alebo kvapalný materiál, ktorý pôsobí ako vehikulum, nosičom, alebo prostredie pre aktívnu zložku. Teda prostriedky môžu byť vo forme tabliet, piluliek, práškov, elixírov, suspenzií, emulzií, roztokov, sirupov, mäkkých a tvrdých želatínových kapsúl, čapíkov, sterilných injektovateľných roztokov a sterilných balených práškov. Príklady vhodných vehikulí zahrnujú laktózu, dextrózu, sacharózu, sorbitol, manitol, škrob, arabskú gumu, kremičitan vápenatý, mikrokryštalickú celulózu, polyvinylpyrolidín, celulózu, vodu, sirup a metylcelulózu, prípravky môžu ďalej zahŕňať mazivá, ako napríklad mastenec, stearan horečnatý a minerálny olej, zvlhčujúce činidlá, emulzifikačné a suspendujúce činidlá, konzervačné činidlá ako napríklad metyl- a propylhydroxybenzoáty, sladidlá alebo ochucujúce činidlá.

Tieto prostriedky sú výhodne pripravené v jednotkovej dávkovej forme, čím sa mienia fyzicky diskkrétne jednotky vhodné ako jednotkové dávky, alebo vopred determinované frakcie jednotkovej dávky, ktoré sa majú podávať v jednodávkovom alebo viacdávkovom režime ľuďom a ďalším cicavcom, každá jednotka obsahujúca predeterminované množstvá aktívneho materiálu vypočítané tak, aby sa vytvoril požadovaný terapeutický účinok v spojení s vhodným farmaceutickým vehikulom. Prostriedky môžu byť pripravené tak, aby poskytli bezprostredné, predĺžené alebo oneskorené uvoľnenie aktívnej zložky po podávaní pacientom použitím postupov dobre známych v odbore.

Skúška $\text{TNF}\alpha$ pomocou imunosorbenta s naviazaným enzýmom môže byť uskutočnená konvenčným spôsobom. PBMC sa izoluje od normálnych darcov pomocou hustotnej centrifugácie typu Ficoll-Hypaque. Bunky sa pestujú v médiu RPMI doplnenom s 10 % AB+ sérom, 2 mmol/l L-glutamínom, 100 U/ml penicilínom a 100 mg/ml streptomycínom. Liečivo sa rozpustí v dimetylsulfoxide (Sigma Chemical) a ďalšie zriedenia sa robia v doplnenom médiu RPMI. Konečná dimetylsulfoxidová koncentrácia v prítomnosti alebo absencii liečiva v PBMC suspenziách je 0,25 % hmotnostného. Liečivá sa skúšali pri polovičných logaritmických zriedeniach začínajúc pri 50 mg/ml. Liečivá sa pridávajú do PBMC (10^6 buniek/ml) na 96 kališkových platniach jednu hodinu pred pridaním LPS. PBMC (10^6

buniek/ml) v prítomnosti alebo neprítomnosti liečiva a sú stimulované pomocou opracovania s 1 mg/ml LPS z *Salmonella minnesota* R595 (List Biological Labs, Campbell, CA). Bunky sa potom inkubujú pri 37 °C počas 18 až 20 hodín. Supernatanty sa odoberajú a skúšajú ihneď na TNF α hladiny alebo sa udržiujú zmrazené pri -70 °C (počas nie viac ako 4 dní), kým sa nepreskúšajú. Koncentrácia TNF α v supernatante sa určuje pomocou ELISA kitov ľudského TNF α (ENDOGEN, Boston, MA) podľa návodu od výrobcu.

Nasledujúce príklady slúžia na ďalšie typizovanie povahy tohto vynálezu, ale nemali by byť zostavené ako obmedzenie jeho rozsahu, tento rozsah je definovaný jedine pomocou priložených patentových nárokov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Do premiešavanej suspenzie 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)izoindolínu (2,0 g, 7,75 mmol/l) a di-*tert*-butyl-dikarbonátu (1,86 g, 8,52 mmol/l) v 1,4-dioxáne (3,0 ml) sa pridal dimetylaminopyridín (1,00 mg) pri laboratórnej teplote. Roztok sa premiešaval pri laboratórnej teplote počas 18 hodín a rozpúšťadlo sa potom odstránilo za vákua. Zvyšok sa premiešaval s éterom (30 ml) počas 30 minút, prefiltroval sa a premyl s éterom, čím poskytol 1,3-dioxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)izoindolín.

Typický postup poskytol 2,5 g (90 % výtťažok) 1,3-dioxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)izoindolín, t.t. 274,0 až 275,0 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆); δ 1,47 (s, 9H, CH₃), 2,08 - 2,15 (m, 1H, CHH), 2,50 - 2,70 (m, 1H, CHH), 2,69 - 2,82 (m, 1H, CHH), 3,02 - 3,17 (m, 1H, CHH), 5,42 (dd, J = 5,4, 12,9 Hz, 1H, NCH), 7,90 - 7,94 (m, 4H, Ar); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 21,11, 27,03, 30,69, 48,77, 86,01, 123,52, 131,16, 134,99, 148,28, 166,99, 167,55, 169,99; Analýza vypočítaná pre C₁₈H₁₈N₂O₆: C, 60,33; H, 5,06; N, 7,82, Nájdené: C, 60,01; H, 5,21; N, 7,47.

Príklad 2

Podobne ako v postupe Príkladu 1 sa získali z látok 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachlórizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizoidolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxyzoidolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-izoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachlórizoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizoidolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-metylizoidolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-metylizoidolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-metylizoidolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-metylizoidolín a 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxyzoidolín, látky 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolín, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachlórizoindolín, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizoidolín, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxyzoidolín, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-izoindolín, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolín, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachlórizoindolín, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizoidolín, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-metylizoidolín, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-metylizoidolín, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-metylizoidolín, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-metylizoidolín a 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxyzoidolín.

Podobne použitím ekvivalentných množstiev 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-aminoizoindolínu, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolínu, 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolínu a 1-oxo-2-(2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-aminoizoindolínu, ale použitím 3,72 g di-*terc*-butyldikarbonátu v postupe Príkladu 1 sa získali 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-(1-*terc*-butoxykarbonylamino)-izoindolín, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-

2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-(1-*tert*-butoxykarbonylamino)-izoindolín, 1-oxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-(1-*tert*-butoxykarbonylamino)-izoindolín a 1-oxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-(1-*tert*-butoxykarbonylamino)-izoindolín.

Príklad 3

Do premiešavaného roztoku 1,3-dioxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)izoindolínu (1,0 g, 2,8 mmol/l) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridalo *n*-butyllítium (1,2 ml, 3,0 mmol/l, 2,5 mol/l) pri -78 °C. Po 20 minútach sa do zmesi pridalo *N*-fluórbenzénsulfónimide (0 až 8 g, 3,2 mmol/l). Zmes sa ponechala dosiahnuť laboratórnu teplotu a rozpúšťadlo sa potom odstránilo za vákua. Zvyšok sa premiešaval s etylacetátom (10 ml) a 1 mol/l kyseliny chlorovodíkovej (10 ml) počas jednej hodiny. Organická vrstva sa oddelila a rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín, ktorý môže byť ďalej čistený prostredníctvom chromatografie.

V podobnom spôsobe sa pridalo lítium-bis(trimetylsilyl)amid (24 ml, 24 mmol/l, 1,0 mol/l) do premiešavaného roztoku 1,3-dioxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)izoindolín (7,16 g, 20 mmol/l) v tetrahydrofuráne (250 ml) pri -40 °C. Po 1 hodine sa pridalo do zmesi *N*-fluórbenzénsulfónimid (7,6 g, 24 mmol/l). Zmes sa ponechala dosiahnuť laboratórnu teplotu a udržiavala sa počas noci. Roztok sa premiešaval s etylacetátom (200 ml), vodným chloridom amónnym (100 ml, nasýtený) a vodou (100 ml). Vodná vrstva sa oddelila a extrahovala s etylacetátom (200 ml). Spojené organické vrstvy sa premyli vodou (100 ml), soľankou (100 ml) a vysušil sa nad síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua. Zvyšok sa čistil pomocou chromatografie (silikagél), čím sa poskytol medziprodukt 1,3-dioxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín.

Typický postup poskytol 700 mg (10 % výťažok) 1,3-dioxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín, t.t. 156,0 až 157,0 °C; ¹H NMR (CDCl₃); δ 1,62 (s, 9H, CH₃), 2,41 - 2,72 (m, 2H, CH₂), 2,87 - 3,03 (m, 1H, CHH,

3,52 - 3,65 (m, 1H, CHH, 7,81 - 7,97 (m, 4H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 26,80 ($^2\text{J}_{\text{C-F}} = 27$ Hz), 27,39, 28,98 ($^3\text{J}_{\text{C-F}} = 7,5$ Hz), 67,15, 93,50 ($\text{J}_{\text{C-F}} = 218$ Hz), 124,31, 130,84, 135,29, 147,17, 161,80 ($^2\text{J}_{\text{C-F}} = 28$ Hz), 165,93, 167,57; Analýza vypočítaná pre $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_6\text{F}$: C, 57,45; H, 4,55; N, 7,44; F, 5,05, Nájdené: C, 57,78; H, 4,62; N, 7,23; F, 4,94.

Medziprodukt 1,3-dioxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín môže byť konvertovaný na 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín pomocou premiešavania roztoku 1,3-dioxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolínu (620 mg, 1,64 mmol/l) a chlorovodíka v 1,4-dioxáne (15 ml, 4 mol/l, 60 mmol/l) pri laboratórnej teplote počas 3 dní. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sa premiešaval s éterom (10 ml) počas 1 hodiny a prefiltraval sa, čím poskytol 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín. Typický postup poskytol 350 mg (77 %) výtťažok 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín, t.t. 228,0 až 230,0 °C; ^1H NMR (DMSO-d_6); δ 2,44 - 2,61 (m, 2H, CH_2), 2,84 - 2,99 (m, 1H, CHH), 3,24 - 3,31 (m, 1H, CHH, 7,93 (široký, 4H, Ar), 11,49 (s, 1H, NH); ^{13}C NMR (DMSO-d_6) δ 26,91 ($^2\text{J}_{\text{C-F}} = 27$ Hz), 28,41 ($^3\text{J}_{\text{C-F}} = 8$ Hz), 93,57 ($\text{J}_{\text{C-F}} = 211$ Hz), 123,75, 130,91, 135,29, 164,29 ($^3\text{J}_{\text{C-F}} = 6$ Hz), 164,70 ($^3\text{J}_{\text{C-F}} = 6$ Hz), 166,21 ($^4\text{J}_{\text{C-F}} = 1$ Hz), 171,58 ($^3\text{J}_{\text{C-F}} = 6$ Hz); Analýza vypočítaná pre $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_4\text{F} + 0,2 \text{H}_2\text{O}$: C, 55,80; H, 3,39; N, 10,01; F, 6,79, Nájdené: C, 55,74; H, 3,30; N, 9,86; F, 7,18.

Príklad 4

Postupovalo sa podľa Príkladu 3, avšak s nahradením 0,76 g *N*-fluórbenzéndisulfónimidu za 0,8 g *N*-fluórbenzénsulfónimid. Tým sa získal 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín, ktorý môže byť ďalej čistený pomocou kolónovej chromatografie.

Príklad 5

Do premiešavaného roztoku 1,3-dioxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxo-piperidín-3yl)izoindolínu (1,0 g, 2,8 mmol/l) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal

lítiumdiizopropylamid (1,5 ml, 3,0 mmol/l, 2 mol/l). Po 30 minútach sa do zmesi pribublával perchlorylfuorid (5 mmol/l). Zmes sa ponechala dosiahnuť laboratórnu teplotu a rozpúšťadlo sa potom odstránilo za vákua. Zvyšok sa premiešaval s etylacetátom (10 ml) a 1 mol/l kyseliny chlorovodíkovej (10 ml) počas jednej hodiny. Organická vrstva sa oddelila a rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín, ktorý môže byť ďalej čistený prostredníctvom chromatografie.

Príklad 6

Do premiešavaného roztoku 1,3-dioxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxo-piperidín-3-yl)izoindolín (1,0 g, 2,8 mmol/l) v dimetylformamide (10 ml) sa pridal hydrid sodný (112 mg, 2,8 mmol/l, 60 % hmotnostných) pri laboratórnej teplote. Po asi 30 minútach sa do zmesi pribublal perchlorylfuorid (5 mmol/l). Zmes sa premiešavala s dichlórmétanom (10 ml) a roztokom 1 mol/l kyseliny chlorovodíkovej (10 ml) počas jednej hodiny. Organická vrstva sa oddelila a rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín, ktorý môže byť ďalej čistený pomocou chromatografie.

Príklad 7

Do premiešavaného roztoku 1,3-dioxo-2-(1-*tert*-butoxykarbonyl-2,6-dioxo-piperidín-3-yl)izoindolínu (1,0 g, 2,8 mmol/l) a tetrametyletyléndiamínu (0,5 g, 4,3 mmol/l) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridalo *n*-butyl-lítium (1,2 ml, 3,0 mmol/l, 2,5 mol/l) pri -78 °C. Po 30 minútach sa do zmesi pridal *N*-fluórbenzénsulfónimid (0 až 8 g, 3,2 mmol/l). Zmes sa ponechala dosiahnuť laboratórnu teplotu a rozpúšťadlo sa potom odstránilo za vákua. Zvyšok sa premiešaval s etylacetátom (10 ml) a roztokom 1 mol/l kyseliny chlorovodíkovej (10 ml) počas jednej hodiny. Organická vrstva sa oddelila a rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín, ktorý môže byť ďalej čistený prostredníctvom kolónovej chromatografie.

Príklad 8

Vychádzajúc z 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-(1-*terc*-butoxykarbonylamino)-izoindolínu, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-(1-*terc*-butoxykarbonylamino)-izoindolínu, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolínu, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachlórizoindolínu, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizoindolínu, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxyzoindolínu, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-(1-*terc*-butoxykarbonylamino)-izoindolínu, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-izoindolínu, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-(1-*terc*-butoxykarbonylamino)-izoindolínu, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolínu, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachloroizoindolínu, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizoindolínu, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-metylizoindolínu, 1,3-dioxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-metylizoindolínu, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-5-metylizoindolínu, 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4-metylizoindolín a 1-oxo-2-(1-*terc*-butoxykarbonyl-2,6-dioxopiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxyzoindolínu sa získali podľa postupov z Príkladov 3, 4, 5, 6, alebo 7 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4-aminoizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachlórizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxyzoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4-aminoizoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachlórizoindolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4-metylizoindolín, 1,3-dioxo-2-(2,6-di-

oxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-metylizoinolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-metylizoinolín, 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4-metylizoinolín a 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxyzoinolín.

Príklad 9

Časť A. Roztok dimetylésteru kyseliny L-glutámovej (2,6 g, 14,8 mmol/l), izoamylnitritu (2,13 ml, 15,9 mmol/l) a kyseliny octovej (0,22 ml) v benzéne (150 ml) sa zahrieval pod refluxom počas jednej hodiny. Roztok sa premyl s 0,5 mol/l vodným roztokom kyseliny sírovej, vodou, nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vodou a soľankou (vždy po 50 ml). Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol dimetyl-2-diazopentán-1,5-dioát, ktorý môže byť ďalej čistený pomocou kolónovej chromatografie.

Časť B. Do studeného roztoku 5 ml 70 % fluorovodíka v pyridíne a 1,2 g (6,7 mmol/l) *N*-brómsukcínimidu v 10 ml éteru sa pridal roztok dimetyl-2-diazopentán-1,5-dioátu (1,1 g, 5,9 mmol/l) v éteri (10 ml) pri 0 °C. Zmes sa premiešavala pri 0 °C počas 30 minút. Roztok sa premyl s vodou (20 ml), soľankou (20 ml) a vysušil sa nad síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytne dimetyl-2-bróm-2-fluórpentán-1,5-dioát, ktorý môže byť ďalej čistený pomocou kolónovej chromatografie.

Časť C. Zmes dimetyl-2-bróm-2-fluórpentán-1,5-dioátu (1,0 g, 3,8 mmol/l) a ftalimidu draselného (0,79 g, 4,3 mmol/l) v dimetylformamide (10 ml) sa zahrievala pri 80 °C počas 3 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sa premiešaval s etylacetátom (50 ml) počas 10 minút. Organická vrstva sa premyla s vodou a soľankou (vždy po 20 ml) a vysušila sa nad síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol dimetyl-2-(1,3-dioxoizoinolín-2-yl)-2-fluórpenta-1,5-dioát, ktorý môže byť ďalej čistený pomocou kolónovej chromatografie.

Časť D. Zmes dimetyl-2-(1,3-dioxoizoinolín-2-yl)-2-fluórpenta-1,5-dioátu (1,3 g, 4,0 mmol/l), metanolu (10 ml) a 4 mol/l kyseliny chlorovodíkovej (10 ml) sa zahrievala pri 80 °C počas jednej hodiny. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytla kyselina 2-fluór-2-(1,3-dioxoizoinolín-2-yl)-propán-1,3-dikarboxylová.

Táto sa rozpustila v anhydride kyseliny octovej (20 ml) a roztok sa zahrieval pod refluxom počas 30 minút. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol anhydrid kyseliny 2-fluór-2-(1,3-dioxoizoindolín-2-yl)-propán-1,3-dikarboxylovej, ktorý sa zmiešal s amoniakom v metanole (35 ml, 2 mol/l) a premiešaval sa pri laboratórnej teplote počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa potom odstránilo za vákua a zvyšok sa premiešaval s dichlórmetánom (50 ml) počas 10 minút. Organická vrstva sa premyla s vodou a soľankou (vždy po 40 ml) a vysušila sa nad síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sa zahrieval pod refluxom s karbonyldiimidazolom (0,65 g, 4 mmol/l) a dimetylamínopyridínom (50 mg) v tetrahydrofuráne (30 ml) počas 18 hodín. 1,3-Dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín sa izoloval extrakciou s etylacetátom a ďalej sa čistil pomocou chromatografie.

Príklad 10

Premiešavaná zmes dimetylésteru kyseliny L-glutámovej (2,0 g, 11,4 mmol/l) a anhydridu kyseliny ftálovej (1,7 g, 11,4 mmol) v kyseline octovej (30 ml) sa zahrievala pod refluxom počas jednej hodiny. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol dimetyl-2-(1,3-dioxoizoindolín-2-yl)pentán-1,5-dioát, ktorý sa ďalej čistil pomocou chromatografie.

Do premiešavaného roztoku dimetyl-2-(1,3-dioxoizoindolín-2-yl)-pentán-1,5-dioátu (1,0 g, 3,3 mmol/l) a tetrametyletyléndiamínu (0,5 g, 4,3 mmol/l) v tetrahydrofuráne (10 ml) sa pridal roztok 2,5 mol/l *n*-butyllítia (1,6 ml, 4 mmol/l) pri -79 °C. Po 30 minútach sa do zmesi pridal *N*-fluórbenzénsulfónimid (1 g, 3,2 mmol/l), a zmes sa potom ponechala dosiahnuť laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sa premiešaval s dichlórmetánom (100 ml) počas 10 minút. Organická vrstva sa premyla s vodou a soľankou (vždy po 30 ml) a vysušila sa nad síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol dimetyl-2-(1,3-dioxoizoindolín-2-yl)-2-fluórpentán-1,5-dioát, ktorý sa ďalej čistil pomocou chromatografie a konvertoval sa na 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín, ako je opísané vyššie v Časti D Príkladu 9.

Príklad 11

Premiešavaná zmes etyl-brómfluóracetátu (1,0 g, 5,4 mmol/l) a ftalidu draselného (1,0 g, 5,4 mmol/l) v dimetylformamide (10 ml) sa zahrievala pri 80 °C počas 3 hodín. Zmes sa premiešavala s éterom (50 ml) a vodou (50 ml) a organická vrstva sa potom premyla s vodou a soľankou (vždy po 30 ml) a vysušila sa nad síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol etyl-2-(1,3-dioxoizindolín-2-yl)-2-fluóracetát, ktorý sa ďalej čistil pomocou chromatografie.

Do premiešavaného roztoku etyl-2-(1,3-dioxoizindolín-2-yl)-2-fluóracetátu (0,80 g, 3,2 mmol/l) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa pridal lítium-diizopropylamid (1,7 ml, 3,4 mmol/l, 2 mol/l) pri -78 °C. Po 30 minútach sa do zmesi pridal *tert*-butyl akrylát (0,42 g, 3,2 mmol/l) a zmes sa ponechala dosiahnuť laboratórnu teplotu. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sa premiešaval s dichlórmetánom (50 ml) a vodou (30 ml) počas 10 minút. Organická vrstva sa premyla so soľankou (30 ml) a vysušila sa nad síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol *tert*-butyl-4-(1,3-dioxoizindolín-2-yl)-4-fluór-4-etoxykarbonylbutanoát, ktorý sa ďalej čistil pomocou kolónovej chromatografie.

Roztok *tert*-butyl-4-(1,3-dioxoizindolín-2-yl)-4-fluór-4-etoxykarbonylbutanoátu (1,1 g, 3 mmol/l) a kyseliny trifluóroctovej (5 ml) v dichlórmetáne (5 ml) sa premiešavala počas 18 hodín a potom s dichlórmetánom (50 ml) počas 10 minút. Organická vrstva sa premyla s vodou a soľankou (vždy po 30 ml) a vysušila sa nad síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytla kyselina 4-(1,3-dioxoizindolín-2-yl)-4-(etoxykarbonyl)-4-fluórbutánová, ktorá môže byť čistená pomocou chromatografie alebo použitá v nasledujúcom kroku bez ďalšieho čistenia.

Zmes kyseliny 4-(1,3-dioxoizindolín-2-yl)-4-(etoxykarbonyl)-4-fluórbutánovej (0,9 g, 2,8 mmol/l), karbonyl-diimidazolu (0,46 g, 2,8 mmol/l) a dimetylamino-pyrimidínu (0,68 g, 5,6 mmol/l) v tetrahydrofuráne (30 ml) sa zahrievala pod refluxom počas 18 hodín. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua a zvyšok sa premiešaval s dichlórmetánom (50 ml) počas 10 minút. Organická vrstva sa premyla s vodou a soľankou (vždy po 40 ml) a vysušila sa nad síranom sodným. Rozpúšťadlo sa odstránilo za vákua, čím sa poskytol 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izindolín, ktorý sa ďalej čistil pomocou kolónovej chromatografie.

Príklad 12

Tablety, každá obsahujúca 50 mg 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolínu, sa môžu pripraviť nasledujúcim spôsobom:

Zložky (na 1000 tabliet)

1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín	50,0 g
laktóza	50,7 g
pšeničný škrob	7,5 g
polyetylén glykol 6000	5,0 g
mastenec	5,0 g
stearan horečnatý	1,8 g
demineralizovaná voda	potrebné množstvo

Tuhé zložky sa najprv pretlačili cez sito veľkosti otvorov 0,6 mm. Aktívna zložka, laktóza, mastenec, stearan horečnatý a polovica škrobu sa potom zmiešali. Druhá polovica škrobu sa suspendovala v 40 ml vody a táto suspenzia sa pridala do vriaceho roztoku polyetylén glykolu v 100 ml vody. Výsledná pasta sa pridala do práškovitých látok a zmes sa granulovala, podľa potreby s prídavkom vody. Granulát sa vysušil počas noci pri 35 °C, pretlačil sa cez sito veľkosti otvorov 1,2 mm a zlisoval sa do formy tabliet približne 6 mm priemeru, ktoré sú konkávne na oboch stranách.

Príklad 13

Tablety, každá obsahujúca 100 mg 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolínu, sa môžu pripraviť nasledujúcim spôsobom:

Zložky (pre 1000 tabliet)

1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín	100,0 g
laktóza	100,0 g
pšeničný škrob	47,0 g
stearan horečnatý	3,0 g

Tuhé zložky sa najprv pretlačili cez sito veľkosti otvorov 0,6 mm. Aktívna zložka, laktóza, stearan horečnatý a polovica škrobu sa potom zmiešali. Druhá polovica škrobu sa suspendovala v 40 ml vody a táto suspenzia sa pridala do 100 ml vriacej vody. Výsledná pasta sa pridala do práškovitých látok a zmes sa granulovala, podľa potreby s prídavkom vody. Granulát sa vysušil počas noci pri 35 °C, pretlačil sa cez sito veľkosti otvorov 1,2 mm a zlisoval sa do formy tabliet približne 6 mm priemeru, ktoré sú konkávne na oboch stranách.

Príklad 14

Tablety na žuvanie, každá obsahujúca 75 mg 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluór-piperidín-3-yl)-izoindolín môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zložky (pre 1000 tabliet)

1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluór)piperidín-3-yl)izoindolín	75,0 g
manitol	23 0,0 g
laktóza	150,0 g
mastenec	21,0 g
glycín	12, 5 g
kyselina stearová	10,0 g
sacharín	1,5 g
roztok 5 % hmotnostných želatíny	potrebné množstvo

Všetky tuhé zložky sa najprv pretlačili cez sito s veľkosťou otvorov 0,25 mm. Manitol a laktóza sa zmiešali, granulovali s prídavkom želatinového roztoku, pretlačili sa cez sito s veľkosťou otvorov 2 mm, vysušili sa pri 50 °C a znova sa pretlačili cez sito s veľkosťou otvorov 1,7 mm. 1-Oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluór)piperidín-3-yl)izoindolín, glycín a sacharín sa pozorne zmiešali, pridal sa manitol, laktózový granulát, kyselina stearová a mastenec a celok sa dôkladne zmiešal a zlisoval do formy tabliet približne 10 mm priemeru, ktoré sú konkávne na oboch stranách a majú na hornej strane ryhu na rozlomenie.

Príklad 15

Tablety, každá obsahujúca 10 mg 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolínu, môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zložky (pre 1000 tabliet)

1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolín .	10,0 g
laktóza	328,5 g
kukuričný škrob	17, 5 g
polyetylén glykol 6000	5,0 g
mastenec	25,0 g
stearan horečnatý	4,0 g
demineralizovaná voda	potrebné množstvo

Tuhé zložky sa najprv pretlačili cez sito s veľkosťou otvorov 0,6 mm. Potom sa aktívna imidová zložka, laktóza, mastenec, stearan horečnatý a polovica škrobu dôkladne zmiešali. Druhá polovica škrobu sa suspendovala v 65 ml vody a táto suspenzia sa pridala do vriaceho roztoku polyetylén glykolu v 260 ml vody. Výsledná pasta sa pridala do práškovitých látok a celok sa zmiešal a granuloval, podľa potreby s prídavkom vody. Granulát sa vysušil počas noci pri 35 °C, pretlačil sa cez sito s veľkosťou otvorov 1,2 mm a zlisoval sa do formy tabliet približne 10 mm priemeru, ktoré sú konkávne na oboch stranách a majú na hornej strane zárez na prelomenie.

Príklad 16

Želatínové suché kapsuly, každá obsahujúca 100 mg 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolínu, môžu byť pripravené nasledujúcim spôsobom:

Zložky (pre 1000 tabliet)

1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolín	100,0 g
mikrokryštalická celulóza.	30,0 g
laurylsulfát sodný	2,0 g
stearan horečnatý	8,0 g

Laurylsulfát sodný sa preosial do 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolínu cez sito s veľkosťou otvorov 0,2 mm a tieto dve zložky sa dôkladne zmiešali počas 10 minút. Potom sa pridala mikrokryštalická celulóza cez sito s veľkosťou otvorov 0,9 mm a celok sa znova dôkladne zmiešal počas 10 minút. Nakoniec sa pridala stearan horečnatý cez sito s veľkosťou otvorov 0,8 mm, a po miešaní počas ďalších 3 minút sa zmes zaviedla v podieloch po 140 mg do želatínových suchých kapsúl veľkosti 0 (predĺžených).

Príklad 17

0,2 % injekčný alebo infúzny roztok sa môžu pripraviť napríklad nasledujúcim spôsobom:

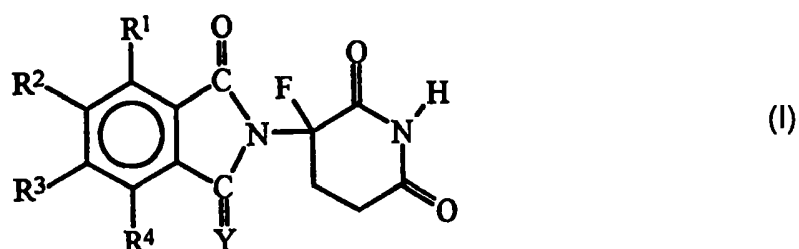
1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolín hydrochlorid	5,0 g
chlorid sodný	22,5 g
fosfátový pufer pH 7,4	300,0 g
demineralizovaná voda	do 2500,0 ml

1,3-Dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolín hydrochlorid sa rozpustil v 1000 ml vody a prefiltraval sa prostredníctvom mikrofiltra. Pridal sa roztok pufru a celok sa upravil do 2500 ml s vodou. Na prípravu dávkovej jednotkovej formy sa podiely 1,0 alebo 2,5 ml zavedú do sklenených ampúl (každá obsahuje 2,0 alebo 5,0 mg imidu).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Substituované 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny vybrané zo skupiny pozostávajúcej z

(a) 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolínu všeobecného vzorca I



v ktorom

Y je kyslík alebo H₂ a

každý z R¹, R², R³ a R⁴, nezávisle od ostatných, je vodík, halogén, alkyl z 1 až 4 uhlíkových atómov, alkoxy z 1 až 4 uhlíkových atómov, alebo aminoskupina a

(b) kyslých adičných solí týchto 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolínov, ktoré obsahujú dusíkový atóm schopný protonizovať sa.

2. Substituované 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny podľa nároku 1, v ktorých R¹, R², R³ a R⁴ sú vodíky.

3. Substituované 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny podľa nároku 1, v ktorých R¹, R², R³ a R⁴ sú rovnaké a každý je chlór, fluór, metyl alebo metoxyl.

4. Substituované 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny podľa nároku 1, v ktorých R³ je aminoskupina a R¹, R² a R⁴ sú vodíky.

5. Substituované 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny podľa nároku 1, v ktorých R⁴ je aminoskupina a R¹, R² a R³ sú vodíky.

6. Substituované 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny podľa nároku 1, v ktorých R^3 je metyl a R^1 , R^2 a R^4 sú vodíky.

7. Substituované 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolíny podľa nároku 1, v ktorých R^4 je metyl a R^1 , R^2 a R^3 sú vodíky.

8. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín.

9. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4-aminoizoindolín.

10. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolín.

11. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolín.

12. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachlórizoindolín.

13. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizoindolín.

14. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxo-izoindolín.

15. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-5-aminoizoindolín.

16. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín.

17. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4-aminoizoindolín.

18. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrafluórizoindolín.

19. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrachlórizoindolín.

20. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametylizoindolín.

21. Substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolín podľa nároku 1, ktorým je 1-oxo-2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-4,5,6,7-tetrametoxyzoindolín.

22. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje substituovaný 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)izoindolín podľa nároku 1 v dávke dostatočnej na podávanie v režime jednotlivej alebo viacnásobnej dávky na zníženie hladiny zápalových cytokínov u cicavcov v kombinácii s nosičom.

23. Použitie substituovaných 2-(2,6-dioxo-3-fluórpiperidín-3-yl)-izoindolínov podľa nároku 1 na výrobu liečiva na zníženie nežiadúcich hladín zápalových cytokínov u cicavcov.