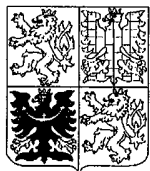


PŘÍHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 03.12.1997

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 03.12.1996

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1996/759788

(33) Země priority: US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 12.04.2000
(Věstník č. 4/2000)

(86) PCT číslo: PCT/US97/22369

(87) PCT číslo zveřejnění: WO98/24763

(21) Číslo dokumentu:

1999 - 1929

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. 7:

C 07 D 209/48

A 61 K 31/40

A 61 P 31/12

(71) Přihlašovatel:

CELGENE CORPORATION, Warren, NJ,
US;

(72) Původce:

Muller George W., Bridgewater, NJ, US;
Shire Mary, Plainfield, NJ, US;
Stirling David I., Branchburg, NJ, US;

(74) Zástupce:

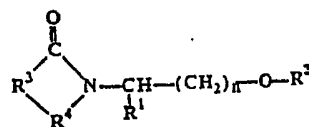
Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
110 00;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Imunoterapeutické imidy/amidy jako PDE a
TNF inhibitory, farmaceutická kompozice
obsahující tyto imidy/amidy, způsob redukce
hladin TNFalfa a způsob inhibice
fosfodiesterázy u savců**

(57) Anotace:

Nové imidoethery/amidoethery a alkoholy obecného vzorce I,
ve kterém R² znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až
8 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, pyridylmethylou
skupinu nebo alkoxyethylou skupinu; R⁴ znamená -CX-,
CH₂ nebo -CH₂CX-; X znamená atom kyslíku nebo atom síry;
a n znamená 0, 1, 2 nebo 3, jsou inhibitory cytokinů, které
zahrnují nádor nekrotizující faktor α a mohou být použity pro
léčení kachexie, endotoxického šoku, artritidy, astmatu a pro
inhibici retrovirové replikace. Typickým zástupcem sloučenin
podle vynálezu je 3-ftalimido-3-(3', 4'-
dimethoxyfenyl)propan-1-ol.



Imunoterapeutické imidy/amidy jako PDE a TNF inhibitory, farmaceutická kompozice obsahující tyto imidy/amidy, způsob redukce hladin TNF α a způsob inhibice fosfodiesterázy u savců

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu redukce hladin TNF α a inhibice fosfodiesterázy u savců a sloučenin a kompozic použitelných při tomto způsobu redukce.

Dosavadní stav techniky

TNF α neboli nádor nekrotizující faktor α je cytokin, který je uvolňován zejména jednojadernými fagocyty v odezvě na imunostimulátory. Pokud se podá zvířatům nebo lidem, potom může TNF α způsobit zánět, horečku, kardiovaskulární poruchy, krvácení a srážení krve, a akutní fázové odezvy podobné odezvám sledovaným během akutních infekcí a během šoku.

Vysoká nebo neregulovaná produkce TNF α přispívá k celé řadě chorobných stavů. Mezi tyto chorobné stavy lze zařadit endotoxemii a/nebo syndrom toxického šoku (Tracey a kol., *Nature* **330**, 662-664 (1987) a Hinshaw a kol., *Circ. Shock* **30**, 279-292 (1990)); kachexii (Dezube a kol., *Lancet*, **335** (8690), **662** (1990)); a syndrom respirační vyčerpanosti dospělých (ARDS), při kterém byla ve vzorcích odsátých z plic ARDS pacientů zjištěna koncentrace TNF α v přebytku 12 000 pg/ml (Millar a kol., *Lancet* **2** (8665), 712-714

(1989)). Systemická infuze rekombinantní TNF α má rovněž za následek změny typicky se vyskytující u ARDS (Ferrai-Baliviera a kol., *Arch. Surg.* **124**(12), 1400-1405 (1989)).

Rovněž se zdá, že TNF α se podílí na onemocněních kostí souvisejících s resorpcí kostní hmoty, mezi které patří zejména artritida, u níž bylo zjištěno, že pokud jsou aktivovány, budou leukocyty vykazovat kost-resorbující aktivitu a ze získaných dat vyplývá, že TNF α přispívá k této aktivitě (Bertolini a kol., *Nature* **319**, 516-518 (1986) a Johnson a kol., *Endocrinology* **124**(3), 1424-1427 (1989)). Prokázalo se, že TNF α stimuluje kostní resorpci a inhibuje tvorbu kostí *in vitro* a *in vivo* tím, že stimuluje tvorbu a aktivaci osteoklastů společně s inhibicí funkce osteoblastů. Ačkoliv se TNF α může podílet na mnoha onemocněních souvisejících s resorpcí kostí včetně artritidy, nejzávažnější vazbou s určitou chorobou je spojení mezi produkcí TNF α nádorovou nebo hostitelskou tkání a zhoubnou hyperkalcemií (*Calci. Tissue Int. (US)* **46** (dodatek), S3-10 (1990)). U reakce „štěp versus hostitel“ byly zvýšené hladiny TNF α v séru spojovány s hlavními komplikacemi následujícími po akutních transplantacích allogenické kostní dřeně (Holler a kol., *Blood*, **75**(4), 1011-1016 (1990)).

Mozková malárie je smrtícím hyperakutním neurologickým syndromem spojovaným s vysokou hladinou TNF α v krvi a nejzávažnější komplikací, která se objevuje u pacientů postižených malárií. Hladiny TNF α v séru přímo korelovaly se závažností onemocnění a prognózou pacientů trpících akutní malárií (Grau a kol., *N. Engl. J. Med.* **320** (24), 1586-1591 (1989)).

Rovněž se zdá, že $\text{TNF}\alpha$ hraje určitou roli v případech chronických plicních zánětů. Ukládání částic oxidu křemičitého způsobuje silikózu, což je nemoc, související s progresivním respiračním poškozením, způsobená fibrotickou reakcí. Protilátky $\text{TNF}\alpha$ zcela blokovaly fibrózu plic indukovanou oxidem křemičitým u myši (Pignet a kol., *Nature*, **344**:245-247 (1990)). Vysoké hladiny $\text{TNF}\alpha$ produkce (v séru a izolovaných makrofázích) byly demonstrovány na zvířecích modelech fibrózy, která je indukovaná oxidem křemičitým a azbestem (Bissonnette a kol., *Inflammation* **13**(3), 329-339 (1989)). Rovněž se zjistilo, že alveolární makrofágy pacientů trpících pulmonární sarkoidózou spontánně uvolňují velká množství $\text{TNF}\alpha$ v porovnání s makrofágy normálních dárců (Baughman a kol., *J. Lab. Clin. Med.* **115** (1), 36-42 (1990)).

$\text{TNF}\alpha$ je rovněž součástí zánětlivé odezvy, která následuje po reperfúzi (reperfúzní poranění) a je hlavní příčinou poškození tkáně potom, co u pacienta došlo ke ztrátě krve (Vedder a kol., *PNAS* **87**, 2643-2646 (1990)). $\text{TNF}\alpha$ rovněž mění vlastnosti endotelových buněk a vykazuje různé aktivity pro-koagulantu, například způsobuje zvýšení aktivity pro-koagulantu tkáňového faktoru, a potlačuje anti-koagulační dráhu proteinu C a rovněž snižuje expresi trombomodulinu (Sherry a kol., *J. Cell Biol.* **107**, 1269-1277 (1988)). $\text{TNF}\alpha$ má pro-zánětlivé účinky, které z něho společně s jeho brzkou produkcí (během počátečního stadia zánětu) činní pravděpodobný mediátor tkáňového poškození v případech několika závažných onemocnění, která zahrnují neomezujícím způsobem infarkt myokardu, mrtvici a šok oběhového systému. Zvláštní důležitost může mít exprese kohezních molekul indukovaná $\text{TNF}\alpha$, například intra-

celulárních kohezních molekul (ICAM) nebo endotelových leukocytových kohezních molekul (ELAM) na buňkách endotelu (Munro a kol., *Am. J. Path.* **135** (1), 121-132 (1989)).

Kromě toho se nyní ukázalo, že $\text{TNF}\alpha$ je účinným aktivátorem replikace retroviru zahrnující aktivaci HIV-1 (Duh a kol., *Proc. Nat. Acad. Sci.* **86**, 5974-5978 (1989); Poll a kol., *Proc. Nat. Acad. Sci.* **87**, 782-785 (1990); Monto a kol., *Blood* **79**, 2670 (1990); Clouse a kol., *J. Immunol.* **142**, 431-438 (1989); Poll a kol., *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191-197 (1992)). AIDS je důsledkem infekce T lymfocytů virem HIV (virus lidské imunodeficiency). Byly identifikovány alespoň tři typy nebo kmeny HIV, tj. HIV-1, HIV-2 a HIV-3. V důsledku HIV infekce je narušena imunita mediovaná T-buňkami a infikovaní jedinci vykazují vážné infekce a/nebo neobvyklé novotvary. HIV vstup do T lymfocytu vyžaduje aktivaci T lymfocytu. Další viry, například HIV-1 a HIV-2, infikují T lymfocyty po aktivaci T buněk a tato exprese virového proteinu a/nebo replikace je mediována nebo udržována díky aktivaci těchto T buněk. Potom, co je aktivovaný T lymfocyt infikován HIV, se musí T lymfocyt i nadále udržovat v aktivním stavu, aby umožnil HIV genovou expresi a/nebo HIV replikaci. Cytokiny, konkrétně $\text{TNF}\alpha$, se podílí na HIV proteinové expresi mediované aktivovanými T-buňkami a/nebo na virové replikaci při udržování aktivace T lymfocytů. Interference s cytokinovou aktivitou tedy tím, že brání významnější cytokinové produkci $\text{TNF}\alpha$ u jedinců infikovaných virem HIV nebo ji inhibuje, pomáhá omezovat udržovanou aktivitu T lymfocytů, vyvolanou infekcí HIV.

Monocyty, makrofágy a odvozené buňky, například kupfferové a gliové buňky se rovněž podílí na udržování HIV

infekce. Tyto buňky, jakými jsou například T buňky, jsou cílem pro replikaci viru a úroveň virové replikace závisí na aktivačním stavu buněk (Rosenberg a kol., *The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology*, **57** (1989)). Ukázalo se, že cytokiny, například $\text{TNF}\alpha$, aktivují HIV replikaci u monocytů a/nebo makrofágů (Poli a kol., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **87**, 782-784 (1990)) a brání tak produkci cytokinu nebo ji inhibují nebo pomáhají při omezení HIV progresu, jak již bylo diskutováno výše v souvislosti s T buňkami. Další studie identifikovaly $\text{TNF}\alpha$ jako společný faktor pro aktivaci HIV *in vitro* a poskytly jasný mechanismus působení přes nukleový regulační protein, který se nachází v cytoplasmě buněk (Osborn a kol., *PNAS* **86**, 2336-2340). Z těchto zjištění vyplývá, že snížení $\text{TNF}\alpha$ syntézy může mít antivirový účinek v případě HIV infekcí tím, že zredukuje transkripci a produkci tohoto viru.

HIV virová replikace latentního HIV v T buňce a makrofágových liniích může být indukována $\text{TNF}\alpha$ (Folks a kol., *PNAS* **86**, 2365-2368 (1989)). Molekulový mechanismus pro virovou indukující aktivitu vyplývá ze schopnosti $\text{TNF}\alpha$ aktivovat genový regulační protein ($\text{NF}\kappa\text{B}$), který se nachází v cytoplasmě buněk a který podporuje HIV replikaci navázáním na virovou regulační genovou sekvenci (LTR) (Osborn a kol., *PNAS* **86**, 2336-2340 (1989)). Na $\text{TNF}\alpha$ v případě kachexie, která se vyskytuje u pacientů trpících AIDS, ukazuje zvýšená hladina $\text{TNF}\alpha$ v séru a vysoké hladiny spontánní $\text{TNF}\alpha$ produkce v periferních krevních monocitech pacientů (Wright a kol., *J. Immunol.* **141** (1), 99-104 (1988) (Eur J. Gastroen Hepat, **6**, (9), 821-829 (1994)) (*J. Exp. Med.*, 1121-1227 (1988))).

TNF α se z podobných důvodů, jako v předcházejících případech podílí i na dalších virových infekcích, jako je například vir cytomegalie (CMV), chřipkový vir, adenovir a oparové viry.

Dá se předpokládat, že suprese účinků TNF α může být přínosem při léčení celé řady chorobných stavů. Mezi tyto chorobné stavy patří například septický šok, sepse, endotoxický šok, hemodynamický šok a septický syndrom, postischemické reperfúzní poranění, malárie, mykobakteriální infekce, meningitida, psoriáza, městnavé poranění srdce, vazivová onemocnění, kachexie, odhojení štěpu, rakovina, onemocnění způsobená oslabením autoimunitního systému, infekce vyskytující se v souvislosti s AIDS, kloubní revmatismus, revmatická spondylitida, osteoartritida a další artritické stavy, zánětlivé onemocnění střev, Crohnova choroba, vředovitá kolitida, skleróza multiplex, systémový lupus erythematoses, ENL u lepry, poškození z ozáření a alveolární poškození způsobená překyselením krve. Pro tyto účely se v minulosti používaly steroidy, například dexamethason a prednisolon, a rovněž polyklonální a monoklonální protilátky (Beutler a kol., *Science* **234**, 470-474 (1985); WO 92/11383) (Clinical and Experimental Rheumatology 1993, 11 (dodatek 8), 5173-5175) (PNAS 1992, 89, 9784-88) (Annals of the Rheumatic Diseases 1990, 49, 480-486).

Nukleový faktor κB (NF κB) je pleiotropní transkripční aktivátor (Lenardo a kol., *Cell* 1989, 58, 227-29), který se podílí na celé řadě různých chorob a zánětlivých stavů. Předpokládá se, že NF κB reguluje hladinu cytokinů zahrnujících neomezujícím způsobem TNF α a že je aktivátorem HIV transkripce (Dbaibo a kol., *J. Biol. Chem.* 1993, 17762-

66; Duh a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, **86**, 5974-78; Bachelerie a kol., Nature 1991, **350**, 709-12; Boswas a kol., J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, **6**, 778-786; Suzuki a kol., Biochem. and Biophys. Res. Comm. 1993, **193**, 277-83; Suzuki a kol., Biochem. and Biophys. Res. Comm. 1992, **189**, 1709-15; Suzuki a kol., Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, **31**(4), 693-700; Shakhov a kol., 1990, 171, 35-47; a Staal a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, **87**, 9943-47). Takže inhibice NF κ B vaznosti může regulovat transkripci cytokinového genu (genů) a díky této modulaci a dalším mechanismům je použitelný při inhibici množství chorobných stavů. Sloučeniny nárokované v tomto vynálezu mohou inhibovat účinek NF κ B v jádru a jsou tedy použitelné při léčení různých chorob, které zahrnují neomezujícím způsobem kloubní revmatismus, revmatickou spondylitidu, osteoartritidu a další artritické stavy, septický šok, sepsi, endotoxický šok, odhojení štěpu, vysílení, Crohnova nemoc, vředovitá kolitida, skleróza multiplex, systémový lupus erythematoses, ENL u lepry, HIV, AIDS a oportunistické infekce při AIDS.

Hladiny TNF α a NF κ B jsou ovlivněny vzájemnou zpětnou smyčkou. Jak bylo zmíněno výše, sloučeniny podle vynálezu ovlivňují hladiny jak TNF α , tak NF κ B. Nicméně v současné době není známo jakým způsobem sloučeniny podle vynálezu regulují hladiny TNF α , NF κ B nebo obou těchto faktorů.

Mnoho buněčných funkcí, které se podílí na zánětlivých podmínkách a chorobách zahrnujících astma, záněty a další stavy, jsou mediovány hladinami adenosin-3',5'-cyklického monofosfátu (cAMP) (Lowe and Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992). Ukázalo se, že zvýšení cAMP v zánětlivých leukocytech inhibuje jejich aktivitu a následně

uvolňuje zánětlivé mediátory. Zvýšené hladiny cAMP rovněž způsobují uvolnění hladkého svalu dýchacích cest.

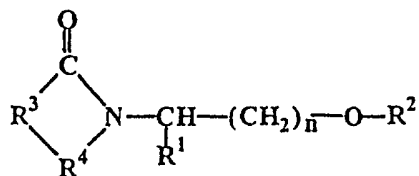
Primární celulární mechanismus inaktivace cAMP je zlomem způsobeným cAMP rodinou isoenzymů, označovaných jako cyklické nukleotidové fosfodiesterázy (PDE) (Beavo a Reitsnyder, *Trends in Pharm.*, **11**, 150-155 (1990)). Doposud bylo objeveno sedm zástupců této skupiny. Uvažuje se například, že inhibice PDE typu IV je zvláště účinná jak pokud jde o inhibici uvolňování zánětlivých mediátorů, tak rovněž při uvolňování hladkého svalu dýchacích cest (Verghese a kol., *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **272**(3), 1313-1320, 1995). Sloučeniny, které inhibují PDE IV tedy specificky inhibují zánět a uvolňují hladký sval dýchacích cest při minimu nežádoucích vedlejších účinků, jakými jsou například vliv na kardiovaskulární systém nebo nežádoucí ovlivňování krevních destiček. V současné době používané PDE IV inhibitory postrádají při aplikaci přijatelných terapeutických dávek selektivní účinek.

Sloučeniny podle vynálezu jsou použitelné při inhibici fosfodiesterázy, zejména PDE III a PDE IV a při léčení chorobných stavů mediováných fosfodiesterázou.

Podstata vynálezu

Vynález je založen na zjištění, podle kterého třída nepolypeptidových imidů/amidů, které budou dále popsány podrobněji, inhibuje účinek $\text{TNF}\alpha$.

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce:



ve kterém

- R^1 znamená (i) přímou, větvenou nebo cyklickou substituovanou nebo nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, (ii) fenylovou skupinu nebo fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, které se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu, acylaminoskupinu, alkyl(dialkyl)aminoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, bicykloalkylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, bicykloalkoxyskupinu s 5 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu;
- R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, pyridylmethylovou skupinu nebo alkoxy-methylovou skupinu;
- R^3 znamená i) ethylenovou skupinu, ii) vinylenovou skupinu, iii) větvenou alkýlenovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, iv) větvenou alkenylenovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v) cykloalkýlenovou skupinu se 4 až 9

atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou 1 nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu; vi) cykloalkenylenovou skupinu se 4 až 9 atomy uhlíku substituovanou nebo nesubstituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu; vii) o-fenylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogeno-skupinu; viii) naftylovou skupinu nebo ix) pyridylovou skupinu;

R⁴ znamená -CX-, -CH₂- nebo -CH₂CX-;

X znamená atom kyslíku nebo atom síry; a

n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

První výhodná podtřída obecného vzorce II se týká sloučenin, ve kterých R³ znamená o-fenyleneovou skupinu;

R¹ znamená 3,4-diethoxyfenylovou skupinu nebo 3-ethoxy-4-methoxyfenylovou skupinu; a

R⁴ znamená -CO-, -CO₂- nebo -CH₂CO-.

Typické sloučeniny podle vynálezu zahrnují:

3-ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propan-1-ol;

2-ftalimido-2-(3',4'-dimethoxyfenyl)ethanol;

3-ftalimido-3-(3',4'-diethoxyfenyl)propan-1-ol;

3-ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-methoxypropan;

2-ftalimido-2-(3',4'-dimethoxyfenyl)methoxyethan;

3-ftalimido-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-1-methoxypropan;

3-ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-ethoxypropan;

3-ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-(3-pyridylmethoxy)-propan;

3-ftalimido-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-1-(3-pyridylmethoxy)-propan;

3-ftalimido-3-naftylpropan-1-ol;

3-ftalimido-3-(3',4'-diethylfenyl)propan-1-ol;

3-ftalimido-3-(3',4'-dipropylfenyl)propan-1-ol;

3-ftalimido-3-(3',4'-diethylfenyl)-1-methoxypropan;
3-ftalimido-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-1-ethoxypropan;
3-ftalimido-3-cyklohexyl-1-methoxypropan;
3-ftalimido-3-(3',4'-diethylcyklohexyl)-1-methoxypropan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propan-1-ol;
2-(1'-oxoisoindolinylnyl)-2-(3',4'-dimethoxyfenyl)ethanol;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3',4'-diethoxyfenyl)propan-1-ol;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-methoxy-
propan;
2-(1'-oxoisoindolinylnyl)-2-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-methoxy-
ethan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-1-methoxy-
propan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-ethoxy-
propan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-(3-pyri-
dylmethoxy)propan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-1-(3-pyri-
dylmethoxy)propan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-naftylpropan-1-ol;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3',4'-diethylfenyl)propan-1-ol;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3',4'-dipropylfenyl)propan-1-ol;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3',4'-diethylfenyl)-1-methoxy-
propan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-1-ethoxy-
propan;
3-ftalimido-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)propan-1-ol;
3-ftalimido-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxypropan;
3-ftalimido-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)propan-1-ol;
3-ftalimido-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxypropan;
3-ftalimido-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)propan-1-ol;

3-ftalimido-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxypropan;
3-ftalimido-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)propan-1-ol;
3-ftalimido-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxypropan;
3-ftalimido-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)propan-1-ol;
3-ftalimido-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)-1-methoxypropan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxypropan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)propan-1-ol;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxypropan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)-propan-1-ol;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxypropan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)-propan-1-ol;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxypropan;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)propan-1-ol;
3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)-1-methoxypropan;
3-(3-aminoftalimido)-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxypropan;
3-(3-aminoftalimido)-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)propan-1-ol;
3-(3-aminoftalimido)-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxypropan;

3-(3-aminoftalimido)-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)-
propan-1-ol;
3-(3-aminoftalimido)-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)-1-
methoxypropan;
3-(3-aminoftalimido)-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)-
propan-1-ol;
3-(3-aminoftalimido)-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)-1-
methoxypropan;
3-(3-aminoftalimido)-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)propan-1-
ol;
3-(3-aminoftalimido)-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)-1-methoxy-
propan;
3-(3-hydroxyftalimido)-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-
methoxypropan;
3-(3-hydroxyftalimido)-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)-
propan-1-ol;
3-(3-hydroxyftalimido)-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)-1-
methoxypropan;
3-(3-hydroxyftalimido)-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)-
propan-1-ol;
3-(3-hydroxyftalimido)-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)-
1-methoxypropan;
3-(3-hydroxyftalimido)-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)-
propan-1-ol;
3-(3-hydroxyftalimido)-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)-1-
methoxypropan;
3-(3-hydroxyftalimido)-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)propan-1-
ol;
3-(3-hydroxyftalimido)-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)-1-
methoxypropan;
3-homoftalimido-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxy-
propan;

3-homoftalimido-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)propan-1-ol;
3-homoftalimido-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxy-
propan;
3-homoftalimido-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)propan-
1-ol;
3-homoftalimido-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)-1-
methoxypropan;
3-homoftalimido-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)propan-1-
ol;
3-homoftalimido-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)-1-
methoxypropan;
3-homoftalimido-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)propan-1-ol;
3-homoftalimido-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)-1-methoxy-
propan;
3-(4-aminoftalimido)-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-
methoxypropan;
3-(4-aminoftalimido)-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)propan-
1-ol;
3-(4-aminoftalimido)-3-(3'-propoxy-4'-methoxyfenyl)-1-
methoxypropan;
3-(4-aminoftalimido)-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxy-
fenyl)propan-1-ol;
3-(4-aminoftalimido)-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)-1-
methoxypropan;
3-(4-aminoftalimido)-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)-
propan-1-ol;
3-(4-aminoftalimido)-3-(3'-isopropoxy-4'-methoxyfenyl)-1-
methoxypropan;
3-(4-aminoftalimido)-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)propan-1-
ol;
3-(4-aminoftalimido)-3-(3'-ethoxy-4'-ethylfenyl)-1-methoxy-
propan.

Výraz „alkylová skupina“, jak je zde použit, označuje jednovalenční nasycený přímý nebo větvený uhlovodíkový řetězec. Není-li stanoveno jinak, mohou tyto řetězce obsahovat 1 až 18 atomů uhlíku. Reprezentanty těchto alkylových skupin jsou methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina, butylová skupina, isobutylová skupina, sek.-butylová skupina, terc.-butylová skupina, pentylová skupina, isopentylová skupina, neopentylová skupina, terc.-pentylová skupina, hexylová skupina, isohexylová skupina, heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina, decylová skupina, undecylová skupina, dodecylová skupina, tridecylová skupina, tetradecylová skupina, pentadecylová skupina, hexadecylová skupina, heptadecylová skupina, oktadecylová skupina apod. Pokud je alkylové skupině přiřazen přívlástek „nižší“, potom tato skupina bude obsahovat 1 až 6 atomů uhlíku. Stejný význam má tento přívlástek, pokud se aplikuje na výraz „alkanová skupina“ a na odvozené výrazy, například na výraz „alkoxyskupina“.

Sloučeniny podle vynálezu lze pod dohledem kvalifikovaných odborníků použít k inhibici nežádoucích účinků $\text{TNF}\alpha$. Sloučeniny lze podávat savcům orálně, rektálně nebo parenterálně, samotné nebo v kombinaci s dalšími terapeutickými činidly, která zahrnují antibiotika, steroidy atd. Orální dávkové formy zahrnují tablety, kapsle, dražé a podobné tvarované a lisované farmaceutické formy. Pro parenterální podání, které zahrnuje intramuskulární, intratekální, intravenózní a intraarteriální způsob podání, lze použít isotonické fyziologické roztoky obsahující 20 až 100 mg/ml sloučeniny podle vynálezu. Rektální podání lze realizovat použitím čípků, k jejichž výrobě lze použít běžné nosiče včetně kakaového másla.

Dávkové režimy se sice musí přizpůsobit příslušné indikaci, věku, váze a celkovému fyzickému stavu pacienta a žádané odezvě, ale obecně se dávky, které se podle potřeby podají v jedné dávce nebo v dělených dávkách, budou pohybovat v rozmezí přibližně od 1 do 500 mg/den. Obecně lze počáteční léčebný režim okopírovat u režimů, o nichž je známo, že při léčení dalších chorobných stavů mediovaných $\text{TNF}\alpha$ sloučeninami podle vynálezu účinně ovlivňují aktivitu $\text{TNF}\alpha$. U léčených jednotlivců se bude pravidelně kontrolovat počet T buněk a poměr T4/T8 a/nebo míra virémie, jako úroveň reverzní transkriptázy nebo virových proteinů a/nebo vývoj problémů spojených s onemocněním mediovaným cytokiny, například kachexií nebo svalovou degenerací. Pokud se při normálním léčebném režimu neobjeví žádné nežádoucí účinky, potom se množství podávaného činidla, které ovlivňuje aktivitu cytokinů, zvýší, například o padesát procent za týden.

Sloučeniny podle vynálezu lze rovněž aplikovat topicky při léčení nebo prevenci topických chorobných stavů mediovaných nebo exacerbovaných, například virových infekcí, zejména infekcí způsobených oparovými viry nebo virovou konjunktivitidou, lupenkou a dalšími poruchami a chorobami kůže atd.

Sloučeniny lze rovněž použít při veterinárním ošetření jiných savců než je člověk, u kterých je třeba provést prevenci nebo přímo inhibovat produkci $\text{TNF}\alpha$. Mezi choroby zvířat mediované $\text{TNF}\alpha$, které je třeba terapeuticky nebo profylakticky léčit, lze zařadit výše jmenované chorobné stavy a zejména virové infekce. Jako příklady lze zmínit virus kočičí imunodeficiency, virus koňské infekční anemie,

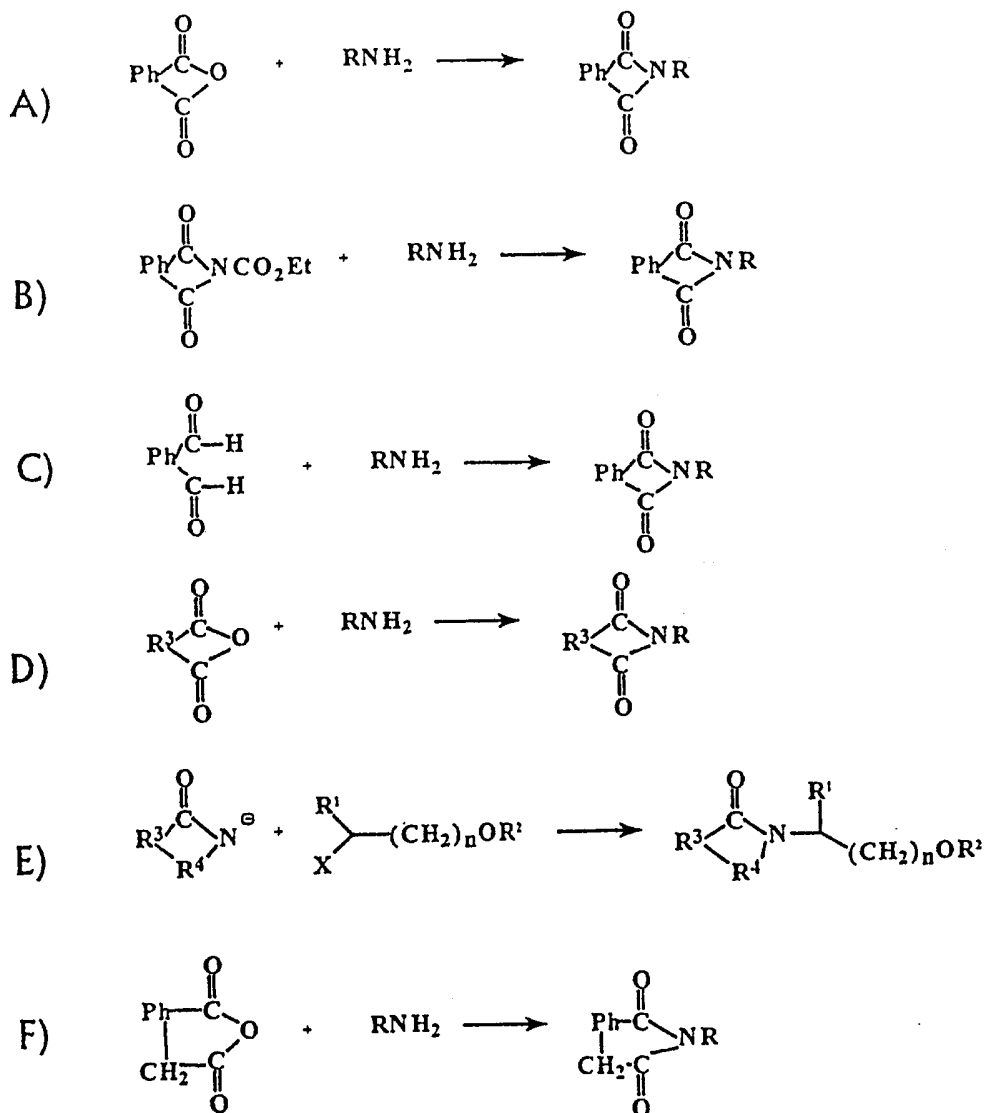
virus kozí artritidy, visna virus a maedi virus a rovněž další lentiviry.

Některé sloučeniny podle vynálezu mají alespoň jeden chirální střed a mohou existovat ve formě optických isomerů. Do rozsahu vynálezu spadají jak racemáty těchto isomerů, tak samotné jednotlivé isomery a rovněž diastereoisomery, pokud u nich existují alespoň dva chirální středy. Racemáty lze použít jako takové, nebo je lze mechanicky, například chromatograficky pomocí chirálního rozpouštědla, separovat na jednotlivé isomery. Alternativně lze jednotlivé isomery připravit v chirální formě nebo je separovat ze směsi chemickou cestou, tj. vytvořením solí s chirální kyselinou, například s jednotlivými enantiomery kyseliny 10-kafro-sulfonové, kyseliny kafrové, kyseliny alfa-bromokafrové, kyseliny methoxyoctové, kyseliny vinné, kyseliny diacetylvinné, kyseliny maleinové, kyseliny pyrrolidon-5-karboxylové apod., následným uvolněním jedné nebo obou rozpuštěnýchází a případným zopakováním postupu tak, aby se získal jeden nebo oba v podstatě opticky čisté isomery, tj. ve formě mající optickou čistotu vyšší než 95%.

Prevenici nebo inhibici produkce TNF α těmito sloučeninami lze běžně analyzovat za použití anti-TNF α protilátek. Destičky (Nunc Immunoplates, Roskilde, DK) se například ošetřují 12 až 14 hodin při 4°C 5 μ g/ml purifikovaných králíčích anti-TNF α protilátek. Potom se takto ošetřené destičky 2 hodiny blokují při 25°C PBS/0,05% Tween, který obsahuje 5 mg/ml BSA. Po promytí se aplikovalo 100 μ l neznámých a kontrolních vzorků a destičky se inkubovaly 12 až 14 hodin při 4°C. Potom se plotny promyly a analyzovaly pomocí konjugátu peroxidázy (křen) a

myších anti-TNF α monoklonálních protilátek a zabarvily o-fenylendiaminem ve fosfát-citrátovém pufru obsahujícím 0,012% peroxidu vodíku a odečet se provedl při 492 nm.

Sloučeniny podle vynálezu lze připravit pomocí metod, které jsou známe jako metody pro přípravu imidů. Výhodné obecné reakční schéma zahrnuje reakci substituovaného aminu s vhodným anhydridem. Dalšími, v daném oboru známými, syntetickými metodami, které lze v tomto případě použít, jsou například způsoby přípravy ftalimidosloučenin, které se připraví reakcí substituovaného aminu s anhydridem kyseliny ftalové, N-karbethoxyftalimidem nebo dikarboxaldehydem kyseliny ftalové. Tyto způsoby přípravy ilustrují následující reakční schémata:



Následující příklady mají pouze ilustrativní charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen přiloženými patentovými nároky.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Kyselina 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionová

Míchaná suspenze 3,4-dimethoxybenzaldehydu (131 g, 788 mmol) a octanu amonného (121,5 g, 1576 mmol) v ethanolu (95%, 400 ml) se ohřála na 45 až 50°C, což vedlo k vytvoření oranžového roztoku. Do tohoto roztoku se přidala kyselina malonová (82,0 g, 788 mmol) a získaný roztok se přes noc vařil pod zpětným chladičem. Po ohřátí se vysrážela bílá pevná látka, získaná suspenze se nechala ochladit na pokojovou teplotu a přefiltrovala. Pevná látka se promyla ethanolem, vysušila na vzduchu a následně ve vakuu (60°C, <1 mm), čímž se získala kyselina 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionová ve formě bílé pevné látky (100,14 g, 56% výtěžek), která se již nečistila.

T.t. 208,0-210,0°C

^1H NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}/\text{TSP}$) δ 7,08-6,91 (m, 3H), 4,22 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,55 (dd, $J=2,7\text{Hz}$, 2H);
 ^{13}C NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}/\text{TSP}$) δ 182,9, 150,8, 149,8, 140,7, 121,6, 114,6, 112,8, 58,6, 55,4, 49,8.

Příklad 2**Methyl-3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionát**

Do míchané suspenze kyseliny 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionové (70,1 g, 312 mmol) v methanolu (400 ml) se při teplotě 0°C po kapkách přidal acetylchlorid (47,6 ml, 667 mmol). Po dalších 15 minutách se ledová lázeň odstranila. Výsledný čirý roztok se míchal 2 hodiny při pokojové teplotě. Systém se otevřel a rozpouštědlo se přes noc vyfoukalo plynným dusíkem. K pevné látce se přidal methanol (50 ml) a ether (300 ml). Výsledná suspenze se míchala 1 hodinu při pokojové teplotě. Suspenze se přefiltrovala a pevná látka se promyla etherem (100 ml). Pevná látka se rozpustila ve směsi uhličitanu sodného (200 ml, nasycený), vody (200 ml) a methylenchloridu (250 ml). Organická vrstva se separovala a vodná vrstva se extrahovala methylenchloridem (3 x 250 ml). Sloučené organické vrstvy se vysušily nad síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla se získal methyl-3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionát ve formě oleje (60,2 g, 81% výtěžek).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,77 (s, 2H, NH_2), 2,65 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3,68 (s, 3H, CH_3), 3,87 (s, 3H, CH_3), 3,89 (s, 3H, CH_3), 4,39 (t, $J=\text{Hz}$, 1H, CH), 6,81-6,93 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 44,00, 51,48, 52,18, 55,72, 55,76, 109,20, 111,02, 118,02, 137,21, 148,11, 148,93, 172,34. Elementární analýza vypočtena pro $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{NO}_4 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$: vypočteno: C, 59,19; H, 7,19; N, 5,81. Nalezeno: C, 59,38; H, 7,09; N, 5,9.

Příklad 3**3-Amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propan-1-ol**

Roztok 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionátu (4,12 g, 17,2 mmol) v methanolu (50 ml) se pozvolna přidal do míchaného borohydridu sodného (6,51 g, 17,2 mmol). Potom, co bylo ukončeno počáteční šumění, se směs vařila 1 hodinu pod zpětným vaříčem. Průběh reakce se monitoroval pomocí chromatografie na tenké vrstvě (20% ethylacetát/hexan, UV). Reakce se ukončila po jedné hodině. Reakce se nechala vychladnout a po vychladnutí se přidalo 20 ml vody. Po odstranění methanolu ve vakuu se vytvořila guma, které se extrahovala v methylenchloridu (3 x 20 ml). Sloučené extrakty se vysušily nad síranem hořečnatým a po zahuštění poskytly olej, který se uložil do lednice. Získaná vosková, pevná látka se vysušila ve vakuu (60°C, <1 mm) a poskytla 3,30 g (86% výtěžek) produktu ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,91-6,78 (m, 3H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,84-3,71 (s, 2H), 3,91-2,45 (široké m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H).

Příklad 4**3-Amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-propanol**

Do míchaného borohydridu sodného v pevném stavu (94,18 g, 2,49 mol) se při 0°C přidal methanol (50 ml). Do této směsi se rovněž při 0°C v průběhu jedné hodiny přidal roztok methyl-3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionátu (59,5 g, 249 mmol) v methanolu (950 ml). Získaná směs se

30 minut míchala v ledové lázni, dokud se teplota reakční směsi neustálila na teplotě 35°C nebo nižší. (Upozornění: pokud se ledová lázeň odstraní příliš brzy, může dojít k vysoce exoterní reakci.) Vodní lázeň se potom odstranila a roztok se vařil 16 hodin pod zpětným chladičem. Po uplynutí této doby se roztok nechal ochladit na pokojovou teplotu. Do roztoku se při 0°C přidala voda (300 ml) a následně methylenchlorid (250 ml). Výsledná suspenze se přefiltrovala. Polovina filtrátu se odpařila ve vakuu. Výsledný roztok se rozpustil v methylenchloridu (500 ml) a vodě (300 ml). Organická vrstva se separovala, vodná vrstva se extrahovala methylenchloridem (3 x 500 ml). Sloučené organické vrstvy se promyly solankou (100 ml) a vysušily nad síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla se získal olej, který po vysušení ve vakuu poskytl 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-propanol ve formě bílé, pevné látky (42,15 g, 80% výtěžek).

T.t. 63,5-65,5°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 6,91-6,78 (m, 3H), 4,15-4,04 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,84-3,71 (s, 2H), 3,91-2,45 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 2H). Elementární analýza vypočtena pro $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: vypočteno: C, 62,54; H, 8,11; N, 6,63. Nalezeno: C, 62,01; H, 7,80; N, 6,49.

Příklad 5

3-Ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propan-1-ol

Směs 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propan-1-olu (1,11 g, 5 mmol) a anhydridu kyseliny ftalové (0,74 g, 5 mmol) se společně roztavila a míchala 5 minut. Po ochlazení se vytvořila zeleno-žlutá, skelná, polotuhá

látku, která se míchala v etheru a poskytla 1,62 g (95 %) surového produktu ve formě bílé, pevné látky. Surový produkt se purifikoval mžikovou chromatografií (silikagel, 40% ethylacetát/methylenchlorid) a poskytl 1,25 g (73% výtěžek) produktu ve formě bílé, pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ 7,85-7,63 (m, 4H), 7,18-7,07 (m, 2H), 6,86-6,76 (m, 1H), 5,62-5,49 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,79-3,63 (m, 2H), 2,89-2,71 (m, 1H), 2,64-2,47 (m, 1H), 1,87-1,73 (br m, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 168,5, 148,8, 148,6, 133,9, 131,8, 131,7, 123,2, 120,7, 111,6, 110,8, 59,8, 55,0, 55,8, 51,4, 33,9. Elementární analýza vypočtena pro $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_5$. Vypočteno: C, 66,85; H, 5,61; N, 4,10. Nalezeno: C, 66,70; H, 5,60; N, 4,06. HPLC 100%.

Příklad 6

Kyselina 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)propionová

Míchaná směs 3-ethoxy-4-methoxybenzaldehydu (119,5 g, 664 mmol) a octanu amonného (148,3 g, 1,99 mol) v ethanolu (300 ml, 95% roztok) se ohřála na 45°C. Do směsi se přidala kyselina malonová (69 g, 664 mmol) a následně ethanol (100 ml, 95% roztok). Směs se vařila 18 hodin pod zpětným chladičem. Po uplynutí této doby se směs ochladila na pokojovou teplotu a 2 hodiny míchala. Suspenze se přefiltrovala a pevná látka se promyla studeným ethanol (5 x 50 ml). Tímto způsobem se získala kyselina 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)propionová ve formě bílé, pevné látky, která se přes noc sušila ve vakuové peci (94,75 g, 60% výtěžek).

T.t. 224,0-225,5°C.

^1H NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) δ 1,41 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 2,25-2,56 (m, 2H, CH_2), 3,83 (s, 3H, CH_3), 4,14 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 4,19 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H, NCH), 6,98-7,04 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$) δ 16,75, 49,81, 55,45, 58,46, 67,63, 114,17, 114,71, 121,76, 140,69, 149,91, 150,09, 182,97. Elementární analýza vypočtena pro $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4$: vypočteno: C, 60,24; H, 7,16; N, 5,85. Nalezeno: C, 60,21; H, 7,12; N, 5,88.

Příklad 7

Methyl-3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)propionát

Do míchané suspenze kyseliny 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)propionové (89,47 g, 374,4 mmol) v methanolu (500 ml) se při 0°C po kapkách přidal acetylchlorid (54 ml, 757 mmol). Po 15 minutách se ledová lázeň odstranila a výsledný čirý roztok se míchal 2 hodiny při pokojové teplotě. Systém se otevřel a rozpouštědlo se nechalo přes noc vyfoukat plynným dusíkem. K pevné látce se přidal methanol (50 ml) a ether (300 ml). Výsledná suspenze se míchala 1 hodinu při pokojové teplotě. Suspenze se přefiltrovala a pevná látka se promyla etherem (100 ml). Pevná látka se rozpustila ve směsi nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného (200 ml), vody (200 ml) a methylenchloridu (250 ml). Organická vrstva se separovala a vodná vrstva se extrahovala methylenchloridem (3 x 250 ml). Sloučené organické vrstvy se vysušily nad síranem hořečnatým a po odstranění rozpouštědla poskytly methyl-3-amino-3-(3'-cyklopentoxy-4'-methoxyfenyl)propionát ve formě oleje (80,84 g, 85% výtěžek).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,46 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1,75 (s, 2H, NH_2), 2,64 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3,68 (s, 3H, CH_3), 3,86 (s,

3H, CH₃), 4,10 (q, J=7Hz, 2H, CH₂), 5,36 (t, J=7Hz, 1H, NCH), 6,80-6,91 (m, 3H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,74, 44,09, 51,55, 52,23, 55,91, 64,23, 110,77, 111,39, 118,07, 137,21, 148,31, 148,49, 172,44.

Příklad 8

3-Amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanol

Do míchaného borohydridu sodného v pevném stavu (121 g, 3,19 molu) se při 0°C přidal methanol (50 ml). Do této směsi se rovněž při 0°C v průběhu jedné hodiny přidal roztok methyl-3-amino-3(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)propionátu (80,84 g, 319,5 mmolu) v methanolu (1500 ml). Získaná směs se 30 minut míchala v ledové lázni, dokud se teplota reakční směsi neustálila na teplotě 35°C nebo nižší. (Upozornění: pokud se ledová lázeň odstraní příliš brzy, může dojít k vysoce exoterní reakci.) Vodní lázeň se potom odstranila a roztok se 16 hodin vařil pod zpětným chladičem. Po uplynutí této doby se roztok nechal ochladit na pokojovou teplotu. Do roztoku se při 0°C přidala voda (300 ml) a následně methylenchlorid (250 ml). Výsledná suspenze se přefiltrovala. Polovina filtrátu se odpařila ve vakuu. Výsledný roztok se rozpustil v methylenchloridu (500 ml) a vodě (300 ml). Organická vrstva se separovala. Vodná vrstva se extrahovala methylenchloridem (3 x 500 ml). Sloučené organické vrstvy se promyly solankou (100 ml) a vysušily nad síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla se získal olej, který po vysušení ve vakuu poskytl 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanol ve formě bílé, pevné látky (53 g, 74% výtěžek).

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,47 (t, $J=6,8\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1,84-1,90 (m, 2H, CH_2), 2,58 (br s, 3H, NH_2 , OH), 3,78 (t, $J=5,5\text{Hz}$, 2H, OCH_2), 3,86 (s, 3H, CH_3), 4,04-4,15 (m, 3H, CH_2 , NCH), 6,84 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14,74, 39,78, 55,84, 55,91, 61,86, 64,28, 110,55, 111,47, 117,58, 138,82, 148,27, 148,32. Elementární analýza vypočtena pro $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: vypočteno: C, 63,98; H, 8,50; N, 6,22. Nalezeno: C, 63,73; H, 8,44; N, 6,14.

Příklad 9

3-(3'-Ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanol

Směs 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanolu (8,4 g, 37,3 mmol) a uhličitanu sodného (3,95 g, 37,3 mmol) v acetonitrilu a vodě (od každého 40 ml) se 15 minut míchala při pokojové teplotě. Do roztoku se přidal *N*-karbethoxyftalimid (8,18 g, 37,3 mmol) ve formě pevné látky. Po 20 minutách se acetonitril odstranil ve vakuu. Vodný roztok se extrahoval methylenchloridem (3 x 50 ml). Sloučené organické vrstvy se promyly kyselinou chlorovodíkovou (40 ml, 1N) a vysušily nad síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla se získal zelený olej, do kterého se přidal ether (25 ml) a hexan (2 ml). Ze vzniklé suspenze se odfiltrovala pevná látka, která poskytla 1 g 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanolu ve formě bílé, pevné látky. Matečný louh se purifikoval za použití chromatografie (silikagel 500 g, 10, 15, 20% EtOAc/ CH_2Cl_2) a poskytl 2,54 g 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanolu ve formě pevné látky. Celkový výtěžek tedy činil 3,54 g (27% výtěžek).

T.t. 112,0-114,0°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,45 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H, CH_3), 1,59-1,65 (br s, 1H, OH), 2,49-2,59 (m, 1H, CHH), 2,71-2,83 (m, 1H, CHH), 3,66-3,69 (m, 2H, OCH_2), 3,84 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H, MeCH_2), 5,53 (dd, $J=6,5, 9,5\text{ Hz}$, 1H, NCH), 6,81 (d, $J=8,2\text{ Hz}$, 1H, Ar), 7,09-7,27 (m, 2H, Ar), 7,66-7,72 (m, 2H, Ar), 7,76-7,82 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14,72, 33,86, 51,46, 55,88, 59,84, 64,34, 111,16, 113,05, 120,68, 123,20, 131,64, 131,86, 133,94, 148,17, 148,97, 168,49. Elementární analýza vypočtena pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: vypočteno: C, 67,59; H, 5,96; N, 3,94. Nalezeno: C, 65,40; H, 5,81; N, 3,84.

Příklad 10

Kyselina 3-amino-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionová

Michaná směs 3-cyklopentyloxy-4-methoxybenzaldehydu (54,9 g, 249 mmol) a octanu amonného (58,2 g, 748 mmol) v ethanolu (200 ml, 95% roztok) se ohřálo na 45°C . Do nažloutlé suspenze se přidala kyselina malonová (25,9 g, 249 mmol) ve formě pevné látky. Směs se vařila 16 hodin pod zpětným chladičem. Po uplynutí této doby se ochladila na pokojovou teplotu. Získaná suspenze se přefiltrovala a pevná látka se promývala studeným ethanolom (200 ml), dokud se neodbarvila. Bílá, pevná látka se sušila ve vakuové peci (45°C , 133,32 Pa) a poskytla kyselinu 3-amino-3-(3'-cyklopentoxo-4'-methoxyfenyl)propionovou ve formě bílé, pevné látky (41,97 g, 61% výtěžek).

T.t. $234,0-235,0^\circ\text{C}$.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,62-1,98 (m, 8H, C_5H_9), 2,53 (d, $J=7\text{Hz}$, 2H, CH_2), 3,80 (s, 3H, CH_3), 4,21 (t, $J=7\text{Hz}$, 1H, OCH), 4,84-4,86 (m, 1H, NCH), 6,96-7,03 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR

(CDCl₃) δ 26,33, 34,97, 49,78, 55,32, 58,48, 83,99, 114,99, 116,04, 121,63, 10,63, 149,12, 150,75, 182,87. Elementární analýza vypočtena pro C₁₅H₂₁NO₄: vypočteno: C, 64,50; H, 7,58; N, 5,01. Nalezeno: C, 64,54; H, 7,68; N, 4,93.

Příklad 11

Methyl-3-amino-3-(3'-cyklopentoxo-4'-methoxyfenyl)propionát

Do míchané suspenze kyseliny 3-amino-3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)propionové (30 g, 279 mmol) v methanolu (150 ml) se při teplotě 0°C po kapkách přidal acetylchlorid (15,2 ml, 212 mmol). Po dalších 15 minutách se ledová lázeň odstranila. Výsledný čirý roztok se míchal 2 hodiny při pokojové teplotě. Systém se otevřel a rozpouštědlo se přes noc vyfoukalo plynným dusíkem. K pevné látce se přidal methanol (50 ml) a ether (30 ml). Výsledná suspenze se 1 hodinu míchala při pokojové teplotě. Suspenze se přefiltrovala a pevná látka se promyla etherem (100 ml). Pevná látka se rozpustila ve směsi vodného roztoku uhličitanu sodného (200 ml, nasycený), vody (200 ml) a methylenchloridu (250 ml). Organická vrstva se separovala a vodná vrstva se extrahovala methylenchloridem (3 x 250 ml). Sloučené organické vrstvy se vysušily nad síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla se získal methyl-3-amino-3-(3'-cyklopentoxo-4'-methoxyfenyl)propionát ve formě oleje (28,41 g, 90% výtěžek).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,56-1,97 (m, 10H, NH₂, C₅H₈), 2,62 (d, J=7Hz, 2H, CH₂), 3,67 (s, 3H, CH₃), 3,81 (s, 3H, CH₃), 4,34 (t, J=6,8 Hz, 1H, CH), 4,74-4,79 (dd, J=5, 8,5 Hz, 1H, NCH), 6,78-6,90 (m, 3H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 23,97, 32,76,

44,17, 51,58, 52,25, 56,07, 80,37, 111,96, 113,08, 119,08,
137,25, 147,72, 149,27, 172,49.

Příklad 12

3-Amino-3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanol

Do míchaného borohydridu sodného v pevném stavu (37 g, 978 mol) se při 0°C přidal methanol (50 ml). Do této směsi se rovněž při 0°C v průběhu 1 hodiny přidal roztok methyl-3-amino-3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)propionátu (27 g, 92,2 mmol) v methanolu (500 ml). Získaná směs se 30 minut míchala v ledové lázni, dokud se teplota reakční směsi neustálila na teplotě 35°C nebo nižší. (Upozornění: pokud se ledová lázeň odstraní příliš brzy, může dojít k vysoce exoterní reakci.) Vodní lázeň se potom odstranila a roztok se vařil 16 hodin pod zpětným chladičem. Po uplynutí této doby se roztok nechal ochladit na pokojovou teplotu. Do roztoku se při 0°C přidala voda (125 ml) a následně methylenchlorid (250 ml). Výsledná suspenze se přefiltrovala. Polovina filtrátu se odpařila ve vakuu. Výsledný roztok se rozpustil v methylenchloridu (250 ml) a vodě (200 ml). Organická vrstva se separovala, vodná vrstva se extrahovala methylenchloridem (3 x 250 ml). Sloučené organické vrstvy se promyly solankou (100 ml) a vysušily nad síranem hořečnatým. Odstraněním rozpouštědla se získal olej, který po vysušení ve vakuu poskytl 3-amino-3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanol ve formě bílé, pevné látky (22,3 g, 91% výtěžek).

T.t. 216,0-217,5°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,52-1,68 (m, 2H, CH_2), 1,76-1,91 (m, 8H, C_5H_8), 2,92 (br s, 3H, NH_2 , OH), 3,76 (t, $J=5,5$ Hz, 2H,

CH_2), 3,82 (s, 3H, CH_3), 4,06 (t, $J=\text{Hz}$, 1H, OCH), 4,76-4,79 (m, 1H, NCH), 6,82-6,84 (m, 3H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 23,96, 32,75, 39,91, 55,59, 56,10, 61,62, 80,46, 112,11, 112,99, 117,75, 138,65, 147,74, 149,12. Elementární analýza vypočtena pro $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_3$: vypočteno: C, 67,05; H, 8,64; N, 5,20. Nalezeno: C, 67,02; H, 8,41; N, 5,08.

Příklad 13

3-(3'-Cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanol

Směs 3-amino-3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanolu (4,31 g, 16,24 mmol) a anhydridu kyseliny ftalové (2,41 g, 16,27 mmol) se 6 minut tavia pomocí horkovzdušné pistole. Potom se směs nechala ochladit na pokojovou teplotu. Chromatografie (silikagel 100 g, 1:5 EtOAc: CH_2Cl_2) poskytla 3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanol ve formě pevné látky (4,97 g, 77% výtěžek).

T.t. 59,0-61,0°C

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,56-1,98 (m, 9H, OH, C_5H_8), 2,48-2,59 (m, 1H, CHH), 2,71-2,83 (m, 1H, CHH), 3,66-,74 (m, 2H, OCH_2), 3,80 (s, 3H, CH_3), 4,74-4,80 (m, 1H, CH), 5,51 (dd, $J=6,5$, 9,4 Hz, 1H, NCH), 6,78 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,05-7,09 (m, 1H, Ar), 7,16-7,17 (m, 1H, Ar), 7,64-7,70 (m, 2H, Ar), 7,75-7,81 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 24,02, 32,71, 38,84, 51,44, 55,94, 59,75, 80,35, 111,58, 115,06, 120,54, 123,12, 131,60, 131,80, 133,86, 147,48, 149,55, 168,43. Elementární analýza vypočtena pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$: vypočteno: C, 69,86; H, 6,37; N, 3,54. Nalezeno: C, 69,51; H, 6,41; N, 3,54.

Příklad 14**3-(3'-Ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-(3''-nitroftalimido)-1-propanol**

Směs 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanolu (4,0 g, 17,8 mmol) a anhydridu kyseliny 3-nitroftalové (3,44 g, 19,8 mmol) se 6 minut tavila pomocí horkovzdušné pistole. Potom se směs nechala ochladit na pokojovou teplotu. Chromatografie (silikagel 80 g, 1:5 EtOAc:CH₂Cl₂) poskytla 3-(3'-ethoxy-4'-methoxy)fenyl-3-(3''-nitroftalimido)-1-propanol ve formě žluté pevné látky (3,67 g, 52% výtěžek).

T.t. 143,0-145,0°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,47 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 1,48-1,52 (br s, 1H, OH), 2,51-2,62 (m, 1H, CHH), 2,72-2,84 (m, 1H, CHH), 3,69-3,73 (m, 2H, OCH₂), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,12 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 5,56 (dd, J=6,5, 9 Hz, 1H, NCH), 6,82 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,85-7,91 (m, 1H, Ar), 8,06-8,09 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,71, 33,51, 52,61, 55,91, 59,87, 64,43, 111,26, 113,08, 120,91, 123,52, 126,91, 128,45, 130,82, 133,97, 135,21, 145,13, 148,27, 149,25, 163,02, 165,97. Elementární analýza vypočtena pro C₂₀H₂₀N₂O₇: vypočteno: C, 60,00; H, 5,03; N, 7,00. Nalezeno: C, 59,83; H, 4,97; N, 6,86.

Příklad 15**3-(3''-Aminoftalimido)-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanol**

Směs 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-(3''-nitroftalimido)-1-propanolu (600 mg, 1,5 mmol) a Pd/C (100 mg, 10%) v ethylacetátu (40 ml) se 16 hodin protřepávala pod dusíkem (0,1 MPa). Směs se přefiltrovala přes filtrační polštářek celite. Odstranění rozpouštědla a chromatografie (silikagel 80 g, 1:3 EtOAc:CH₂Cl₂) poskytly 3-(3''-aminoftalimido)-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanol ve formě žluté pevné látky (495 mg, 89% výtěžek). T.t. 81,0-83,0°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45 (t, J=6,8 Hz, 3H, CH₃), 1,80 (br s, 1H, OH), 2,45-2,52 (m, 1H, CHH), 2,71-2,80 (m, 1H, CHH), 3,66-3,75 (m, 2H, OCH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,09 (q, J=6,8 Hz, 2H, CH₂), 5,23 (br s, 2H, NH₂), 5,47 (dd, J=6,4, 9,8 Hz, 1H, CH), 6,78-6,83 (m, 2H, Ar), 7,07-7,13 (m, 3H, Ar), 7,33-7,39 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,72, 33,92, 50,79, 55,87, 59,76, 64,34, 111,03, 111,14, 112,01, 113,07, 120,52, 121,60, 131,94, 132,49, 135,09, 145,24, 148,11, 148,84, 168,76, 170,31. Elementární analýza vypočtena pro C₂₀H₂₂N₂O₅: vypočteno: C, 64,85; H, 5,99; N, 7,56. Nalezeno: C, 64,44; H, 6,14; N, 6,88.

Příklad 16**3-(3'-Ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-(3',4',5',6'-tetrahydro-ftalimidoyl)-1-propanol**

Směs 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanolu (4,0 g, 17,76 mmol) a anhydridu kyseliny 3,4,5,6-tetrahydroftalové (2,80 g, 18,4 mmol) se 6 minut tavia pomocí horkovzdušné pistole. Potom se směs nechala ochladit na pokojovou teplotu. Chromatografie (silikagel 150 g, 1:3 EtOAc:CH₂Cl₂) poskytla 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-(3',4',5',6'-tetrahydroftalimidoyl)-1-propanol ve formě oleje (4,96 g, 75% výtěžek).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45 (t, J=6,8 Hz, 3H, CH₃), 1,70-1,80 (m, 4H, CH₃, CH₃), 1,91 (br s, 1H, OH), 2,27-2,32 (m, 4H, CH₂, CH₂), 2,41-2,58 (m, 1H, CHH), 2,61-2,68 (m, 1H, CHH), 3,59-3,65 (m, 2H, CH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,09 (q, J=6,9 Hz, 2H, CH₂), 5,26 (dd, J=6,6, 9,5 Hz, 1H, NCH), 6,79 (d, J=8 Hz, 1H, Ar), 7,00-7,09 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,64, 19,83, 21,19, 34,10, 50,90, 55,79, 59,69, 64,24, 111,04, 112,86, 120,41, 132,11, 141,28, 148,01, 148,73, 171,19. Elementární analýza vypočtena pro C₂₀H₂₅NO₅: vypočteno: C, 66,84; H, 7,01; N, 3,90. Nalezeno: C, 66,89; H, 6,84; N, 3,77.

Příklad 17**3-(3'4'-Dimethoxyfenyl)-3-(1'-oxoisoindoliny)-1-propanol**

Do míchané suspenze kyseliny 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-3-(1'-oxoisoindoliny)propionové (3,74 g, 10,96 mmol) v tetrahydrofuranu (60 ml) se při -10°C-15°C (ledová solná lázeň) přidal boran v tetrahydrofuranu (11 ml, 1M, 11 mmol). Přes noc se suspenze nechala pozvolna ohřát na pokojovou teplotu. Do výsledného čirého roztoku se přidala voda (20 ml) a následně uhličitán draselný (6 g). Organická vrstva se separovala. Vodná vrstva se extrahovala methylenchloridem (2 x 50 ml). Sloučené organické vrstvy se promyly uhličitánem sodným (20 ml, nasycený roztok) a solankou (20 ml) a vysušily nad síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla a chromatografie (silikagel, 100 g, 1:2, 1:1 EtOAc/CH₂Cl₂) poskytly 3-(3'4'-dimethoxyfenyl)-3-(1'-oxoisoindoliny)-1-propanol ve formě oleje (2,52 g, 70% výtěžek). Do tohoto oleje se přidal ether (6 ml) a dvě kapky methanolu. Hexan se přidával, dokud se roztok nezakalil. Potom se směs míchala 30 minut a po přefiltrování poskytla bílou, pevnou látku.

T.t. 101,5-103,0°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,99-2,36 (m, 3H, CH₂, OH), 3,49-3,80 (m, 2H, OCH₂), 3,85 (s, 3H, CH₃), 3,89 (s, 3H, CH₃), 3,91 (d, J=17,2 Hz, 1H, CHH), 4,19 (d, J=17,2 Hz, 1H, CHH), 5,75 (dd, J=4, 11,5 Hz, 1H, NCH), 6,86-7,00 (m, 3H, Ar), 7,27-7,56 (m, 3H, Ar), 7,86-7,89 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 33,87, 46,22, 50,61, 55,91, 56,01, 58,55, 111,04, 111,73, 119,66, 122,81, 123,89, 128,64, 131,33, 131,56, 132,09, 141,35, 148,81, 148,24, 169,45. Elementární analýza

vypočtena pro $C_{19}H_{21}NO_4$: vypočteno: C, 69,71; H, 6,47; N, 4,28. Nalezeno: C, 69,51; H, 6,27; N, 4,12.

Příklad 18

3-(3',4'-Dimethoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropan

Do roztoku 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanolu (1,02 g, 2,99 mmol) a methyljodidu (0,37 ml, 5,94 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se při pokojové teplotě přidal hydrid sodný (358 mg, 60% roztok, 8,95 mmol). Směs se míchala 45 minut při pokojové teplotě a následně 2 hodiny vařila pod zpětným chladičem. Do ochlazené směsi se po kapkách přidal chlorid amonný a následně kyselina chlorovodíková (1N, 25 ml). Organická vrstva se separovala a vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem (3 x 25 ml). Sloučené organické vrstvy se promyly solankou (25 ml) a vysušily nad síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla a chromatografie (silikagel 100 g, 1:5 EtOAc:hexan) poskytly 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropan ve formě bílé, pevné látky (750 mg, 71% výtěžek).

T.t. 91,5-92,5°C.

^1H NMR (CDCl_3) δ 2,50-2,59 (m, 1H, CHH), 2,70-2,86 (m, 1H, CHH), 3,27 (s, 3H, CH_3), 3,39 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3), 3,88 (s, 3H, CH_3), 5,49 (dd, $J=6,8, 9,2$ Hz, 1H, NCH), 6,81 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar), 7,11-7,15 (m, 2H, Ar), 7,67-7,72 (m, 2H, Ar), 7,77-7,82 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 31,29, 51,93, 55,80, 58,69, 69,64, 110,84, 115,56, 120,62, 123,12, 131,90, 133,84, 148,58, 148,81, 168,38. Elementární analýza vypočtena pro $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$:

vypočteno: C, 67,59; H, 5,96; N, 3,94. Nalezeno: C, 67,54; H, 5,97; N, 3,84.

Příklad 19

3-(3'-Ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropan

Do míchané směsi hydridu sodného (110 mg, 60% roztok, 2,75 mmol) v tetrahydrofuranu (8 ml) se při pokojové teplotě přidal jodomethan (0,54 g, 3,78 mmol) a následně 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanol (850 mg, 2,39 mmol). Směs se 15 hodin míchala při pokojové teplotě. Potom se do směsi přidal chlorid amonný (20 ml, nasycený roztok). Organická vrstva se separovala. Vodná vrstva se extrahovala methylenchloridem (2 x 50 ml). Kombinované organické vrstvy se promyly solankou (50 ml) a vysušily nad síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla a chromatografie (silikagel 200 g, 1:12 EtOAc:CH₂Cl₂) poskytly 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropan ve formě oleje (360 mg, 41% výtěžek). Po víkendovém stání při pokojové teplotě výsledný olej ztuhl.

T.t. 67,5-70,0°C.

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,45 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 2,50-2,60 (m, 1H, CHH), 2,71-2,85 (m, 1H, CHH), 3,26 (s, 3H, CH₃), 3,39 (t, J=6 Hz, 2H, CH₃), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,10 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 5,47 (dd, J=7, 9,3 Hz, 1H, NCH), 6,81 (d, J= Hz, 1H, Ar), 7,09-7,16 (m, 2H, Ar), 7,66-7,69 (m, 2H, Ar), 7,76-7,82 (m, 2H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ (APT) 14,67 (CH₃), 31,23 (CH₂), 51,89 (CH₃), 58,63 (CH), 64,25 (CH₂), 69,62 (CH₂), 111,13 (CH), 112,98 (CH), 120,58 (CH), 123,06 (CH), 131,87 (C), 131,92 (C), 133,78 (CH), 148,09 (C), 148,84 (C), 168,33 (C). Elementární analýza vypočtena

pro $C_{21}H_{23}NO_5$ 0,05 H_2O : vypočteno: C, 67,66; H, 6,23; N, 3,75. Nalezeno: C, 67,91; H, 6,00; N, 3,71.

Příklad 20

3-(3'-Cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropan

Do roztoku 3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanolu (786 mg, 1,99 mmol) a methyljodidu (0,25 ml, 4,0 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se při pokojové teplotě přidal hydrid sodný (160 mg, 60% roztok, 4,0 mmol). Směs se 1 hodinu míchala při pokojové teplotě a následně 35 minut vařila pod zpětným chladičem. Směs se nechala ochladit na pokojovou teplotu a do takto ochlazené výsledné směsi se přidalo několik kapek chloridu amonného a následně kyselina chlorovodíková (1N, 25 ml). Organická vrstva se separovala. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem (3 x 30 ml). Sloučené organické vrstvy se promyly solankou (25 ml) a vysušily nad síranem sodným. Odstranění rozpouštědla a chromatografie (silikagel 100 g, 1:5 EtOAc:hexan) poskytly 3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropan ve formě oleje (510 mg, 63% výtěžek). Získaný olej, potom co byl ponechán v klidu při pokojové teplotě, ztuhl a poskytl bílou, pevnou látku. T.t. 77,5-80,0°C.

^1H NMR ($CDCl_3$) δ 1,58-1,96 (m, 8H, C_5H_8), 2,45-2,55 (m, 1H, CHH), 2,70-2,85 (m, 1H, CHH), 3,26 (s, 3H, CH_3), 3,39 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH_2), 3,81 (s, 3H, CH_3), 4,78-4,80 (m, 1H, OCH), 5,46 (dd, $J=7$, 9,3 Hz, 1H, NCH), 6,79 (d, $J=8,3$ Hz, 1H, Ar), 7,06-7,10 (m, 1H, Ar), 7,17-7,26 (m, 1H, Ar), 7,67-7,69 (m, 2H, Ar), 7,78-7,82 (m, 2H, Ar); ^{13}C NMR

(CDCl₃) δ 24,08, 31,30, 32,76, 51,94, 56,00, 58,71, 69,71, 80,37, 111,63, 115,09, 120,53, 123,12, 131,92, 131,96, 133,81, 147,53, 149,55, 169,37. Elementární analýza vypočtena pro C₂₄H₂₇NO₅: vypočteno: C, 70,40; H, 6,65; N, 3,42. Nalezeno: C, 70,32; H, 6,61; N, 3,31.

Příklad 21

1-Ethoxy-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimidopropan

Do míchaného roztoku 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanolu (1 g, 2,82 mmol), ethylbromidu (0,42 ml, 5,63 mmol) a tetrabutylamoniumjodidu (200 mg, 0,54 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se při pokojové teplotě přidal hydrid sodný (270 mg, 60%, 4,75 mmol). Směs se 45 minut míchala při pokojové teplotě a potom 4 hodiny vařila pod zpětným chladičem. Do směsi se přidalo několik kapek chloridu amonného a následně kyselina chlorovodíková (1N, 25 ml). Organická vrstva se separovala. Vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem (3 x 25 ml). Sloučené organické vrstvy se promyly solankou (25 ml) a vysušily nad síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla a chromatografie (silikagel 100 g, 1:5 EtOAc:hexan) poskytly 1-ethoxy-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimidopropan ve formě oleje (800 mg, 74% výtěžek).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,06 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH₃), 1,46 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH₃), 2,46-2,58 (m, 1H, CHH), 2,75-2,95 (m, 1H, CHH), 3,37 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH₂), 3,44 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH₂), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,12 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH₂), 5,49 (dd, $J=6,4$, 9,5 Hz, 1H, NCH), 6,81 (d, $J=8,2$ Hz, 1H, Ar), 7,10-7,48 (m, 2H, Ar), 7,68-7,72 (m, 2H, Ar), 7,77-7,82 (m, 2H, Ar);

¹³C NMR (CDCl₃) δ 14,73, 14,98, 31,31, 52,24, 55,89, 64,30,

66,33, 67,73, 111,11, 112,99, 120,61, 123,11, 132,00, 132,09, 133,80, 148,11, 148,84, 168,44. Elementární analýza vypočtena pro $C_{22}H_{25}NO_5$: vypočteno: C, 68,91; H, 6,57; N, 3,65. Nalezeno: C, 68,77; H, 6,47; N, 3,57.

Příklad 22

1-Benzyl oxy-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimidopropan

Do míchaného roztoku 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanolu (680 mg, 1,92 mmol), benzylbromidu (0,46 ml, 3,86 mmol) a tetrabutylamoniumjodidu (80 mg, 0,21 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se při pokojové teplotě přidal hydrid sodný (240 mg, 60% roztok, 6,0 mmol). Směs se 15 hodin míchala při pokojové teplotě. Potom se do směsi přidalo několik kapek chloridu amonného a následně kyselina chlorovodíková (1N, 25 ml). Organická vrstva se separovala a vodná vrstva se extrahovala ethylacetátem (3 x 25 ml). Sloučené organické vrstvy se promyly solankou (25 ml) a vysušily nad síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla a chromatografie (silikagel 100 g, 1:5 EtOAc:hexan) poskytly 1-benzyl oxy-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimidopropan (510 mg, 60% výtěžek) ve formě oleje.

^1H NMR (CDCl_3) δ 1,46 (t, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3), 2,51-2,59 (m, 1H, CHH), 3,51 (t, $J=5,5$ Hz, CH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, $J=7$ Hz, CH_2), 4,43 (s, 2H, PhCH_2), 5,54 (dd, $J=6,5, 9,5$ Hz, 1H, NCH), 6,80 (d, $J=8$ Hz, 1H, Ar), 7,09-7,27 (m, 7H, Ar), 7,65-7,79 (m, 4H, Ar); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 14,73, 31,37, 52,12, 55,88, 64,29, 67,31, 73,10, 111,11, 112,95, 120,59, 123,09, 127,42, 127,62, 128,22, 131,92, 132,09, 133,77, 138,09, 148,12, 148,84, 168,42. Elementární analýza

vypočtena pro $C_{27}H_{27}NO_5$: vypočteno: C, 72,79; H, 6,11; N, 3,14. Nalezeno: C, 72,66; H, 6,32; N, 3,16.

Příklad 23

3-(3',4'-Dimethoxyfenyl)-1-ethoxy-3-(1'-oxoisoindolinylnyl)propan

Do míchaného roztoku 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-3-(1'-oxoisoindolinylnyl)-1-propanolu (500 mg, 1,53 mmol), ethylbromidu (0,27 ml, 3,62 mmol) a tetrabutylamoniumjodidu (60 mg, 0,16 mmol) v tetrahydrofuranu (10 ml) se při pokojové teplotě přidal hydrid sodný (160 mg, 60% roztok, 4,0 mmol). Směs se míchala 4 hodin při pokojové teplotě. Potom se do směsi přidal chlorid amonný (20 ml, nasycený roztok). Organická vrstva se separovala a vodná vrstva se extrahovala methylchloridem (2 x 25 ml). Sloučené organické vrstvy se vysušily nad síranem hořečnatým. Odstranění rozpouštědla a chromatografie (silikagel 120 g, 1:6 EtOAc:CH₂Cl₂) poskytly 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-ethoxy-3-(1'-oxoisoindolinylnyl)propan ve formě oleje (420 mg, 77% výtěžek).

¹H NMR (CDCl₃) δ 1,09 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 2,35-2,45 (m, 2H, CH₂), 3,35-3,58 (m, 4H, CH₂OCH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,00 (d, J=16,8 Hz, 1H, NCHH), 4,35 (d, J=16,8 Hz, 1H, NCHH), 5,66 (dd, J=6, 9,3 Hz, 1H, NCH), 6,82-6,98 (m, 3H, Ar), 7,35-7,53 (m, 3H, Ar), 7,84-7,88 (m, 1H, Ar); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 15,02, 31,62, 45,82, 51,51, 55,82, 55,90, 66,39, 67,86, 110,90, 111,27, 119,15, 122,68, 123,71, 127,86, 131,16, 132,28, 132,73, 141,28, 148,49, 149,08, 168,38. Elementární analýza vypočtena pro C₂₁H₂₅NO₄ 0,3 H₂O:

vypočteno: C, 69,90; H, 7,15; N, 3,88. Nalezeno: C, 69,69;
H, 6,80; N, 3,73.

Příklad 24

Tablety, z nichž každá obsahovala 50 mg aktivní složky, se připravily následujícím způsobem:

Složky (pro 1000 tablet)

aktivní složka	50,0 g
laktóza	50,7 g
pšeničný škrob	7,5 g
polyethylenglykol 6000	5,0 g
mastek	5,0 g
stearát hořečnatý	1,8 g
demineralizovaná voda	podle potřeby

Pevné přísady se nejdříve protlačily přes síto se šířkou otvorů 0,6 mm. Aktivní složka, laktóza, mastek, stearát hořečnatý a polovina škrobu se následně smísily. Druhá polovina škrobu se suspendovala ve 40 ml vody a získaná suspenze se přidala do vařícího roztoku polyethylenglykolu ve 100 ml vody. Výsledná pasta se přidala do práškových složek a směs se granulovala, pokud to bylo nutné, za přidání vody. Granule se sušily přes noc při 35°C, protlačily přes síto se šířkou otvorů 1,2 mm a lisovaly do tablet o průměru přibližně 6 mm, které byly oboustranně konkávní.

Příklad 25

Tablety, z nichž každá obsahovala 100 mg aktivní složky, se připravily následujícím způsobem:

Složky (pro 1000 tablet)

aktivní složka	100,0 g
laktóza	100,0 g
pšeničný škrob	47,0 g
stearát hořečnatý	3,0 g

Všechny pevné přísady se nejdříve protlačily přes síto se šířkou otvorů 0,6 mm. Aktivní složka, laktóza, mastek, stearát hořečnatý a polovina škrobu se následně smísily. Druhá polovina škrobu se suspendovala ve 40 ml vody a tato suspenze se přidala do 100 ml vařící vody. Výsledná pasta se přidala k sypkým látkám a směs se granulovala, pokud to bylo nezbytné, za přidání vody. Granulát se sušil přes noc při 35°C, protlačil přes síto se šířkou otvorů 1,2 mm a lisoval do tablet o průměru přibližně 6 mm, které byly oboustranně konkávní.

Příklad 26

Žvýkáci tablety, z nichž každá obsahovala 75 mg aktivní složky, se připravily následujícím postupem:

Složení (na 1000 tablet)

aktivní složka	75,0 g
mannitol	230,0 g
laktóza	150,0 g
mastek	21,0 g
glycin	12,5 g
kyselina stearová	10,0 g
sacharin	1,5 g
5% roztok želatiny	podle potřeby

Všechny pevné přísady se nejdříve protlačily přes síto se šířkou otvorů 0,25 mm. Mannitol a laktóza se smíchaly, granulovaly za přidání želatinového roztoku, protlačily přes síto se šířkou otvorů 2 mm, vysušily při 50°C a opět protlačily přes síto se šířkou otvorů 1,7 mm. Aktivní složka, glycin a sacharin se opatrně promísily a do této směsi se přidal mannitol, laktózový granulát, kyselina stearová a mastek a celá směs se důkladně promísila a slisovala do oboustranně konkávních tablet o průměru přibližně 10 mm, které měly na horní straně dezintegrační zářez.

Příklad 27

Tablety, z nichž každá obsahovala 10 mg aktivní složky, se připravily následujícím způsobem:

Složení (pro 1000 tablet)

aktivní složka	10,0 g
laktóza	328,5 g
kukuřičný škrob	17,5 g
polyethylenglykol 6000	5,0 g
mastek	25,0 g
stearát hořečnatý	4,0 g
demineralizovaná voda	podle potřeby

Pevné přísady se nejdříve protlačily přes síto se šířkou otvorů 0,6 mm. Aktivní složka, laktóza, mastek, stearát hořečnatý a polovina škrobu se následně smísily. Druhá polovina škrobu se suspendovala v 65 ml vody a tato suspenze se přidala do vařícího roztoku polyethylenglykolu ve 260 ml vody. Výsledná pasta se přidala do práškových složek a vše se promísilo a granulovalo, pokud to bylo nutné, za přidání vody. Granulát se sušil přes noc při 35°C, protlačil přes síto se šířkou ok 1,2 mm a lisoval do oboustranně konkávních tablet o průměru přibližně 10 mm s dezintegračním zářezem na horní straně.

Příklad 28

Želatinové kapsle se suchou náplní, z nichž každá obsahovala 100 mg aktivní složky, se připravily následujícím postupem:

Složení (pro 1000 tablet)

aktivní složka	100,0 g
mikrokrystalická celulóza	30,0 g
laurylsulfát sodný	2,0 g
stearát hořečnatý	8,0 g

Laurylsulfát sodný se prosíl do účinné složky přes síto se šířkou otvorů 0,2 mm a tyto dvě složky se během deseti minut dokonale promísily. Následně se přes síto se šířkou otvorů 0,9 mm přidala mikrokrystalická celulóza a vše se během 10 minut dokonale promísilo. Nakonec se přes síto s šířkou ok 0,8 mm přidal stearát hořečnatý a po dalším třiminutovém mísení se směs zavedla po 140 mg částech do (podlouhlých) želatinových kapslí velikosti 0.

Příklad 29

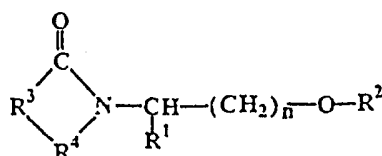
0,2% Injektovatelný nebo infuzní roztok se připravil například následujícím postupem:

aktivní složka	5,0 g
chlorid sodný	22,5 g
fosfátový pufr pH 7,4	300,0 g
demineralizovaná voda	do 2 500,0 ml

Aktivní složka se rozpustila v 1 000 ml vody a přefiltrovala přes mikrofiltr. Přidal se pufrový roztok a vše se doplnilo do 2 500 ml vodou. K přípravě dávkové jednotkové formy se do skleněných ampulí zavedlo 1,0 nebo 2,5 ml získané suspenze (každá obsahovala 2,0 mg resp. 5,0 mg aktivní složky).

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce:



ve kterém

R^1 znamená (i) přímou, větvenou nebo cyklickou nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, (ii) přímou, větvenou nebo cyklickou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, (iii) fenylovou skupinu nebo (iv) fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, které se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxy-skupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu, acylaminoskupinu, alkyl(di-alkyl)aminoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, bicykloalkylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, alkoxy-skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, bicykloalkoxyskupinu s 5 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu;

R² znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, pyridylmethylovou skupinu nebo alkoxy-methylovou skupinu;

R³ znamená i) ethylenovou skupinu, ii) vinylenovou skupinu, iii) větvenou alkylenovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, iv) větvenou alkenylenovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v) cykloalkylenovou skupinu se 4 až 9 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou 1 nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxy-skupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy-skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogeno-skupinu; vi) cykloalkenylenovou skupinu se 4 až 9 atomy uhlíku substituovanou nebo nesubstituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxy-skupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy-skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogeno-skupinu; vii) o-fenylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty,

přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu; viii) naftylovou skupinu nebo ix) pyridylovou skupinu;

R^4 znamená $-CX-$, $-CH_2-$ nebo $-CH_2CX-$;

X znamená atom kyslíku nebo atom síry; a

n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

2. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že R^4 znamená $-CO-$ a R^1 znamená 3,4-diethoxyfenylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že R^4 znamená $-CO-$ a R^1 znamená 3-ethoxy-4-methoxyfenylovou skupinu.

4. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že R^4 znamená $-CO-$ a R^1 znamená 3-cyklopentoxy-4-methoxyfenylovou skupinu.

5. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že R^1 znamená 3,4-diethoxyfenylovou skupinu.

6. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že R^1 znamená 3-ethoxy-4-methoxyfenylovou skupinu.

7. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že R^1 znamená 3-isopropoxy-4-methoxyfenylovou skupinu.

8. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že R^1 znamená 3-cyklopentoxy-4-methoxyfenylovou skupinu.

9. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že R^1 znamená 3-ethoxy-4-ethylfenylovou skupinu.

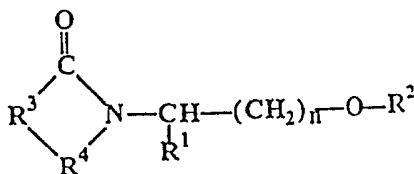
10. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že R^4 znamená $-\text{CO}-$ a R^1 znamená substituovanou fenylovou skupinu.

11. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že R^4 znamená $-\text{CH}_2-$ a R^1 znamená substituovanou fenylovou skupinu.

12. Sloučenina podle nároku 1, v y z n a č e n á t í m , že R^4 znamená $-\text{CH}_2\text{CO}-$ a R^1 znamená substituovanou fenylovou skupinu.

13. Způsob redukce hladin TNF_α u savců, v y z n a - č e n ý t í m , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savci.

14. Způsob redukce hladin TNF_α u savců, v y z n a -
č e n ý t í m , že zahrnuje podání účinného množství
sloučeniny obecného vzorce:



ve kterém

R^1 znamená (i) přímou, větvenou nebo cyklickou nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, (ii) přímou, větvenou nebo cyklickou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, (iii) fenylovou skupinu nebo (iv) fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, které se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxy-skupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxy-skupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu, acylaminoskupinu, alkyl(di-alkyl)aminoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, bicykloalkylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkoxyskupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, bicykloalkoxyskupinu s 5 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu;

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, pyridylmethylovou skupinu nebo alkoxymethylovou skupinu;

R^3 znamená i) ethylenovou skupinu, ii) vinylenovou skupinu, iii) větvenou alkylenovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, iv) větvenou alkenylenovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, v) cykloalkylenovou skupinu se 4 až 9 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou 1 nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu; vi) cykloalkenylenovou skupinu se 4 až 9 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu; vii) o-fenylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karb-

methoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu; viii) naftylovou skupinu nebo ix) pyridylovou skupinu;

R⁴ znamená -CX-, -CH₂- nebo -CH₂CX-;

X znamená atom kyslíku nebo atom síry; a

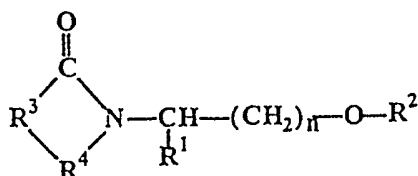
n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

15. Způsob inhibice TNF_α-aktivované retrovirové replikace u savců, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savci.

16. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje množství sloučeniny podle nároku 1, které je účinné pro inhibici TNF_α po jedné dávce nebo po vícečetné dávce.

17. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje množství sloučeniny podle nároku 2, které je účinné pro inhibici TNF_α po jedné dávce nebo po vícečetné dávce.

18. Způsob inhibice fosfodiesterázy u savců, v y z n a č e n ý t í m , že zahrnuje podání účinného množství sloučeniny obecného vzorce:



ve kterém

R^1 znamená (i) přímou, větvenou nebo cyklickou nesubstituovanou alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, (ii) přímou, větvenou nebo cyklickou substituovanou alkylovou skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku, (iii) fenylovou skupinu nebo (iv) fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, které se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxy skupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoskupinu, acylaminoskupinu, alkyl(di-alkyl)aminoskupinu, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, bicykloalkylovou skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, cykloalkoxy skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, bicykloalkoxy skupinu s 5 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu;

R^2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, pyridylmethylovou skupinu nebo alkoxy methylovou skupinu;

R^3 znamená i) ethylenovou skupinu, ii) vinylenovou skupinu, iii) větvenou alkylenovou skupinu se 3 až 10 atomy uhlíku, iv) větvenou alkenylenovou skupinu se 3 až 10

atomy uhlíku, v) cykloalkylenovou skupinu se 4 až 9 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou 1 nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu; vi) cykloalkenylenovou skupinu se 4 až 9 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogenoskupinu; vii) o-fenylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, substituovanou

aminoalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou aminoacylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 12 atomy uhlíku nebo halogeno- skupinu; viii) naftylovou skupinu nebo ix) pyridylovou skupinu;

R^4 znamená $-CX-$, $-CH_2-$ nebo $-CH_2CX-$;

X znamená atom kyslíku nebo atom síry; a

n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

Zastupuje: