

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 19992490 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 19992490

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

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/4523 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61P 1/06 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 28.05.1998

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 23.11.1999

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 27.01.2000

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 28.05.1998 PCT/US1998/010886
Internationell ansökan - International
application

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

30.05.1997 US 048278P

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

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

2 • Stirling, David L., Branchburg, NJ 08876, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • Chen, Roger Shen-Chu, Edison, NJ 08820, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

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

Substitutoituja 2-(2,6-dioksopiperidin-3-yyli)-ftalimidejä ja 1-oksoisindolinejä sekä menetelmä tnf -tasojen alentamiseksi

Substituerade 2-(2,6-dioxopiperidin-3-yl)-ftalmider och 1-oxoisindoliner samt förfarande för sänkning av tnf-nivåer

SUBSTITUOITUJA 2-(2,6-DIOKSOPIPERIDIN-3-YYLI)FTAALIMI-
 DEJÄ JA 1-OKSOISOINDOLIINEJÄ SEKÄ MENETELMÄ TNF α -
 TASOJEN ALENTAMISEKSI - SUBSTITUERADE 2-(2,6-DIOXO-
 PIPERIDIN-3-YL)FTALIMIDER OCH 1-OXOISOINDOLINER SAMT
 5 FÖRFARANDE FÖR SÄNKANDE AV TNF α -NIVÅERNA

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat substi-
 tuoidut 2-(2,6-dioksopiperidin-3-yyli)ftalimidit ja
 substituoidut 2-(2,6-dioksopiperidin-3-yyli)-1-okso-
 isoindoliinit, menetelmä tuumorinekroositekijä α :n ta-
 10 sojen laskemiseksi ja tulehdus- ja autoimmuunisairauk-
 sien hoitaminen nisäkkäissä antamalla niitä, ja täl-
 laisten johdannaisten farmaseuttiset koostumukset.

Tuumorinekroositekijä α , tai TNF α , on syto-
 kiini, jota etupäässä mononukleariset fagosyytit vapa-
 15 uttavat vastavaikutuksena suurelle määrälle immunosti-
 mulaattoreita. Annettuna eläimille tai ihmisille TNF α
 aiheuttaa tulehdusta, kuumetautia, sydämeen ja ve-
 risuoniin liittyviä vaikutuksia, verenvuotoa, koagu-
 laatiota ja akuutin vaiheen reaktioita, jotka ovat sa-
 20 mantapaisia kuin tavataan äkillisissä infektioitautien
 ja sokkitilojen aikana. Liiallinen tai säännöstelemä-
 tön TNF α tuotanto on siten osallisena suuressa määräs-
 sä tautitiloja. Näihin kuuluvat endotoksemia ja/tai
 toksinen sokkioireyhtymä (Tracy et al., Nature 330,
 25 662-664 (1987) ja Hinshaw et al., Circ Shock 30, 279-
 292 (1990)); kakeksia (Dezube et al., Lancet 335
 (8690), 662 (1990)) ja aikuisen hengitysvaikeusoireyh-
 tymä, jossa ARDS potilaiden keuhkoaspiraatiassa on
 määritetty TNF α pitoisuuksia, jotka ovat suurempia
 30 kuin 12000 pg/ml (Millar et al., Lancet 2(8665), 712-
 714 (1989)). Rekombinantti TNF α :n systeeminen infuusio
 saa myös aikaan muutoksia, joita tyypillisesti voidaan
 havaita ARDS:ssä (Ferrai-Baliviera et al., Arch. Surg.
 124(12), 1400-1405 (1989)).

35 TNF α näyttää aiheuttavan luun resorptiosaira-
 uksia, mukaan lukien artriitti. Aktivoituna leukosyy-
 tit tuottavat luun resorptiota, vaikutus, johon tiedot

antavat ymmärtää että TNF α myötävaikuttaa. (Bertolini et al., Nature 319, 516-518 (1986) ja Johnson et al., Endocrinology 124(3), 1424-1427 (1989)). On myös osoitettu, että TNF α stimuloi luun resorptiota ja estää luun muodostusta *in vitro* ja *in vivo* stimuloimalla osteoklastimuodostusta ja aktivointia yhdistettynä osteoblastitoiminnan estämiseen. Vaikka TNF α voi olla osallisena monissa luun resorptiosairauksissa, mukaan lukien artriitti, mielenkiintoisin yhdyssidos sairau-
 5 teen on assosiaatio tuumori- tai isäntäkudosten TNF α :n tuotannon ja hyperkalsemiaan yhdistetyn pahanlaatuisuuden (Calci. Tissue Int. (US) 46 (Suppl). s 3-10 (1990)) välillä. Käänteishyljinnässä lisääntyneet seerumin TNF α -tasot on yhdistetty suuriin komplikaatioihin, jotka seuraavat akuuttia allogeenista luuydin siirtoa (Holler et al., Blood. 75(4), 1011-1016 (1990)).
 10

Aivomalaria on tappava erittäin äkillinen neurologinen oireyhtymä, johon liittyy korkeita veren TNF α :n tasoja ja mitä vaikeimpia komplikaatioita esiintyy malariapotilailla. Seerumin TNF α tasot korreloivat suoraan sairauden vaikeuden ja ennusteen kanssa potilaissa, joilla on akuutteja malariakohtauksia, kanssa (Grau et al., N. Engl. J. Med. 320 (24), 1586-
 20 1591 (1989)).

Makrofagi-indusoidun angiogeneesin tiedetään välittyvän TNF α :n avulla. Julkaisussa (Leibovich et al., Nature, 329, 630-632 (1987)) on esitetty, että TNF α *in vivo* aiheuttaa kapillaariverisuonimuodostusta
 30 rotan sarveiskalvolla ja kehittyvän kananpojan korioallantonisilla kalvoilla hyvin alhaisilla annoksilla ja ehdotetaan, että TNF α on ehdokas aiheuttamaan angiogeneesistä tulehduksessa, haavan korjaantumisessa ja tuumorinkasvussa. TNF α tuotanto on myös yhdistetty
 35 syöpätiloihin, erityisesti indusoituihin tuumoreihin (Ching et al., Brit. J. Cancer, (19559 72, 339-343, ja

Koch, Progress in Medicinal Chemistry, 22 166-242 (1985)).

TNF α esittää myös osan kroonisissa keuhkotulehdussairauksissa. Piioksidipartikkeleiden kerrostuminen johtaa kivipölykeuhkoon, joka on sairaus, jossa on koko ajan paheneva fibrioottisen reaktion aiheuttama hengitystoiminnan häiriö. Vasta-aineet TNF α :lle estävät täysin piioksidin aikaansaamaan keuhkofibroosin hiirissä. (Pignet et al., Nature, 344, 245-247 (1990)). Korkeita TNF α tuotannontasoja (seerumissa ja eristetyissä makrofageissa) on eläinmalleissa esitetty piioksidin ja asbestin aikaansaamassa fibroosissa (Bissonnette al., Inflammation 13(3), 329-339 (1989)). Alveolaarimakrofagien keuhkosarkoidoosipotilaista on myös havaittu vapauttavan spontaanisti suuria määriä TNF α :a verrattuna makrofageihin normaaleista luovuttajista (Baughman et al., J. Lab. Clin. Med. 115(1), 36-42 (1990)).

TNF α on myös osallisena tulehduksellisessa reaktiossa, joka seuraa reperfuusiota, jota sanotaan reperfuusiovaurioksi, ja on pääasiallinen kudsvaurion syy verenvuotovahingon jälkeen (Vedder et al., PNAS 87, 2643-2646 (1990)). TNF α muuttaa myös endoteelisolujen ominaisuuksia ja sillä on erilaisia prokoagulantti vaikutuksia, kuten esim. kudostekijän prokoagulantti vaikutuksen lisäyksen tuottaminen ja antikoagulantti proteiini C:n polun estäminen samoin kuin trombomodulin ekspression alaspäin säätäminen (Sherry et al., J. Cell. Biol. 107, 1269-1277 (1988)). TNF α :lla on pro-inflamatoorisia vaikutuksia, jotka yhdessä sen varhaisen tuotannon (tulehdustilan alkuvaiheen aikana) kanssa tekee siitä mahdollisen kudsvaurion välittäjän useissa tärkeissä sairauksissa mukaan lukien mutta ei rajoittuen myokardinaaliseen salpaukseen, aivohalvaukseen ja verenkiertosokkiin. Erityisen tärkeä saattaa TNF α :n aikaansaama adheesiomolekyylien, kuten esim. solujenvälisten (intersellulaarinen) ad-

heesiomolekyylien (ICAM) tai endoteelisten leukosyyttiadheesiomolekyylien (ELAM) ulospuristuminen endoteelisoluihin olla (Munro et al., Am. J. Path. 135(1), 121-132 (1989)).

5 TNF α :n estäminen monoklonaalisilla anti-TNF α vasta-aineilla on osoitettu olevan suotuisa nivelreumassa (Elliott et al., Int. J. Pharmac. 1995 17(2) 141-145) ja Chronin taudissa (von Dulleman et al., Gastroenterology, 1995 109(1), 129-135).

10 Lisäksi tiedetään nyt, että TNF α on tehokas retrovirusreplikaation aktivaattori, mukaan lukien HIV-1:n aktivointi (Duh et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 86, 5974-5978 (1989); Poll et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 87, 782-785 (1990); Monto et al., Blood 79, 2670
15 (1990); Clouse et al., J. Immunol. 142 431-438 (1989); Poll et al., AIDS Res. Hum. Retrovirus, 191-197 (1992)). AIDS on tulos T-lymfosyyttien infektoitumisesta immuunikatoviruksella (Human Immunodeficiency Virus (HIV)). Ainakin kolme HIV tyyppiä tai kantaa on
20 tunnistettu, se on HIV-1, HIV-2 ja HIV-3. HIV tartunnan seurauksena T-solun välittämä immunitetti heikentyy ja tartunnan saaneet yksilöt osoittavat vaikeita opportunisti-infektioita ja/tai epätavallisia neoplasmeja. HIV:n pääsy T-lymfosyyttiin vaatii T-lymfosyytin
25 aktivoitumisen. Muut virukset, kuten HIV-1 ja HIV-2, tartuttavat T-lymfosyytit T-solun aktivoinnin jälkeen ja tällainen virusproteiini ekspressio ja/tai replikaatio välittyy tai ylläpidetään tällaisella T-soluaktivoinnilla. Kun kerran aktivoitunut T-
30 lymfosyytti on infektoitunut HIV:llä T-lymfosyytin on jatkuvasti oltava ylläpidetty aktivoituneessa tilassa salliaakseen HIV:in geenin ekspression ja/tai HIV replikaation. Sytokiinit, erityisesti TNF α , osallistuvat aktivoituneen T-solun välitettyyn HIV-proteiini ekspres-
35 sioon ja/tai virusreplikaatioon ylläpitäessään T-lymfosyytin aktivointia. Siksi häiriö sytokiinin toiminnassa, kuten esim. sytokiinin tuotannon ennalta eh-

käisy tai esto, varsinkin $\text{TNF}\alpha$:n, HIV infektoiduissa yksilöissä auttaa rajoittamaan HIV infektion aikaansaamaa T-lymfosyytti aktivaation ylläpitoa.

Monosyytit, makrofagit ja läheisesti yhteen kuuluvat solut, kuten esim. kupfer- ja gliasolut, ovat myös osallisena HIV infektion ylläpitoon. Nämä solut, kuten T-solut, ovat kohteita virusreplikaatiolle ja virusreplikaation taso on riippuvainen solujen akti- voidusta tilasta (Rosenberg et al., *The Immunopatho- genesis of HIV Infection, Advances in Immunology*, 57 (1989)). Sytokiinin, kuten esim. $\text{TNF}\alpha$:n, on osoitettu aktivoivan HIV replikaatiota monosyyteissä ja/tai makro- fageissa (Poll et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 87, 782-784 (1990)), siksi sytokiinin tuotannon tai akti- voinnin ennaltaehkäisy tai estäminen auttaa rajoitta- maan HIV:n eteneminen niin kuin on esitetty T-soluja varten. Muut tutkimukset ovat tunnistanee $\text{TNF}\alpha$:n yleisenä tekijänä HIV:n aktivoinnissa *in vitro* ja ovat tuoneet esiin selvän toimintamekanismin solujen syto- plasmassa löydetyn nukleaarisen säätelijäproteiinin kautta, (Osborn et al., *PNAS*, 86, 2336-2340). Lausunto ehdottaa, että $\text{TNF}\alpha$ synteesin vähentämisellä voi olla antiviraalinen vaikutus HIV infektiioihin vähentämällä transkriptiota ja siten viruksen tuotantoa.

Piilevän HIV:n AIDS virusreplikaatio T- solussa ja makrofagilinjoissa voidaan saada aikaan $\text{TNF}\alpha$:lla (Folks et al., *PNAS* 86, 2365-2368 (1989)). Molekyylimekanismina virusta aiheuttavalle vaikutuk- selle on ehdotettu $\text{TNF}\alpha$:n kykyä aktivoida solujen sy- toplasmassa löydetyn geenin säätelijäproteiinia ($\text{NF}\kappa\text{B}$), joka edistää HIV replikaatiota sitoutumalla viruksen säätelijägeenisekvenssiin (LTR) (Osborn et al., *PNAS* 86, 2336-2340 (1989)). $\text{TNF}\alpha$:a AIDS assosioi- dussa kakeksiassa on esitetty korotetulla seerumin $\text{TNF}\alpha$:lla ja spontaanin $\text{TNF}\alpha$ tuotannon suurilla tasoil- la potilaiden perifeerisen veren monosyyteissä (Wright et al., *J.Immunol.* 141(1), 99-104 (1988)). $\text{TNF}\alpha$ on

yhdistetty muihin virusinfektioihin, kuten esim. syto-megalosvirukseen (CMV), influenssa virukseen, adenovirukseen ja herpesvirusperheeseen samanlaisista syistä kuin edellä on esitetty.

- 5 Tumatekijä (nukleaarinen tekijä) κ B (NF κ B) on pleiotrooppinen transkriptionaalinen aktivaattori (Leonardo, et al., Cell 1989, 58, 227-29). NF κ B on katsottu olevan osallisena transkriptioaktivaattorina suureen määrään sairauksia ja tulehduksellisia tiloja
- 10 ja sen ajatellaan säättävän sytokiinitasoja mukaan lukien mutta ei rajoittuen TNF α :an ja myös olevan HIV transkription aktivaattorina osallisena suuressa määrässä sairauksia ja tulehduksellisissa tiloissa. (Dbaibo et al., J. Biol. Chem. 1993, 17762-66; Duh et
- 15 al., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974-78; Bachlerie et al., Nature 1991, 350, 709-12; Boswas et al., J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, 6, 778-786; Suzuki et al., Biochem. and Biophys. Res. Comm. 1993, 193, 277-83; Suzuki et al., Biochem. and
- 20 Biophys. Res. Comm. 1992, 189, 1709-15; Suzuki et al., Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, 31(4), 693-700; Shakov et al., 1990, 171, 35-47; ja Staal et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943-47). Siten NF κ B sidoksen esto voi säätää sytokiini geenin(ien) transkriptiota
- 25 ja on tämän modulaation ja muiden mekanismien kautta käyttökelpoinen estämään suuren määrän sairaustiloja. Tässä esitetyt yhdisteet voivat estää NF κ B vaikutusta tumassa ja siten ne ovat käyttökelpoisia käsiteltäessä suuria määriä sairauksia, mutta ei rajoittuen reuma-
- 30 toidiartriitti, reumatoidinen spondyliitti, osteoartriitti ja muut artriittiset tilat, septinen sokki, sepsis, endotoksiinisokki, käännteishyljintä, laihtuminen, Chronin tauti, tulehduksellinen suolisairaus, haavainen paksunsuolentulehdus (ulkeratiivinen koliitti),
- 35 multippeli skleroosi, systemaattinen lupus erythematosus, ENL leprassa, HIV, AIDS ja opportunistiset infektiot AIDS:ssa. TNF α ja NF κ B tasoihin vaikuttaa

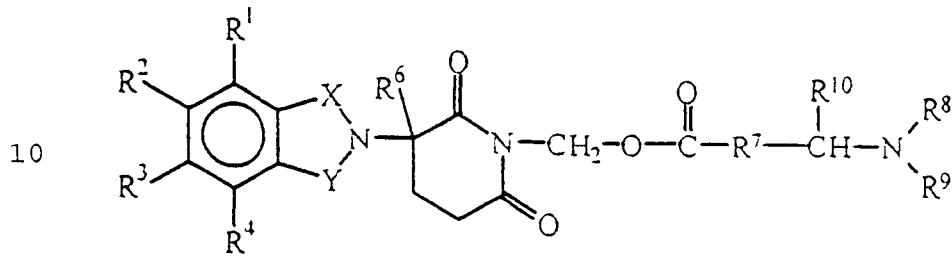
molemminpuolinen takaisinkytkentä silmukka. Kuten edellä on esitetty esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet vaikuttavat sekä TNF α että NF κ B tasoihin.

Lukuisiin sellulaarisiin toimintoihin vaikuttavat adenosini-3',5'-syklinen monofosfaatti (cAMP) tasot. Tällaiset sellulaariset toiminnot voivat myötävaikuttaa tulehduksellisiin tiloihin ja sairauksiin mukaan lukien astma, tulehdus ja muita tiloja (Lowe and Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9), 799-807, 1992)). On osoitettu, että cAMP:n lisääminen tulehduksellisissa leukosyyteissä estää niiden aktivaation ja seuraavan tulehduksellisten välittäjäaineiden, mukaan lukien TNF α ja NF κ B vapauttamisen. Lisääntyvät cAMP tasot johtavat myös hengitysteiden sileiden lihasten relaxaatioon.

TNF α -tasojen laskeminen ja/tai cAMP-tasojen lisääminen muodostaa arvokkaan terapeuttisen strategian monen tulehduksellisen, tarttuvan, immunologisen tai pahanlaatuisen sairauden hoitamiseksi. Näihin kuuluvat mutta eivät rajoitu septinen sokki, sepsis, endotoksiinisokki, hemodynaaminen sokki ja sepsiksen oireyhtymä, post-iskeeminen reperfuusio vaurio, malaria mykobakteeri-infektio, meningitis, psoriasis, kongesttiivinen sydämeen vajaatoiminta, fibroosin aiheuttama sairaus, kakeksia, siirteen hyljintä, syöpä, autoimmuunisairaus, opportuni-infektiot AIDS:ssa, reumatoidiartriitti, reumatoidinen spondyliitti, osteoartriitti ja muut artriittiset tilat, Chronin tauti, ulkeratiivinen koliitti, multippeli skleroosi, systemaattinen lupus erythematosus, ENL leprassa, säteilyvamma ja runsashappinen keuhkorakkulaan liittyvä vaurio (hypertoksinen alveolaarinen vaurio). Aikaisemmat yritykset, jotka on suunnattu TNF α :n tukehduttamiseen ovat ulottuneet steroidien, kuten esim. deksametasonin ja prednisolonin, käyttöön sekä polyklonaalisten että monoklonaalisten vasta-aineiden käyttöön (Beutler et al., *Science* 234, 470-474 (1985); WO 92/11383).

Esillä oleva keksintö perustuu keksinnölle, että tietyt ei-polypeptidiyhdisteluokat, joita seuraavassa tullaan esittämään tarkemmin, laskevat TNF α -tasoja.

- 5 Erityisesti keksintö koskee seuraavia yhdisteitä, joilla on kaava:



I.

- 15 jossa:

toinen X ja Y on C=O ja toinen X ja Y on C=O tai CH₂;

- (i) kukin R¹, R², R³ ja R⁴, toisistaan riippumatta, on halo, alkyyl-, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia tai (ii) jokin R¹, R², R³ ja R⁴ on

-NHR⁵ ja jäljelle jäävät R¹, R², R³ ja R⁴ ovat vety;

- R⁵ on vety tai alkyyl-, jossa on 1 - 8 hiiliatomia;

R⁶ on vety, alkyyl-, jossa on 1 - 8 hiiliatomia, bentso-, kloori- tai fluori-;

R⁷ on m-fenyleeni tai p-fenyleeni tai (C_nH_{2n})- jossa n on 0 - 4;

- kumpikin R⁸ ja R⁹ on toisistaan riippumatta vety tai alkyyl-, jossa on 1 - 8 hiiliatomia, tai R⁸ ja R⁹ yhdessä ovat tetrametyyleeni, pentametyyleeni, heksametyyleeni tai -CH₂CH₂XCH₂CH₂- , jossa X on -O-, -S- tai -NH-;

- R¹⁰ on vety, alkyyl-, jossa on 1 - 8 hiiliatomia tai fenyyli; ja

(b) mainittujen yhdisteiden, jotka sisältävät typpiä atomiin, jota voidaan protonisoida, happoadditiosuolat.

Ensimmäiseen edulliseen ryhmään yhdisteitä, kuuluu sellaiset kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa ainakin yksi R^1 , R^2 , R^3 , R^4 ja R^6 on jokin muu kuin vety. Näistä edullinen ryhmä, on ne yhdisteet, joissa kukin R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 , toisistaan riippumatta, on halo, alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia; R^6 on vety, metyyli, etyyli tai propyyli; kukin R^8 ja R^9 ovat toisistaan riippumatta muu kuin vety tai metyyli; ja R^{10} on vety. Näistä yhdisteistä edulliseen alaluokkaan kuuluvat ne yhdisteet, joissa R^7 on m-fenyleeni tai p-fenyleeni kun taas toiseen edulliseen alaluokkaan kuuluu ne yhdisteet, joissa R^7 on $-(C_nH_{2n})-$, jossa n on 0 - 4.

Vielä toinen edullinen ryhmä yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa jokin R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 on $-NH_2$ ja jäljellä olevat R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat vetyä; R^6 on vety, metyyli, etyyli tai propyyli; kukin R^8 ja R^9 ovat riippumatta toisistaan vety tai metyyli; ja R^{10} on vety. Näistä yhdisteistä ensimmäiseen alaryhmään kuuluu ne yhdisteet, joissa R^7 on m-fenyleeni tai p-fenyleeni kun taas toiseen edulliseen alaryhmään kuuluu ne yhdisteet, joissa R^7 on $-(CH_nH_{2n})-$, jossa n on 0 - 4.

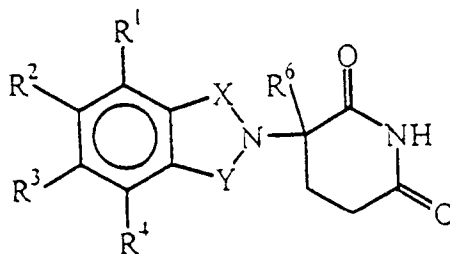
Termi alkyyli tarkoittaa yksiarvoista tyydytettyä haarautunutta tai suoraa hiilivetyketjua, jossa on 1 - 8 hiiliatomia. Tällaisia alkyyliryhmiä ovat metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sec-butyyli ja tert-butyyli. Alkoksi tarkoittaa alkyyliryhmää, joka on sidottu molekyylin jäljelle jäävään osaan eetterisellä happiatomilla. Tällaisia alkoksiryhmiä ovat metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, sec-butoksi ja tert-butoksi. Edullisesti R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat kloori, fluori, metyyli tai metoksi.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä käytetään pätevien ammattilaisten valvonnassa $\text{TNF}\alpha$:n ei toivottujen vaikutusten ehkäisemiseksi. Yhdisteet voidaan antaa hoitoa tarvitseville nisäkkäille suun kautta, peräsuolen kautta tai ruuansulatuskanavan ulkopuolelta, yksi tai yhdessä muiden terapeuttisten aineiden, mukaan lukien antibiootit, steroidit jne., kanssa.

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan myös käyttää paikallisesti hoidettaessa tai ennaltaehkäistäessä paikallisia sairaustiloja, joita $\text{TNF}\alpha$:n liiallinen tuotanto välittää tai pahentaa, kuten esim. virusinfektioita, esim. sellaisia joita herpes virus aiheuttaa tai viruksen aiheuttama (virussyn-tyinen) sidekalvontulehdus, psoriasis, atooppinen der-
matiitti jne.

Yhdisteitä voidaan myös käyttää nisäkkäiden, muiden kuin ihmisten, jotka ovat $\text{TNF}\alpha$ tuotannon ennalta ehkäisyyn tai eston tarpeessa, eläinlääketieteelliseen hoitoon. $\text{TNF}\alpha$ välitetyjä sairauksia eläimissä ovat edellä esitetyt sairaustilat, mutta erityisesti viruksen aiheuttamat infektiot. Esimerkkejä näistä ovat kissan immunivajavuustila, hevosen näivetystauti virus, vuohen niveltulehdusvirus visna virus, ja maedi virus samoin kuin muut lentivirukset.

Näitä yhdisteitä voidaan valmistaa antamalla aluksi formaldehydin reagoida väliaineen kanssa, jonka kaava on:



IIA.

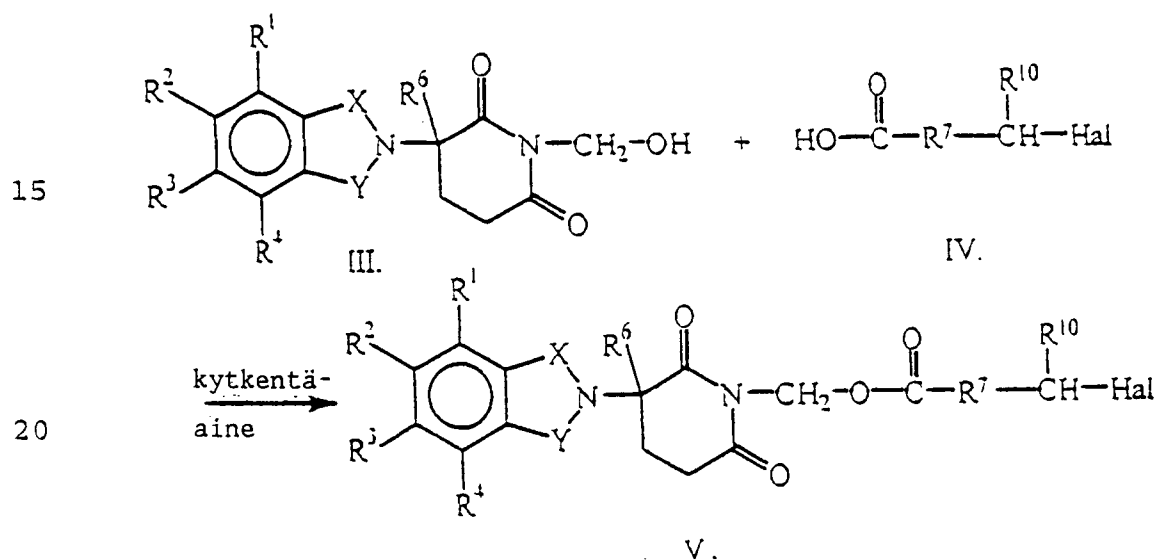
jossa X ja Y tarkoittavat samaa kuin edellä; kukin R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 toisistaan riippumatta ovat halo, alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia, tai

alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia tai (ii) yksi R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on nitro tai suojattu amino ja jäljelle jäävät R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat vety; ja

R_6 on vety, alkyyli, jossa on 1 - 8 hiiliatomia, bentso, kloori tai fluori.

Saatu kaavan II mukainen N-hydroksimetyyli-
väliaine kytketään tämän jälkeen kaavan IV mukaiseen
karboksyylihappoon käyttämällä yleisesti hyvin tunnet-
tuja menetelmiä:

10



25 jossa Hal on reaktiivinen halogeni, kuten esim. kloori, bromi tai jodi.

Tässä käytetyt suojaavat ryhmät tarkoittavat ryhmiä, joita yleisesti ei löydetä lopullisista terapeuttisista yhdisteistä, mutta joita tarkoituksenmu-
30 kaisesti tuodaan joihinkin synteesivaiheisiin suojaamaan ryhmiä, jotka muuten voisivat muuttua kemiallisten manipulaatioiden aikana. Tällaiset ryhmät poistetaan synteesin myöhemmässä vaiheessa ja yhdisteet, joissa on tällaisia suojaavia ryhmiä, ovat siten tärkeitä etupäässä kemiallisina väliaineina (vaikka jotkut johdannaiset myös osoittavat biologista aktiivisuutta). Siksi suojaavan ryhmän tarkka rakenne ei ole

35

kriittinen. Useita reaktioita tällaisten suojaavien ryhmien muodostamiseksi ja poistamiseksi on esitetty suuressa määrässä standarditöitä, mukaan lukien esim. "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York, 1973; Greene, Th. W. "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York, 1981; "The Peptides", Vol. I. Schröder and Lubke, Academic Press, London and New York, 1965; "Methoden der organischen Chemie" Houben-Weyl, 4th Edition, Vol.15/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, jotka liitetään referenssinä tähän.

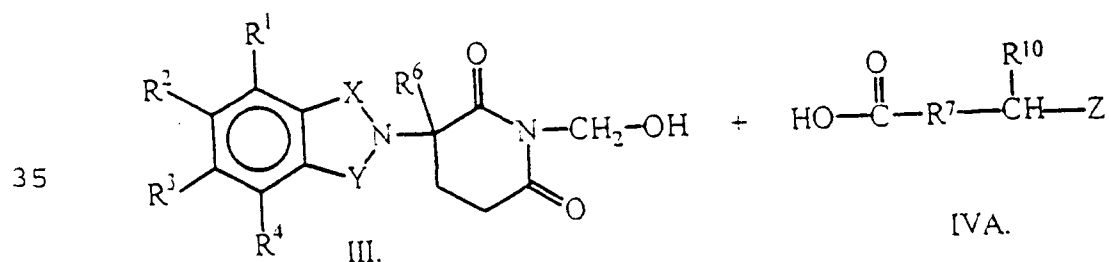
Aminoryhmä voidaan suojata amidina käyttämällä lieviissä olosuhteissa selektiivisesti poistettavaa asyyliiryhmää, erityisesti bentsyylioksikarbonyyliä, formyylia, tai alempaa alkanoyyliiryhmää, joka on haarautunut 1- tai α kohdassa suhteessa karbonyyliiryhmään, erityisesti tertiäärialkanoyyli kuten esim. pivaloyyli, alempialkanoyyliiryhmä, joka on substituoitu α paikassa suhteessa karbonyyliiryhmään, kuten esim. trifluoriasetyyli.

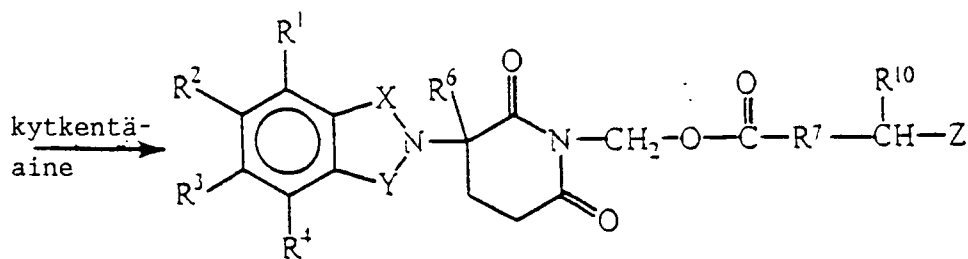
Kytkeäaineisiin kuuluu sellaisia reagensseja kuten esim. disykloheksyylikarbodi-imidi ja N,N'-karbonyylidi-imidatsoli.

Kytkenän jälkeen kaavan V mukaiset yhdisteet voidaan aminoida tavallisella tavalla, kuten esimerkiksi amiinilla natriumjodidin läsnäollessa.

Vaihtoehtoisesti kaavan III mukainen yhdiste voidaan reagoida suojatun kaavan IVA mukaisen aminokarboksyylihapon kanssa:

30





VA.

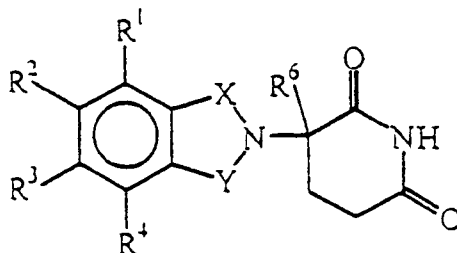
jossa Z on suojattu aminoryhmä.

Tämän kytkennän jälkeen aminoa suojaava ryhmä

10 Z poistetaan.

Edellä olevissa reaktioissa kun yksi R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on nitro, se voidaan muuttaa aminoryhmäksi katalyyttisellä vedyttämällä. Vaihtoehtoisesti jos joku R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on suojattu amino, voidaan suojaava
15 ryhmä pilkkoa pois vastaavan yhdisteen saamiseksi, jossa jokin R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 on amino.

Lisäksi toimiakseen välituotteina, tietty toinen kaavan IIA mukainen yhdiste, on itse biologisesti vaikuttavia laskiessaan tuumorinekroositekijä
20 α :n tasoja nisäkkäissä. Näillä yhdisteillä on kaava:



IIB.

jossa:

toinen X ja Y on C=O ja toinen X ja Y on C=O
30 tai CH_2 ;

(i) kukin R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 toisistaan riippumatta on halo, alkyyli, jossa on 1 - 4 hiiliatomia tai alkoksi, jossa on 1 - 4 hiiliatomia tai (ii) kukin R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 on

35 $-\text{NHR}^5$ ja jäljelle jäävät R^1 , R^2 , R^3 ja R^4 ovat vetyä;

R^5 on vety, alkyyli, jossa on 1 - 8 hiiliatomi-
mia tai $CO-R^7-CH(R^{10})NR^8R^9$, jossa kukin R^7 , R^8 , R^9 ja R^{10}
on niin kuin tässä on määritetty; ja

R^6 on alkyyli, jossa on 1 - 8 hiiliatomia,
5 bentso, kloori- tai fluori-.

Tietyt kaavan IIA mukaiset välituotteet on
esitetty vireillä olevassa hakemuksessa 08/690258 ja
08/701494, joka selitys liitetään tähän referenssinä.
Lisäksi alkyyli-o-bromimetyyllibentsoaatin, joka sopi-
10 vasti on substituoitu substituenteilla R^1 , R^2 , R^3 ja R^4
annetaan reagoida α - R^6 -substituoidun α -aminogluutar-
imidisuolan kanssa happovastaanottajan, kuten esim.
trietyyliamiinin, läsnäollessa yhdisteiden, joissa
toinen X ja Y on $C=O$ ja toinen on CH_2 , muodostamiseksi.

15 Kaavan IIA mukaiset yhdisteet, joissa X ja Y
kummatkin ovat $C=O$ voidaan myös valmistaa antamalla
ftalianhydridin, joka on sopivasti substituoitu R^1 , R^2 ,
 R^3 ja R^4 kanssa, reagoida α - R^6 -substituoidun α -
aminogluutarimidisuolan kanssa etikkahapon ja natrium-
20 asetaatin läsnäollessa.

α - R^6 -substituoitu α -aminogluutarimidisuola,
jota käytetään edellisissä reaktioissa voidaan saada
syklisoimalla α - R^6 -substituoitu glutamiini, jossa ami-
noryhmä on suojattu. Syklisaatiota voidaan ohjata esi-
25 merkiksi N,N'-karbonyylidi-imidatsolin kanssa happo-
vastaanottajan, kuten esim. dimetyyliaminopyridiinin
läsnäollessa. Reaktion valmistuttua suojaava ryhmä
voidaan poistaa tavallisella tavalla. Vain esimerkin
takia, jos suojaava ryhmä on N-
30 bentsoyylikarbonyyliryhmä se voidaan poistaa katalyyt-
tisella vedyttämisellä.

α - R^6 -substituoidut glutamiinit voidaan vuoros-
taan valmistaa käsittelemällä glutamiinihappoanhydri-
di, jossa aminoryhmä on suojattu, ammoniakilla. Lopuk-
35 si voidaan saada α - R^6 -substituoitu glutamiinihappoan-
hydridi vastaavasta α - R^6 -substituoitu glutamiinihap-
poanhydridista etikkahappoanhydridilla.

Kaavan I ja IIB yhdisteissä on kiraalinen keskus ja ne voivat esiintyä optisina isomeereinä Näiden isomeerien kummatkin rasemaatit ja itse yksittäiset isomeerit samoin kuin diastereoisomeerit, kun on
 5 olemassa kaksi kiraalikeskusta, kuuluvat esillä olevan keksinnön piiriin. Rasemaatit voidaan käyttää sellaisenaan tai erottaa yksittäisiksi isomeereiksi mekaanisesti, esim. kromatografisesti käyttämällä kiraalista absorbenttia. Vaihtoehtoisesti yksittäiset isomeerit
 10 voidaan valmistaa kiraalisessa muodossa tai erottaa kemiallisesti seoksesta muodostamalla suoloja kiraalisen hapon, kuten esim. 10-kamferisulfonihapon, kamferihapon, α -bromikamforihapon, metoksietikkahapon, viinihapon, diasetyyliviinihapon, omenahapon pyrrolidoni-
 15 5-karboksyylihapon yksittäisten enantiomeerien, ja sen tapaisten, kanssa ja tämän jälkeen vapautetaan toinen tai molemmat toisistaan erotetut emäkset, valinnaisesti toistamalla menetelmää, niin että saadaan toinen tai kumpikin isomeeri olennaisesti vapaa toisesta, so.
 20 muodossa, jonka optinen puhtaus on > 95 %.

Esillä olevan keksinnön kohteena ovat myös kaavan I ja IIB mukaisten yhdisteiden fysiologisesti hyväksyttävät ei myrkylliset happoadditiosuolat. Tällaisiin happoihin kuuluvat sellaiset, joita saadaan
 25 orgaanisista ja epäorgaanisista hapoista, kuten esim. ilman rajoitusta kloorivetyhappo, bromivetyhappo, fosforihappo, rikkihappo, metaanisulfonihappo, etikkahappo, viinihappo, maitohappo, meripihkahappo, sitruunahappo, omenahappo, maleiinihappo, sorbiinihappo,
 30 akoniittihappo, salisyylihappo, ftaalihappo, embonyylihappo, enentyylihappo, ja sen tapaiset.

Oraaliseen annostusmuotoon kuuluu tabletit, kapselit, rakeet ja sen tapaisesti muodostetut, yhteen puristetut farmaseuttiset muodot, joissa on 1 - 100 mg
 35 lääkettä yksikköannosta kohden. Isotonisia suolaliuoksia, jotka sisältävät 20 - 100 mg/ml, voidaan käyttää parenteraalista antoa, johon kuuluu lihaksensisäises-

ti, aivo-selkäydin nesteeseen alueelle, laskimonsisäisesti ja valtimonsisäisesti antoa, varten. Rektaalista antoa voidaan tehostaa käyttämällä suppositoreja, joita valmistetaan tavanomaisista kantajista, kuten esim. 5 kaakaovoista.

Farmaseuttiset koostumukset sisältävät siis yhden tai useamman kaavan I IIB mukaisen yhdisteen yhdessä ainakin yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan, laimennusaineen tai täyteaineen kanssa. Tällaisia koostumuksia valmistettaessa vaikuttavat ainesosat tavallisesti sekoitetaan tai laimennetaan täyteaineella tai kapseloidaan sellaiseen kantajaan, joka voi olla kapselin tai pienen pussin muodossa. Kun täyteaine toimii laimennusaineena, se voi olla kiinteä aine, puolikiinteä aine tai liuos, joka toimii vehi- 15 kelinä, kantajana tai väliaineena vaikuttavaa ainesosaa varten. Siten koostumukset voi olla tabletti- en, pillereiden, jauheiden, eliksiirien, suspensioiden, emulsioiden, liuoksien, siirappien, pehmeiden ja 20 kovien gelatiinikapseleiden, suppojen, steriilien injektointitavien liuoksien ja steriilisesti pakattujen jauheiden muodossa. Sopiviin täyteaineisiin kuuluvat laktoosi, dekstroosi, sakkaroosi, sorbitoli, mannitoli, tärkkelys, arabikumi, kalsiumsilikaatti, mikroki- 25 teinen selluloosa, polyvinyylipyrrolidinoni, selluloosa, vesi, siirappi ja metyyli-selluloosa, formulaatiot voivat lisäksi sisältää voitelevia aineita, kuten esim. talkkia, magnesiumstearaattia ja mineraaliöljyä, kostutusaineita, emulgointiaineita ja suspendoimisai- 30 neita, säilöntäaineita, kuten esim. metyyli- ja propyylihydroksibensoaatteja, makeutusaineita tai tuoksu- aineita.

Koostumuksista valmistetaan edullisesti yksikköannosmuotoja, joka tarkoittaa fysikaalisesti 35 erillisiä yksikköannoksia, jotka ovat sopivia jakamattomina annoksina, tai ennalta määrätty osa jakamattomasta annoksesta, joka tulee annostaa yhtenä ainoana

tai moninkertaisena annosmuotona ihmiselle tai nisäkäälle, jossa jokainen yksikkö sisältää ennalta määrätyn määrän vaikuttavaa ainetta, joka on laskettu tuottamaan haluttu terapeuttinen vaikutus yhdessä sopivan farmaseuttisen täyteaineen kanssa. Käyttämällä ennestään tunnettuja menetelmiä koostumukset voidaan muodostaa niin, että ne antavat välittömän, pitkäaikaisen tai hidastetun vaikuttavan aineen vapautumisen potilaalle annostuksen jälkeen.

10 Oraaliseen annostusmuotoon kuuluu tabletit, kapselit, rakeet ja sen tapaisesti muodostetut, yhteen puristetut farmaseuttiset muodot, joissa on 1 - 100 mg lääkettä yksikköannosta kohden. Isotonisia suolaliuoksia, jotka sisältävät 20 - 100 mg/ml, voidaan käyttää
15 parenteraalista antoa, johon kuuluu lihaksensisäisesti, aivo-selkäydin nesteen alueelle, laskimonsisäisesti ja valtimonsisäisesti antoa, varten. Rektaalista antoa voidaan tehostaa käyttämällä suppositoreja, joita valmistetaan tavanomaisista kantajista, kuten esim.
20 kaakaovoista.

Farmaseuttiset koostumukset sisältävät siis yhden tai useamman kaavan I mukaisen yhdisteen yhdessä ainakin yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan, laimennusaineen tai täyteaineen kanssa. Tällaisia
25 koostumuksia valmistettaessa vaikuttavat ainesosat sekoitetaan tai laimennetaan tavallisesti täyteaineella tai kapseloidaan sellaiseen kantajaan, joka voi olla kapselin tai pienen pussin muodossa. Kun täyteaine toimii laimennusaineena, se voi olla kiinteä aine,
30 puolikiinteä aine tai liuos, joka toimii vehikkelinä, kantajana tai väliaineena vaikuttavaa ainesosaa varten. Siten koostumukset voi olla tablettien, pillereiden, jauheiden, eliksiirien, suspensioiden, emulsioiden, liuoksien, siirappien, pehmeiden ja kovien gelatiinikapseleiden, suppojen, steriilien injektoitavien
35 liuoksien ja steriilisesti pakattujen jauheiden muodossa. Sopiviin täyteaineisiin kuuluvat laktoosi,

dekstroosi, sakkaroosi, sorbitoli, mannitoli, tärkkelys, arabikumi, kalsiumsilikaatti, mikrokiteinen selluloosa, polyvinyylipyrrolidinini, selluloosa, vesi, siirappi ja metyyliiselluloosa, koostumukset voivat lisäksi sisältää voitelevia aineita, kuten esim. talkkia, magnesiumstearaattia ja mineraaliöljyä, kostutusaineita, emulgointiaineita ja suspendoimisaineita, säilöntäaineita, kuten esim. metyyli- ja propyylihydroksibensoaatteja, makeutusaineita tai tuoksuaineita.

10 Koostumuksista valmistetaan edullisesti yksikköannosmuotoja, joka tarkoittaa fysikaalisesti erillisiä yksikköannoksia, jotka ovat sopivia jakamattomina annoksina, tai ennalta määrätty osa jakamattomasta annoksesta, joka tulee annostaa yhtenä ainoana
15 tai moninkertaisena annosmuotona ihmiselle tai nisäkäälle, jossa jokainen yksikkö sisältää ennalta määrätyn määrän vaikuttavaa ainetta, joka on laskettu tuotamaan haluttu terapeuttilinen vaikutus yhdessä sopivan farmaseuttisen täyteaineen kanssa. Käyttämällä ennestään tunnettuja menetelmiä koostumukset voidaan muodostaa niin, että ne antavat välittömän, pitkäaikaisen tai hidastetun vaikuttavan aineen vapautumisen potilaalle annostuksen jälkeen.

Seuraavassa keksintöä kuvataan yksityiskohtaisesti esimerkeillä, jotka toimivat tämän keksinnön luonteen esittäjänä, keksintöä ei rajata pelkästään edellä esitettyjä esimerkkejä koskevaksi vaan monet muunnokset ovat mahdollisia pysyttäessä patenttivaatimusten määrittämän keksinnöllisen ajatuksen puitteissa.
30 sa.

Esimerkki 1

N-bentsyylioksikarbonyyli- α -metyyli-glutaminihappo

35 Liuokseen, jota sekoitetaan, ja jossa on α -metyyli-D,L-glutamiinihappoa (10 g, 62 mmoolia) 2 N:ssä natriumhydroksidissa (62 ml) ja lämpötilassa 0 - 5°C, lisätään bentsyylikloroformaattia (12,7 g, 74,4

mmoolia) 30 min aikana. Sen jälkeen kun lisäys on tehty reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 3 h. Tänä aikana pH pidetään arvossa 11 lisäämällä 2 N natriumhydroksidia (33 ml). Reaktioliuosta uutetaan tämän
 5 jälkeen eetterillä (60 ml). Vesikerros jäädytetään jäähauteessa ja tehdään tämän jälkeen happamaksi 4 N:lla kloorivetyhapolla (34 ml) kunnes pH on 1. Saatu seos uutetaan etyyliasetaatilla (3 X 100 ml). Yhdistetyt etyyliasetaatit uutteet pestään suolavedellä (60
 10 ml) ja kuivataan (MgSO_4). Liuotin poistetaan vakuumis-
 sa, jolloin saadaan 15,2 g (83%) N-bentsyylioksikarbonyyli- α -metyyli-glutamiinihappoa öljyn muodossa: ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,73 (m, 5H), 5,77 (b, 1H), 5,09 (s, 2H), 2,45 - 2,27 (m, 4H), 2,0 (s, 3H).

15 Samalla tavalla saadaan α -etyyli-D,L-glutamiinihaposta ja α -propyyli-D,L-glutamiinihaposta N-bentsyylioksikarbonyyli- α -etyyli-glutamiinihappoa ja vast. N-bentsyylioksikarbonyyli- α -propyyli-glutamiinihappoa.

20 Esimerkki 2

N-bentsyylioksikarbonyyli- α -metyyli-glutamiinihapon anhydridi

Seokseen, jota sekoitetaan, ja jossa on N-bentsyylioksikarbonyyli- α -metyyli-glutamiinihappoa (15
 25 g, 51 mmoolia) ja etikkahapon anhydridia (65 ml) lämmitetään palautuslämpötilassa typpi atmosfäärissä 30 min ajan. Reaktioseosta jäädytetään huoneen lämpötilaan ja väkevöidään vakuumissa, jolloin saadaan N-bentsyylioksikarbonyyli- α -metyyli-glutamiinihapon anhydridia öljyn muodossa (15,7 g), jota voidaan käyttää seuraavassa reaktiossa ilman lisäpuhdistusta: ^1H NMR (CDCl_3) δ 7,44 - 7,26 (m, 5H), 5,32 , 5,30 (m, 2H), 5,11 (s, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 2H), 2,40 - 2,30 (m, 2H), 1,68 (s, 3H).

35 Samalla tavalla voidaan N-bentsyylioksikarbonyyli- α -etyyli-glutamiinihaposta ja N-bentsyylioksikarbonyyli- α -propyyli-glutamiinihaposta valmistaa N-

bentsyylikarbonyyli- α -etyylylglutamiinihapon anhydridia ja vast. N-bentsyylikarbonyyli- α -propyylylglutamiinihapon anhydridia.

Esimerkki 3

5 N-bentsyloksikarbonyyli- α -metyyliisoglutamiini

Liuokseen, jota sekoitetaan, ja jossa on N-bentsyylikarbonyyli- α -metyylylglutamiinihapon anhydridia (14,2 g, 51,5 mmoolia) metyleenikloridissa (100 ml) jäähdytetään jäähauteessa. Ammoniakkikaasua johdetaan kuplittain jäähdytettyyn liuokseen 2 h. Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 17 h ja uutetaan tämän jälkeen vedellä (2 X 50 ml). Yhdistetyt vesiuutokset jäähdytetään jäähauteessa ja tehdään hapamaksi 4 N kloorivedyllä (32 ml) pH arvoon 1. Saatu seos uutetaan etyyliasetaatilla (3 X 80 ml). Yhdistetyt etyyliasetaattiuutokset pestään suolavedellä (60 ml) ja kuivataan tämän jälkeen (MgSO_4). Liuotin poistetaan vakuumissa, jolloin saadaan 11,5 g N-bentsyylioksikarbonyyli- α -amino- α -metyyli-isoglutamiini: ^1H NMR ($\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$) δ 7,35 (m, 5H), 7,01 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,04 (s, 2H), 2,24 - 1,88 (m, 4H), 1,53 (s, 3H).

Samalla tavalla valmistetaan N-bentsyylikarbonyyli- α -etyylylglutamiinihapon anhydridista ja N-bentsyylikarbonyyli- α -propyylylglutamiinihapon anhydridista N-bentsyylioksikarbonyyli- α -amino- α -etyyliisoglutamiinia ja vast. N-bentsyylioksikarbonyyli- α -amino- α -propyyli-isoglutamiinia.

30 **Esimerkki 4**

N-bentsyylioksi- α -amino- α -metyylylglutarimidi

Seosta, jota sekoitetaan, ja jossa on N-bentsyylioksikarbonyyli- α -metyyliisoglutamiinia (4,60 g, 15,6 mmoolia), 1,1'-karbonyylidi-imidatsolia (2,80 g, 17,1 mmoolia), ja 4-dimetyyliaminopyridiinia (0,05 g) tetrahydrofuraanissa (50 ml) lämmitetään palautuslämpötilaan typpiatmosfäärissä 17 h. Reaktioseosta vä-

kevöidään tämän jälkeen vakuumissa öljyksi. Öljy suspendoidaan veteen (50 ml) 1 h. Saatu suspensio suodatetaan ja kiinteä aine pestään vedellä ja ilmakeivataan, jolloin saadaan 3,8 g raakaa tuotetta valkoisena

5 kiinteänä aineena. Raaka tuote puhdistetaan flashkromatografialla (metyleenikloridi:etyyliasetatti 8:2), jolloin saadaan 2,3 g (50 %) N-bentsyylioksi-

10 karbonyyli- α -amino- α -metyyli-glutarimidia valkoisena kiinteänä aineena. Smp 150,5 - 152,5°C; ^1H NMR (CDCl_3) δ 8,21 (s, 1H), 7,34 (s, 5H), 5,59 (s, 1H), 5,08 (s, 2H), 2,74 - 2,57 (m, 3H), 2,28 - 2,25 (m, 1H), 1,54 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3) δ 174,06, 171,56, 154,68, 135,88, 128,06, 127,69, 127,65, 66,15, 54,79, 29,14, 28,70, 21,98; HPLC: Waters Nova-Pak C_{18} kolonni, 4 mikronia, 3,9 x 150 mm, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$

15 $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$, 7,56 min (100%); Anal. lask. $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$; C, 60,86; H, 5,84; N, 10,14. Saatu C 60,88; H, 5,72; N, 10,07.

Samalla tavalla valmistetaan N-bentsyylioksi-

20 sikarbonyyli- α -amino- α -etyyli-isoglutamiinista ja N-bentsyylioksi-karbonyyli- α -amino- α -propyyli-isoglutamiinista N-bentsyylioksi-karbonyyli- α -amino- α -etyyli-glutarimidia ja vast. N-bentsyylioksi-karbonyyli- α -amino- α -propyyli-glutarimidia.

25 **Esimerkki 5**

α -amino- α -metyyli-glutarimidihydrokloridi

N-bentsyyloksi- α -amino- α -metyyli-glutarimidia (2,3 g, 8,3 mmoolia) liuotetaan etanoliin (200 ml) lämmittämällä hellävaraisesti ja saatu liuos saa jäähtyä huoneen lämpötilaan. Tähän liuokseen lisätään 4 N

30 kloorivetyhappoa (3 ml) jonka jälkeen lisätään 10 % Pd/C (0,4 g). Seosta hydrataan Parr-laitteessa vedyllä 3 h 50 psi:n paineen alla. Seokseen lisätään vettä (50 ml) tuotteen liuottamiseksi. Seos suodatetaan Celite

35 suodattimen, joka pestään vedellä (50 ml), läpi. Suodos väkevöidään vakuumissa, jolloin saadaan kiinteä jäännös. Kiinteä aine liuotetaan etanoliin (20 ml) 30

min ajan. Suspensio suodatetaan, jolloin saadaan 1,38 g (93%) α -amino- α -metyylylglutarimidihydrokloridia valkoisena kiinteänä aineena: ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,25 (s, 1H), 8,92 (s, 3H), 2,84 - 2,51 (m, 2H), 2,35 - 2,09 (m, 2H), 1,53 (s, 3H); HPLC, Waters Nova-Pak C_{18} kolonni, 4 mikronia, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$, 1,03 min (94,6%).

Samalla tavalla valmistetaan N-bentsyylioksikarbonyyli- α -amino- α -etyylylglutarimidista ja N-bentsyylioksikarbonyyli- α -amino- α -propyylylglutarimidista α -amino- α -etyylylglutarimidihydrokloridia ja vast. α -amino- α -propyylylglutarimidihydrokloridia.

Esimerkki 6

3-(3-Nitroftalimido)-3-metyylipiperidini-2,6-dioni

Seokseen, jota sekoitetaan ja jossa on α -amino- α -metyylylglutarimidihydrokloridia (1,2 g, 6,7 mmoolia), 3-nitroftaalianhydridia (1,3 g, 6,7 mmoolia) ja natriumasetaattia (0,6 g, 7,4 mmoolia) etikkahapossa (30 ml) lämmitetään palautuslämpötilaan typpi-atmosfäärissä 6 h. Tämän jälkeen seosta jäähdytetään ja väkevöidään vakuuissa. Tuloksena saadaan kiinteä aine, joka suspendoidaan veteen (30 ml) ja metyleenikloridiin (30 ml) 30 min ajan. Suspensio suodatetaan, kiinteä aine pestään metyleenikloridilla ja kuivataan vakuuissa (60°C, < 1 mm), jolloin saadaan 1,44 g (68%) 3-(3-nitroftalimido)-3-metyylipiperidini-2,6-dionia maalarinvalkoisena kiinteänä aineena: smp 265 - 266,5°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 8,31 (dd, J = 1,1 ja 7,9 Hz, 1H), 8,16 - 8,03 (m, 2H), 2,67 - 2,49 (m, 3H), 2,08 - 2,02 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,20, 171,71, 165,89, 163,30, 144,19, 136,43, 133,04, 128,49, 126,77, 122,25, 59,22, 28,87, 28,49, 21,04; HPLC, Water Nova-Pak/ C_{18} kolonni, 4 mikronia, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$, 7,38 min (98%). Anal. lask. $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 53,00; H, 3,49; N, 13,24, Saatu: C, 52,77; H, 3,29; N, 13,00.

Samalla tavalla valmistetaan α -amino- α -etyy-
liglutarimidihydrokloridista ja α -amino- α -propyyli-
glutarimidihydrokloridista 3-(3-nitroftali-imido)-3-etyy-
lipiperidini-2,6-dionia ja vast. 3-(3-nitroftalimido)-
5 3-propyylipiperidini-2,6-dionia.

Esimerkki 7

3-(3-aminoftalimido)-3-metyylipiperidiini-
2,6-dioni

3-(3-Nitroftalimido)-3-metyylipiperidini-2,6-
10 dionia (0,5 g, 1,57 mmoolia) liuotetaan asetoniin (250
ml) lämmittämällä hellävaraisesti, jonka jälkeen seos-
ta jäähdytetään huoneen lämpötilaan. Tähän liuokseen
lisätään 10% Pd/C (0,1 g) typpi-atmosfäärissä. Seosta
hydrataan Parr-laitteessa 4 h vetypaineessa 50 psi.
15 Seos suodatetaan Celite:n läpi ja suodatin pestään
asetonilla (50 ml). Suodos väkevöidään vakuumissa,
jolloin saadaan keltainen kiinteä aine. Kiinteä aine
suspendoidaan etyyliasetattiin (10 ml) 30 min ajan.
Suspensio suodatetaan ja kuivataan (60°C, < 1 mm),
20 jolloin saadaan 0,37 g (82%) 3-(3-aminoftalimido)-3-
metyylipiperidini-2,6-dionia keltaisena kiinteänä ai-
neena: smp 268 - 269°C; ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,98 (s,
1H), 7,44 (dd, J = 7,1 ja 7,3 Hz, 1H), 6,99 (d, J =
8,4 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,52 (s, 2H),
25 2,71 - 2,47 (m, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,87 (s,
3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 172,48, 172,18, 169,51, 168,06,
146,55, 135,38, 131,80, 121,51, 110,56, 108,30, 58,29,
29,25, 28,63, 21,00; HPLC, Water Nova-Pak/ C_{18} kolonni,
4 mikronia, 1ml/min, 240 nm, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$
30 $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$, 5,62 min (99,18%). Anal. lask. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$; C,
58,53; H, 4,56; N, 14,63. Saatu: C, 58,60; H, 4,41; N,
14,36.

Samalla tavalla valmistetaan 3-(3-nitroftal-
imido)-3-etyylipiperidini-2,6-dionista ja 3-(3-nitro-
35 ftalimido)-3-propyylipiperidini-2,6-dionista 3-(3-
aminoftalimido)-3-etyylipiperidini-2,6-dionia ja vast.
3-(3-aminoftalimido)-3-propyylipiperidini-2,6-dionia.

Esimerkki 8**Metyyli-2-bromimetyyli-3-nitrobentsoaatti**

Seos, jossa on 2 metyyli-3-nitrobentsoaattia (17,6 g, 87,1 mmoolia) ja N-bromosukkiini-imidia (18,9 g, 105 mmoolia) hiilitetrakloridissa (243 ml), jota sekoitetaan lämmitetään hellävaraisesti palautumislämpötilassa 100 W hehkulampulla, joka on 2 cm etäisyyden päässä ja valaisee reaktioseosta yön yli. 18 h jälkeen reaktioseosta jäähdytetään huoneen lämpötilaan ja suodatetaan. Suodos pestään vedellä (2 x 120 ml), suolavedellä (120 ml) ja kuivataan (MgSO₄). Liuotin poistetaan vakuuissa, jolloin saadaan keltainen kiinteä aine. Tuote puhdistetaan flashkromatografialla (heksaani:etyyliasettaatti 8:2), jolloin saadaan 22 g (93%) metyyli-2-bromimetyyli-3-nitrobentsoaattia keltaisena kiinteänä aineena: smp 69 - 72°C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 8,13 - 8,09 (dd, J = 1,36 ja 7,86 Hz, 1H), 7,98 - 7,93 (dd, J = 1,32 ja 8,13 Hz, 1H), 7,57 - 7,51 (t, J = 7,97 Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,0 (s, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 65,84, 150,56, 134,68, 132,64, 132,36, 129,09, 53,05, 22,70; HPLC: Waters Nova-Pak C₁₈ kolonni, 4 mikronia, 1 ml/min, 240 nm, 40/60 CH₃CN/0,1% H₃PO₄(aq), 8,2 min 99%. Anal. lask. C₉H₈NO₄Br: C, 39,44; H, 2,94; N, 5,11; Br, 29,15. Saatu C, 39,51; H, 2,79; N, 5,02; Br, 29,32.

Esimerkki 9**3-(1-okso-4-nitroisindoliin-1-yyli)-3-metyylipiperidini-2,6-dioni**

Seokseen, jota sekoitetaan, ja jossa on α-amino-α-metyyliglutarimidihydrokloridia (2,5 g, 14,0 mmoolia) ja metyyli-2-bromimetyyli-3-nitrobentsoaattia (3,87 g, 14,0 mmoolia) dimetyyliformamidissa (40 ml), lisätään trietyyliaminia (3,14 g, 30,8 mmoolia). Saatua seosta lämmitetään palautumislämpötilaan typpiattomosfäärissä 6 h. Seos jäähdytetään ja väkevöidään tämän jälkeen vakuuissa. Tuloksena saatu kiinteä aine

- suspendoidaan veteen (50 ml) ja CH_2Cl_2 30 min aikana. Suspensio suodatetaan ja kiinteä aine pestään metyleenikloridilla ja kuivataan vakuumissa (60°C , < 1 mm), jolloin saadaan maalarinvalkoinen kiinteä aine:
- 5 smp 233 - 235°C ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10,95 (s, 1H), 8,49 - 8,46 (d, $J = 8,15$ Hz, 1H), 8,13 - 8,09 (d, $J = 7,43$ Hz, 1H), 7,86 - 7,79 (t, $J = 7,83$ Hz, 1H), 5,22 - 5,0 (dd, $J = 19,35$ ja $34,6$ Hz, 2H), 2,77 - 2,49 (m, 3H), 2,0 - 1,94 (m, 1H), 1,74 (s, 3H); ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ
- 10 173,07, 172,27, 164,95, 143,15, 137,36, 135,19, 130,11, 129,32, 126,93, 57,57, 48,69, 28,9, 27,66, 20,6; HPLC, Waters Nova-Pak C18 kolonni, 4 mikronia, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$, 4,54 min 99,6%. Anal. lask $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$; C, 55,45; H, 4,32; N, 13,86.
- 15 Saatu C, 52,16; H, 4,59; N, 12,47.

Korvaamalla α -amino- α -metyyliyglutarimidi-hydrokloridi ekvivalenteilla määrillä α -amino- α -etyyliyglutarimidihydrokloridia ja α -amino- α -propyyliyglutarimidihydrokloridia saadaan vastaavasti 3-(1-okso-4-nitroisindoliin-1-yyli)-3-etyylipiperidini-2,6-dionia ja 3-(1-okso-4-nitroisindoliin-1-yyli)-3-propyyylipiperidini-2,6-dionia.

Esimerkki 10

- 3-(1-okso-4-aminoisindoliin-1-yyli)-3-
- 25 metyylipiperidini-2,6-dioni
- 3-(1-okso-4-nitroisindoliin-1-yyli)-3-metyy-
- lipiperidini-2,6-dioni (1,0 g, 3,3 mmoolia) liuotetaan metanoliin (500 ml) lämmittämällä hellävaraisesti, jonka jälkeen annetaan seoksen jäähtyä huoneen lämpötilaan. Tähän liuokseen lisätään 10% Pd/C (0,3 g) typ-
- 30 piatmosfäärissä. Seosta hydrataan Parr-laitteessa vetypaineessa 50 psi 4 h ajan. Seos suodatetaan tämän jälkeen piimaan läpi ja piimaa pestään metanolilla (50 ml). Suodos väkevöidään vakuumissa, jolloin saadaan
- 35 valkoinen kiinteä aine. Kiinteä aine suspendoidaan metyleenikloridiin (20 ml) 30 min ajan. Suspensio suodatetaan ja kiinteä aine kuivataan (60°C , < 1 mm), jol-

lolin saadaan 0,54 g (60%) 3-(1-okso-4-aminoisoindoliin-1-yyli)-3-metyylipiperidini-2,6-dionia valkoisena kiinteänä aineena: smp 268 - 270°C ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10,85 (s, 1H), 7,19 - 7,13 (t, J = 7,63 Hz, 1H), 6,83 - 6,76 (m, 2H), 5,44 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 2,71 - 2,49 (m, 3H), 1,9 - 1,8 (m, 1H), 1,67 (s, 3H); ^{13}C NMR (DMSO- d_6) δ 173,7, 172,49, 168,0, 143,5, 132,88, 128,78, 125,62, 116,12, 109,92, 56,98, 46,22, 29,04, 27,77, 20,82; HPLC, Waters Nova-Pak/C18 kolonni, 4 mikronia, 1 ml/min, 240 nm, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ $\text{H}_3\text{PO}_4(\text{aq})$, 1,5 min, (99,6%); Anal. lask. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 61,53; H, 5,53; N, 15,38. Saatu: C, 58,99; H, 5,48; N, 14,29.

3-(1-okso-4-nitroisoindoliin-1-yyli)-3-etyylipiperidini-2,6-dionista ja 3-(1-okso-4-nitroisoindoliin-1-yyli)-3-propyylipiperidiini-2,6-dionista saadaan samalla tavalla 3-(1-okso-4-aminoisoindoliin-1-yyli)-3-etyylipiperidiini-2,6-dionia ja vastaavasti 3-(1-okso-4-aminoisoindoliin-1-yyli)-3-propyylipiperidiini-2,6-dionia.

20 Esimerkki 11

Tabletteja, joissa jokaisessa on 50 mg 1-okso-2-(2,6-diokso-3-metyylipiperidiin-3-yyli)-4,5,6,7-tetrafluori-isoindolinia, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

25	<u>Aineosat</u> (1000 tablettia varten)	
	1-okso-2-(2,6-diokso-3-metyyli-	
	piperidiin-3-yyli)-4,5,6-tetra-	
	fluori-isoindolinia	50,0 g
	laktoosia	
30	50,7 g	
	vehnätärkkelystä	7,5 g
	polyetyleeniglykoli 6000	5,0 g
	talkkia	
	5,0 g	
35	magnesiumstearaattia	1,8 g
	demineralisoitua vettä	q.s.

Kiinteät aineet pakotetaan ensin seulan läpi, jonka reikäkoko on 0,6 mm. Tämän jälkeen sekoitetaan vaikuttava aine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä. Toinen puoli tärkkelyksestä
 5 suspendoidaan 40 ml:an vettä ja tämä suspensio lisätään 100 ml:an kiehuvaan vettä. Saatu pasta lisätään jauhemaisiin aineisiin ja seos granuloidaan, jos on tarpeellista lisätään vettä. Granulaatti kuivataan yön yli lämpötilassa 35°C, pakotetaan seulan, jonka reikä-
 10 koko on 1,2 mm läpi ja puristetaan tablettien, joiden halkaisija on n. 6 mm, ja jotka ovat kummaltakin puolelta koveria, muodostamiseksi.

Esimerkki 12

Tabletteja, joissa jokaisessa on 100 mg 1-
 15 oksi-2-(2,6-dioksopiperidiin-3-yyli)-4-aminoisoindoliinia, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Aineosat: (1000 tablettia varten)

	1-okso-2-(2,6-dioksopiperidiin-3-yyli)-4-aminoisoindolinia	100,0 g
20	laktoosia	
	100,0 g	
	vehnätärkkelystä	47,0 g
	magnesiumstearaattia	3,0 g

Kaikki kiinteät aineosat pakotetaan ensin
 25 seulan, jonka reikäkoko on 0,6 mm, läpi. Vaikuttava aine, laktoosi, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan tämän jälkeen. Toinen puoli tärkkelyksestä suspendoidaan 40 ml:an vettä ja tämä suspensio lisätään 100 ml kiehuvaan vettä. Saatu pasta li-
 30 sätään jauhemaisiin aineisiin ja seos granuloidaan, jos on tarpeellista lisätään vettä. Granulaatti kuivataan yön yli lämpötilassa 35°C, pakotetaan seulan läpi, jonka reikäkoko on 1,2 mm ja puristetaan tabletteiksi, joiden halkaisija on n. 6 mm, ja jotka ovat
 35 kuperia kummaltakin puolelta.

Esimerkki 13

Purutabletteja, joissa jokaisessa on 75 mg 2-(2,6-diokso-3-metyylipiperidiin-3-yyli)-4-aminofthalimidia voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Koostumus (1000 tablettia varten)

5	2-(2,6-diokso-3-metyylipiperidiin-3-yyli)-4-aminofthalimidia	75,0 g
	mannitolia	230,0 g
	laktoosia	
	150,0 g	
10	talkkia	
	21,0 g	
	glysiinia	
	12,5 g	
	steariinihappoa	10,0 g
15	sakkariinia	1,5 g
	5% gelatiiniliuosta	q.s.

Kiinteät aineet pakotetaan ensin seulan, jonka reikäkoko on 0,25 mm, läpi. Mannitoli ja laktoosi sekoitetaan, granuloidaan lisäämällä gelatiiniliuos, pakotetaan seulan, jonka reikäkoko on 2 mm, läpi, kuivataan lämpötilassa 50°C ja pakotetaan uudestaan seulan läpi, jonka reikäkoko on 1,7 mm läpi. 2-(2,6-diokso-3-metyylipiperidini-3-yyli)-4-aminofthalimidi, glysiini ja sakkariini sekoitetaan huolellisesti, man-
 25 nitoli, laktosigranulaatti, steariinihappo ja talkki lisätään ja kokonaisuus sekoitetaan huolellisesti ja puristetaan tablettien, joiden halkaisija on n, 10 mm ja jotka ovat koveria kummaltakin puolelta ja joiden yläpuolella on halkaisu-ura, muodostamiseksi.

30 **Esimerkki 14**

Tabletteja, joissa jokaisessa on 10 mg 2-(2,6-dioksoetyylipiperidiin-3-yyli)-4-aminofthalimidia, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Koostumus (1000 tablettia varten)

35	2-(2,6-dioksoetyylipiperidiin-3-yyli)-4-aminofthalimidia	10,0 g
----	--	--------

laktoosia
 328,5 g
 maissitärkkelystä 17,5 f
 polyetyleenioglykoli 6000 5,0 g
 5 talkkia

25,0 g

magnesiumstearaattia 4,0 g
 demineralisoitua vettä q,s.

Kiinteät aineet pakotetaan ensin seulan, jonka reikäkoko on 0,6 mm läpi. Vaikuttava aine, laktoosi, talkki, magnesiumstearaatti ja puolet tärkkelyksestä sekoitetaan perinpohjaisesti. Toinen puoli tärkkelyksestä suspendoidaan 65 ml vettä ja tämä suspensio lisätään kiehuvaan liuokseen, jossa polyetyleeniglykoli on 260 ml:ssa vettä. Saatu pasta lisätään jauhemaisiin aineisiin, ja kokonaisuus sekoitetaan ja granuloidaan, jos on tarpeen lisätään vettä. Granulaatti kuivataan yön yli lämpötilassa 35°C, pakotetaan seulan, jonka reikäkoko on 1,2 mm läpi, ja puristetaan 20 tablettien, joiden halkaisija on n. 10 mm, jotka ovat koveria kummaltakin puolelta ja joissa yläpuolella on halkaisu-ura, muodostamiseksi.

Esimerkki 15

Gelatiinikuivatäytekapseleita, joissa jokaisessa on 100 mg 1-okso-2-(2,6-diokso-3-metyyli-piperidiin-3-yyli)-4,5,6,7-tetrafluori-isonidoliinia, voidaan valmistaa seuraavalla tavalla:

Koostumus (1000 kapselia varten)

1-okso-2-(2,6-diokso-3-metyyli-piperidiin-3-yyli)-4,5,6,7-tetrafluori-isoindoliinia 100,0 g
 30 mikrokiteistä selluloosaa 30,0 g
 natriumlauryylisulfaattia 2,0 g
 magnesiumstearaattia 8,0 g
 35 Natriumlauryylisulfaatti seulotaan 1-okso-2-(2,6-diokso-3-metyylipiperidiin-3-yyli)-4,5,6,7-tetrafluori-isoindoliiniin seulan, jonka reikäkoko on 0,2

mm, läpi ja kummatkin komponentit sekoitetaan perin-
pohjaisesti keskenään 10 min ajan. Mikrokiteinen sel-
luloosa lisätään tämän jälkeen seulan, jonka reikäkoko
on 0,9 mm, läpi ja kokonaisuus sekoitetaan taas perin-
5 pohjaisesti 10 min ajan. Lopuksi magnesiumstearaatti
lisätään seulan, jonka halkaisija on 0,8 mm, läpi ja
sekoitetaan vielä 3 min ajan, sekoituksen jälkeen seos
laitetaan 140 mg annoksina 0 kokoisiin (pitkänomai-
siin) gelatiini kuivatäyttökapseleihin.

10 **Esimerkki 16**

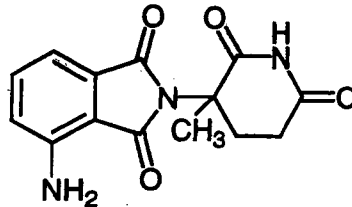
0,2%:nen injektio- tai infuusioliuos voidaan
valmistaa esimerkiksi seuraavalla tavalla:

1-okso-2-(2,6-diokso-3-metyyli-
piperidiin-3-yyli)-4,5,6,7-
15 tetrafluori-isoindolionia 5,0 g
natriumkloridia 22,5 g
fosfaatti puskuria pH 7,4 300,0 g
demineralisoitua vettä lisätään 2500,0 ml:an
1-okso-2-(2,6-diokso-3-metyylipiperidiin-3-
20 yyli)-4,5,6,7-tetrafluori-isoindoliinia liuotetaan
1000 ml:an vettä ja suodatetaan mikrosuodattimen läpi.
Lisätään puskuriliuos ja vettä niin, että kokonaisu-
deksi saadaan 2500 ml:a. Yksikköannosmuotojen valmis-
tamista varten, laitetaan 1,0 tai 2,5 ml:an annoksia
25 lasiampulleihin (joissa jokaisessa on 2,0 tai vast.
5,0 mg imidia).

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Kaavan (1) mukainen yhdiste, tai sen suola:

5



(I).

10 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, jonka optinen puhtaus on >95 %.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, joka on (R)-3-(3-aminoftalimido)-3-metyylipiperidiini-2,6-dioni tai (S)-3-(3-aminoftalimido)-3-metyylipiperidiini-2,6-dioni.

15

4. Farmaseuttinen koostumus, joka käsittää patenttivaatimuksen 1, 2 tai 3 mukaisen yhdisteen ja farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan, laimennusaineen tai täyteaineen.

20

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen farmaseuttinen koostumus TNF α -tasojen laskemiseksi tai inflammatorisen, autoimmuuni-, onkogeenisen tai syöpätaudin hoitamiseksi nisäkkäässä.

25 6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen koostumus, jossa mainittu koostumus on tabletin, kapselin, lääke-tabletin, lääkekapselin, liuoksen, suspension, emulsion, jauheen, aerosolin, suihkeen, lääkepuikon, tampopin, pessaarin, pastillin, salvan, voiteen, pastan, vaahdon tai geelin muodossa.

30

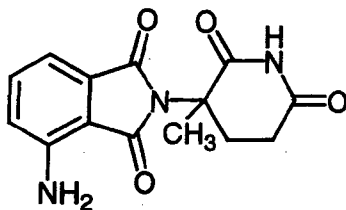
7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen farmaseuttinen koostumus, jossa mainittu koostumus on sopiva oraalista, parenteraalista, topikaalista, rektaalista, sublingvaalista, bukkalista, vaginaalista, transdermaalista tai basaalista antamista varten.

35

8. Menetelmä TNF α -tasojen laskemiseksi tai inflammatorisen, autoimmuuni-, onkogeenisen tai syöpätaudin hoitamiseksi nisäkkäässä, joka menetelmä käsit-

tää kaavan (1) mukaisen yhdisteen, tai sen suolan, antamisen:

5



(I).

10

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, jossa yhdiste on kaavan (1) mukaisen yhdisteen, optinen isomeeri.

10. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, jossa yhdisteen optinen puhtaus on >95 %.

