

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 372

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1997 - 2035

(22) Přihlášeno: 20.11.1995

(30) Právo přednosti:
30.12.1994 US 1994/366667

(40) Zveřejněno: 12.11.1997
(Věstník č. 11/1997)

(47) Uděleno: 17.05.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 17.07.2002
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: PCT/US95/15119

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 96/20705

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/40

A 61 K 31/44

A 61 P 37/00

(73) Majitel patentu:

CELGENE CORPORATION, Warren, NJ, US;

(72) Původce vynálezu:

Muller George, Bridgewater, NJ, US;

Shire Mary, North Plainfield, NJ, US;

Stirling David I., Branchburg, NJ, US;

(74) Zástupce:

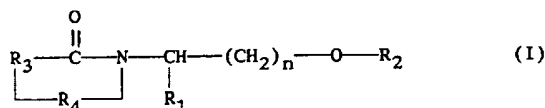
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

**Imidy jako imunoterapeutická činidla a
farmaceutický prostředek tyto imidy obsahující**

(57) Anotace:

Imidy obecného vzorce I, ve kterém mají R_1 a R_3 specifické významy, R_2 znamená -H nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku, R_4 je skupina -CX- nebo CH_3 , kde X je kyslík nebo síra, a n je 0, 1, 2 nebo 3. Do rozsahu řešení rovněž náleží farmaceutický prostředek a použití těchto sloučenin pro inhibování $TNF\alpha$ -aktivované retrovirové replikace a pro snižování hladiny $TNF\alpha$ u savce, například k potlačování kachexie, endotoxického šoku a retrovirových replikací. Typickým příkladem těchto sloučenin je 1-ftalimido-1-(3',4'-dimethoxyfenyl)propan-1-ol.



CZ 290372 B6

Imidy jako imunoterapeutická činidla a farmaceutický prostředek tyto imidy obsahujícíOblast techniky

5

Vynález se týká nových imidů, které představují imunoterapeuticky účinné látky, farmaceutického prostředku obsahujícího tyto sloučeniny a použití těchto sloučenin pro snižování hladiny TNF α u savců.

10

Dosavadní stav techniky

TNF α neboli faktor α nádorové nekrózy je cytokin, který je primárně uvolňován mononukleárními fagocyty jako reakce na různé imonostimulátory. Jestliže se podává zvířeti nebo člověku, vyvolává zánět, horečku, kardiovaskulární účinky, hemoragii, koagulaci a akutní fáze odpovídá tomu, co se projevuje během akutních infekcí a šokových stavů.

Nadměrná nebo neregulovaná TNF α produkce byla implikována u mnoha chorobných stavů. Mezi tyto stav je možno zahrnout endotoxemii a/nebo syndrom toxického šoku (viz publikace Tracey a kol., Nature 330, 662–664 (1987) a Hinshaw a kol., Circ. Shock 30, 279–292 (1990)); kachexii (viz publikace Dezube a kol., Lancet, 335 (869), 662 (1990)); a stresový respirační syndrom u dospělého (Adult Respiratory Distress Syndrome), kde v plicních aspirátech ARDS pacientů byla zjištěna koncentrace TNF α v přebytku 12 000 pg/mililitr (viz publikace Millar a kol., Lancet 2(8665), 712–714 (1989)). Systémová infuze rekombinantního TNF α také vede ke změnám typicky pozorovaným u ARDS pacientů (viz publikace Ferrai–Balivier a kol., Arch. Surg. 124(12), 1400–1405 (1989)).

Předpokládá se, že TNF α je zapojen v onemocnění resorpce kostní dřeně, zahrnující arthrititis, kde bylo zjištěno, že jestliže je aktivován, potom leukocyty vyvolávají aktivitu vedoucí k resorpci kostí, přičemž data potvrzují, že se TNF α podílí na této aktivitě (viz publikace Bertolini a kol., Nature 319, 516–518 (1986) a Johnson a kol., Endocrinology 124(3), 1424–1427 (1989)). Při dosavadních výzkumech bylo zjištěno, že TNF α stimuluje kostní resorpci a inhibuje tvorbu kosti in vitro a in vivo prostřednictvím stimulace tvorby osteoklastů a aktivace kombinované s inhibicí funkce osteoblastů. Ačkoliv TNF α může být zapojen v mnoha chorobách týkajících se resorpce kostí, včetně arthrititis, nejdůležitější souvislost s chorobnými stavy je spojení mezi produkcí TNF α nádorovými nebo hostitelskými tkáněmi a s hyperkalcemií spojenou s malignací (viz publikace Calc. Tissue Int. (US) 46(Suppl.), 53–10(1990)). V reakci transplantát versus hostitel (Graft versus Host Reaction) jsou zvýšené hladiny TNF α v séru spojeny s hlavní komplikací po akutních alogenních transplantátech kostní dřeně (viz publikace Holler a kol., Blood, 75(4), 1011–1016(1990)).

Cerebrální malárie je letální hyperakutní neurologický syndrom spojený s vysokými krevními hladinami TNF α , přičemž u pacientů s malárií se objevují nejtěžší komplikace. Hladiny TNF α v séru souvisí přímo s nebezpečnostní chorobou a prognózou u pacientů s akutními ataky malárie (viz publikace Grau a kol., N. Engl. J. Med. 320(24), 1586–1591 (1989)).

TNF α také hraje roli v oblasti chronických plicních zánětlivých chorob. Ukládání částic oxidu křemičitého vede k silikóze, což je choroba progresivního respiračního selhání, způsobená fibrotickou reakcí. Protilátka k TNF α kompletně blokuje plicní fibrózu vyvolanou oxidem křemičitým u myši (viz publikace Pignet a kol., Nature, 344:245–247 (1990)). Vysoké hladiny produkce TNF α (v séru a v izolovaných mikrofázích) byly demonstrovány na zvířecích modelech u nichž byla vyvolána fibróza azbestem a oxidem křemičitým (viz publikace Bissonnette a kol., Inflammation 13(3), 329–339 (1989)). Rovněž bylo zjištěno, že alveolární makrofágy od pulmonárních sarkoidozních pacientů spontánně uvolňují masivní množství TNF α ve srovnání

s makrofágy od normálních dárců (viz publikace Baughman a kol., J. Lab. Clin. Med. 115(1), 36–42 (1990)).

5 TNF α je také zapojen do zánětové odezvy, která následuje po reperfuzi, zvané reperfuční poškození a je hlavní příčinou poškození tkáně po ztrátě krevního toku (viz publikace Vedder a kol., PNAS 87, 2643–2646 (1990)). TNF α také mění vlastnosti endoteliálních buněk a má různé prokoagulační aktivity, jako je vyvolání zvýšení prokoagulační aktivity tkáňového faktoru a potlačení dráhy antikoagulačního proteinu C jakož i pokles regulace exprese trombomodulinu (viz publikace Sherry a kol., J. Cell. Biol. 107, 1269–1277 (1988)). TNF α má protizánětovou účinnost, které společně s jeho časnou produkcí (během počátečního stavu zánětové příhody) jej činí pravděpodobným mediátorem tkáňového poškození v některých důležitých chorobách zahrnujících, ale neomezujících se na ně, jako je například infarkt myokardu, mrtvice a oběhový šok. Specificky důležitá může být TNF α –vyvolaná exprese adheze molekul, jako je intercelulární adheze molekul (ICAM) nebo endoteliální leukocytová adheze molekul (ELAM) na endoteliální buňky (viz publikace Munro a kol., Am. J. Path. 135(1), 121–132 (1989)).

Navíc je nyní známo, že TNF α je účinný aktivátor retrovirové replikace, zahrnující aktivaci HIV-1 (viz publikace 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 vzniká z infekce T lymfocytů virem lidské imunodeficiency (Human Immunodeficiency Virus – HIV). Byly identifikovány alespoň tři typy nebo kmeny HIV, tj. HIV-1, HIV-2 a HIV-3. Jako následek HIV infekce se zhoršuje T-buňkami zprostředkovaná imunita a u infikovaných jedinců se projevují těžké oportunní infekce a/nebo neobvyklé neoplazmy. HIV vstup do T lymfocytů vyžaduje T lymfocytovou aktivaci. Další viry, jako je HIV-1, HIV-2 infikují T lymfocyty po T buněčné aktivaci a taková exprese a/nebo replikace virového proteinu je zprostředkována nebo udržována touto T buněčnou aktivací. Jakmile je aktivovaný T lymfocyt infikován HIV, musí T lymfocyt být dále udržován v aktivním stavu pro zprostředkování HIV genové exprese a/nebo HIV replikace. Cytokiny, zejména TNF α , jsou implikovány v aktivované T-buňkami zprostředkované expresi a/nebo virové replikaci HIV proteinu tím, že hrají roli v udržování T lymfocytové aktivity. Proto interference s cytokinovou aktivitou jako je prevence nebo inhibice cytokinové produkce, zejména TNF α , u HIV-infikovaných jednotlivců působí omezení udržování T lymfocytů vyvolaného HIV infekcí.

35 Monocyty, makrofágy a podobné buňky jako jsou Kupferovy a gliální buňky, jsou rovněž zapojeny do udržování HIV infekce. Tyto buňky, podobné T buňkám, představují cíl virové replikace, přičemž hladina virové replikace je závislá na stavu aktivity buněk (viz publikace Rosenberg a kol., The Immunopathogenesis of HIV Infection, Advances in Immunology, 57 (1989)). V případě cytokinů jako je TNF α , bylo zjištěno, že aktivují HIV replikaci v monocitech a/nebo makrofázích (viz Poli a kol., Proc. Natl. Acad. Sci., 87, 782–784 (1990)), proto prevence nebo inhibice produkce nebo aktivity cytokinů napomáhá omezení HIV progresu, jak je uvedeno výše pro T buňky. Další studie prokázaly, že TNF α působí jako obecný faktor při aktivaci HIV in vitro, přičemž byl navržen jasný mechanismus působení přes jaderný regulační protein nalezený v cytoplasmě buněk (viz publikace Osborn a kol., PNAS 86, 2336–2340). Tato skutečnost naznačuje, že redukce TNF α syntézy může mít antivirový účinek u HIV infekcí tím, že se sníží transkripce a tím virové produkce.

AIDS virová replikace latentního HIV v T buněčných a makrofágových liniích může být indukována TNF α (viz publikace Folks a kol., PNAS 86, 2365–2368 (1989)). Molekulární mechanismus vyvolání virové aktivity je naznačen schopností TNF α aktivovat genový regulační protein (NF κ B) nalezený v cytoplasmě buněk, který promotuje HIV replikaci prostřednictvím vazby na virovou regulační sekvenci (LTR) (viz publikace Osborn a kol., PNAS 86, 2326–2340 (1989)). TNF α v případě kachexie související s AIDS je indikován zvýšenou hladinou TNF α v séru a vysokými hladinami spontánní TNF α produkce v periferních krevních monocitech u pacientů

(viz publikace 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)).

5 TNF α je zapojen a má jinou roli v různých jiných virových infekcích, jako je například cytomegalovirus (CMV), influenza virus, adenovirus a třída herpes virů, z podobných důvodů jak jsou zde uvedeny.

Prevence nebo inhibice produkce nebo působení TNF α je proto považována za potenciální terapeutickou strategii pro léčení mnoha zánětových, infekčních, imunologických nebo mali-
 10 gnantních chorob. Mezi tyto choroby je možno zahrnout, ovšem dále uvedeným výčtem není rozsah nijak omezen, septický šok, sepsi, endotoxický šok, hemodynamický šok a septický syndrom, postischemické reperfuční poškození, malárii, mykobakteriální infekci, meningitis, psoriázu, kongestivní (městnavé) srdeční selhání, fibrotickou chorobu, kachexii, odmítnutí transplantátu (štěpu), rakovinu, autoimunitní chorobu, oportunistické infekce u AIDS,
 15 revmatoidní arthritidy, revmatoidní spondylitidu, osteoartritidu, jiné arthritické stavy, Crohnovu chorobu, ulcerativní kolitidu, roztroušenou sklerózu, systemický lupus erythrematosus, ENL v leprě, poškození ozáření a hyperoxické alveolární poškození. Snahy směřované k potlačení účinků TNF α byly učiněny v širokém rozsahu od použití steroidů jako je dexamethazon a prednisolon do použití jak polyklonálních tak monoklonálních protilátek (viz publikace Beutler
 20 a kol., Science 234, 470–474 (1985; WO 92/11 383); Clinical and Experimental Rheumatology 1993, 11, (Suppl. 8), 5173–5175; PNAS 1992, 89, 9784–88; Anals of the Rheumatic Diseases 1990, 49, 480–486.

Jaderný faktor kB (NFkB) je pleiotropní transkripční aktivátor (viz publikace Leonardo a kol.,
 25 Cell 1989, 58, 227–229). NFkB je zapojen jako transkripční aktivátor do mnoha chorobných a zánětových stavů, přičemž je považován za faktor regulující cytokinové hladiny, včetně TNF α , ovšem tímto není rozsah nijak omezen, a také za aktivátor HIV transkripce (viz publikace Dbaibo a kol., J. Biol. Chem. 1993, 17762–66; Duh a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974–78; Bachelierie a kol., Nature 1991, 350, 709–12; Boswas a kol., J. Acquired Immune Deficiency
 30 Syndrome 1993, 6, 778–786; 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). Inhibice NFkB vazby může regulovat transkripci cytokinového genu nebo genů a touto modulací a jinými mechanismy může být vhodná pro inhibování mnoha chorobných stavů. Sloučeniny nárokováné v tomto
 35 patentu mohou inhibovat působení NFkB v jádru a jsou proto vhodné při léčení mnoha chorob, zahrnujících revmatoidní arthritidu, revmatoidní spondylitidu, osteoartritidu, jiné arthritické stavy, septický šok, sepsi, endotoxický šok, onemocnění transplantát versus hostitel, chřadnutí, Crohnovu chorobu, ulcerativní kolitidu, sklerózu multiplex, systemický lupus erythrematosus, ENL v leprě, HIV, AIDS a oportunistické infekce v AIDS, přičemž tímto výčtem není rozsah
 40 onemocnění nijak omezen.

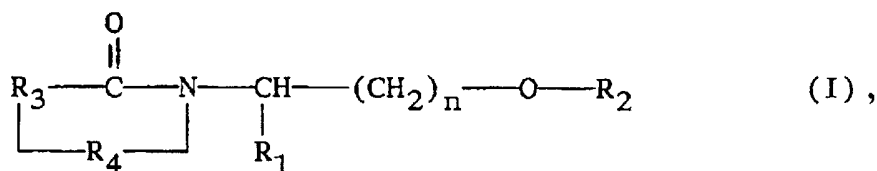
TNF α a NFkB hladiny jsou ovlivňovány reciproční zpětnou smyčkou. Jak je uvedeno výše, sloučeniny podle předloženého vynálezu ovlivňují hladiny jak TNF α tak NFkB. V současnosti
 45 není však známo, jakým způsobem sloučeniny podle předmětného vynálezu regulují hladiny TNF α , NFkB nebo obou.

Podstata vynálezu

Předložený vynález je založen na objevu, že určitá třída nepolypeptidových imidů, popsaných detailně v popisu předmětného vynálezu, projevuje inhibiční účinek vůči TNF α .

5

Podstatou řešení podle vynálezu jsou imidy obecného vzorce I:



ve kterém:

10 R_1 znamená:

(i) nesubstituovanou alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku,

15 (ii) alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku substituovanou jedním nebo více substituenty, navzájem na sobě nezávislými, vybranými ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu,
 20 aminovou skupinu substituovanou acylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a halogeny,

(iii) fenylovou skupinu, nebo

25

(iv) fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu,
 30 aminovou skupinu substituovanou acylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a halogen,

35 R_2 znamená —H nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

R_3 znamená:

(i) ethylenovou skupinu,

40

(ii) vinylenovou skupinu,

(iii) rozvětvenou alkylenovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku,

45 (iv) rozvětvenou alkenylenovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku,

(v) cykloalkylenovou skupinu obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních

vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu substituovanou acylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a halogen,

(vi) cykloalkenylenovou skupinu obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu substituovanou acylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a halogen, nebo

(vii) o-fenylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu substituovanou acylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a halogen,

R_4 znamená skupinu $-CX-$ nebo $-CH_2-$,

X je kyslík nebo síra, a

n je 0, 1, 2 nebo 3.

Výhodné jsou podle vynálezu imidy výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R_4 znamená skupinu $-CO-$ a R_1 znamená 3,4-diethoxyfenylovou skupinu.

Výhodné jsou podle vynálezu rovněž imidy výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená 3,4-dimethoxyfenylovou skupinu.

Výhodné jsou podle vynálezu rovněž imidy výše uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R_4 znamená skupinu $-CO-$ a R_1 znamená fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, acylaminovou skupinu, alkylaminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a halogen.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží použití těchto imidů výše uvedeného obecného vzorce I pro výrobu léčiva pro snižování hladiny TNF α u savce.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží použití těchto imidů výše uvedeného obecného vzorce I pro výrobu léčiva pro inhibování TNF α -aktivované retrovirové replikace u savce.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží farmaceutický prostředek obsahující množství imidu výše definovaného vzorce I k inhibici TNF α .

Mezi typické sloučeniny podle tohoto vynálezu je možno zahrnout:

- 3-ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propan-1-ol,
- 2-ftalimido-2-(3',4'-dimethoxyfenyl)ethanol,
- 5 3-ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propan-1-ol,
- 3-ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-methoxypropan,
- 2-ftalimido-2-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-methoxyethan,
- 3-ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-methoxypropan,
- 3-ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-ethoxypropan,
- 10 3-ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-(3-pyridylmethoxy)-propan,
- 3-ftalimido-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-(3-pyridylmethoxy)-propan,
- 3-ftalimido-3-naftylpropan-1-ol,
- 3-ftalimido-3-(3',4'-dimethylfenyl)propan-1-ol,
- 3-ftalimido-3-(3',4'-dipropylfenyl)propan-1-ol,
- 15 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'-oxoizindoliny)-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propan-1-ol,
- 20 2'(1'-oxoizindoliny)-2-(3',4'-dimethoxyfenyl)ethanol,
- 3'(1'-oxoizindoliny)-3-(3',4'-diethoxyfenyl)propan-1-ol,
- 3-(1'-oxoizindoliny)-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-methoxypropan,
- 2-(1'-oxoizindoliny)-2-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-methoxyethan,
- 3-(1'-oxoizindoliny)-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-1-methoxypropan,
- 25 3-(1'-oxoizindoliny)-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-ethoxypropan,
- 3-(1'-oxoizindoliny)-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-(3-pyridylmethoxy)propan,
- 3'-(1'-oxoizindoliny)-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-1-(3-pyridylmethoxy)propan,
- 3-(1'-oxoizindoliny)-3-naftylpropan-1-ol,
- 3-(1'-oxoizindoliny)-3-(3',4'-diethylfenyl)propan-1-ol,
- 30 3-(1'-oxoizindoliny)-3-(3',4'-dipropylfenyl)propan-1-ol,
- 3-(1'-oxoizindoliny)-3-(3',4'-diethylfenyl)-1-methoxypropan,
- 3-(1'-oxoizindoliny)-3-(3',4'-diethoxyfenyl)-1-ethoxypropan.

- Výše uvedeným termínem alkyl se míní jednovazný nasycený rozvětvený nebo přímý
- 35 uhlovodíkový řetězec. Pokud není uvedeno jinak, takové řetězce obsahují od 1 do 18 atomů uhlíku. Jako reprezentativní příklady takovýchto alkylových skupin je možno uvést metylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, izopropylovou skupinu, butylovou skupinu, izobutylovou skupinu, sek.butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, pentylovou skupinu, izopentylovou skupinu, neopentylovou skupinu, terc.pentylovou skupinu, hexylovou skupinu,
- 40 izohexylovou skupinu, heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, nonylovou skupinu, decylovou skupinu, undecylovou skupinu, dodecylovou skupinu, tridecylovou skupinu, tetradecylovou skupinu, pentadecylovou skupinu, hexadecylovou skupinu, heptadecylovou skupinu, okta-
- decylovou skupinu a podobné další skupiny. Jeli uváděn „nižší“ alkyl, potom alkylová skupina obsahuje od 1 do 6 atomů uhlíku. Stejný počet uhlíkových atomů platí pro základní termín
- 45 „alkan“ a pro odvozené výrazy jako je například „alkoxykupina“.

- Tyto sloučeniny podle vynálezu mohou být použity, pod dohledem kvalifikovaných odborníků, pro inhibování nežádoucích účinků TNFα. Uvedené sloučeniny mohou být podávány, například
- 50 v případě potřeby, savci, orálně, rektálně, nebo parenterálně nebo v kombinaci s jinými terapeutickými činidly, zahrnujícími antibiotika, steroidy atd. Orální dávkové formy zahrnují tablety, kapsle, dražé a podobně tvarované, slisované farmaceutické formy. Izotonické solné roztoky, obsahující 20 až 100 miligramů/mililitr mohou být použity pro parenterální podání, které zahrnuje intramuskulární, intratekální, intravenózní a intraarteriální způsob podávání. Rektální podání může být provedeno za použití čípků formulovaných z běžných nosičů jako je kakaové
- 55 máslo.

Dávkové režimy musí být upraveny podle konkrétní indikace, věku, hmotnosti a obecného fyzického stavu pacienta a požadované odezvy, ale obecně se tyto dávky pohybují v rozmezí od asi 1 do asi 500 miligramů/den podle potřeby v jednom nebo více podáních za den. Obecně může počáteční režim za použití sloučenin podle předmětného vynálezu kopírovat režim, o kterém je známo, že je účinný k interferování TNF α aktivity pro jiné TNF α zprostředkované chorobné stavy. Léčené jednotlivce je třeba pravidelně sledovat pokud jde o počet T buněk a poměry T4/T8 a/nebo měření viremie jako jsou hladiny reverzní transkriptázy nebo virových proteinů a/nebo pokud se týče progresu problémů spojených s chorobou zprostředkovanou cytokiny, jako je například kachexie nebo svalová degenerace. Jestliže není vidět po normálním léčebném režimu žádný efekt, potom se zvýší podání činidla, interferujícího s cytokinovou aktivitou, například o padesát procent za týden.

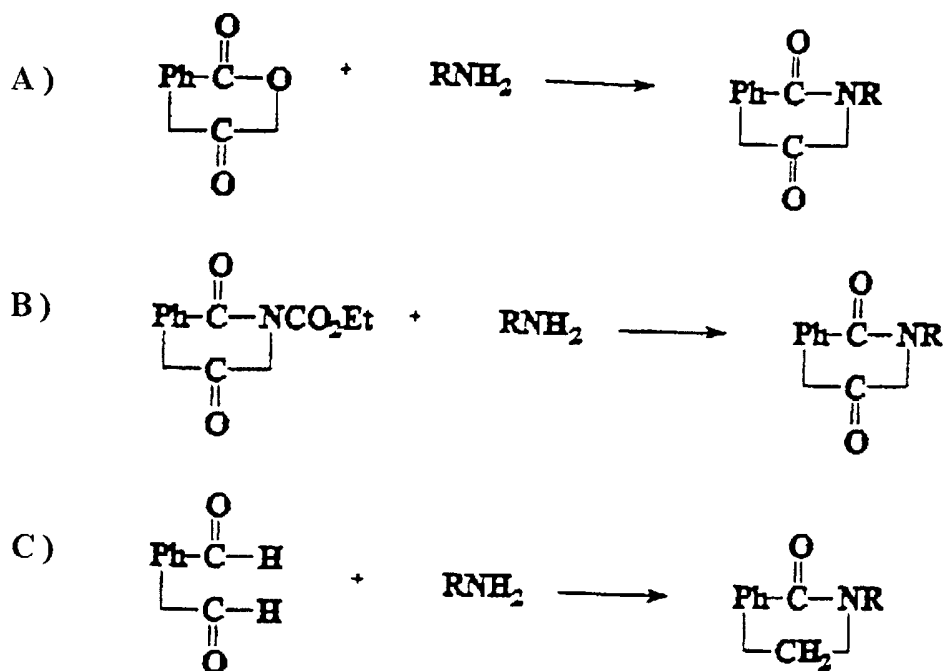
Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být také použity topicky pro léčení nebo profylaxi topických chorobných stavů zprostředkovaných nebo vyvolaných nadměrnou produkcí TNF α , jako jsou například virové infekce, jako například takové, které jsou způsobeny herpes viry nebo virová konjunktivitida atd.

Tyto sloučeniny podle vynálezu mohou být také použity ve veterinární léčbě savců jiných než lidí v případě potřeby prevence nebo inhibice produkce TNF α . Pro léčení TNF α zprostředkovaných chorob, ať již terapeuticky nebo profylakticky, v případě zvířat přichází v úvahu takové chorobné stavy jako jsou ty, které byly uvedeny výše, ale zejména virové infekce. Jako příklady těchto chorob je možno uvést virus kočičí imunodeficiency, koňskou infekční virovou anemii, kozí infekční virovou anemii, visna virus a maedi virus jakož i jiné lentiviry.

Některé z těchto sloučenin podle vynálezu vykazují centra chiralit, přičemž tyto sloučeniny mohou existovat jako optické izomery. Jak racemáty těchto izomerů tak jednotlivé izomery samotné jakož i diastereoizomery, jestliže u nich existují dvě chirální centra, spadají do rozsahu předmětného vynálezu. Racemáty mohou být použity jako takové nebo mohou být rozděleny na své jednotlivé izomery mechanickým způsobem, jako například chromatografickým způsobem za použití chirálního absorbentu. V alternativním provedení mohou být připraveny jednotlivé izomery v chirální formě nebo odděleny chemicky ze směsi tak, že se vytvoří sůl s chirální kyselinou, jako jsou jednotlivé enantiomery 10-kafrsulfonové kyseliny, kafrové kyseliny, alfa-bromkafrové kyseliny, methoxyoctové kyseliny, vinné kyseliny, diacetylvinové kyseliny, jablečné kyseliny, pyrrolidon-5-karboxylové kyseliny a podobně, a potom je možno uvolnit jednu nebo obě oddělené báze, popřípadě opakováním procesu tak, že se získá jeden nebo oba izomery v podstatě prosté druhého izomeru; to znamená ve formě mající optickou čistotu > 95 %.

Prevence nebo inhibice produkce TNF α za pomoci těchto sloučenin podle vynálezu může být běžně sledována použitím anti-TNF α protilátek. Například se plotny (Nunc Immunoplates, Roskild, DK) zpracovávají 5 μ g/mililitr čištěných králíčích anti-TNF α protilátek při teplotě 4 °C po dobu 12 až 14 hodin. Plotny se pak blokují 2 hodiny při teplotě 25 °C pomocí PBS/0,05 % Tweenu, obsahujícího 5 miligramů/mililitr BSA. Po promytí se aplikuje 100 μ l neznámých látek jakož i kontrolní látky a plotny se inkubují při teplotě 4 °C po dobu 12 až 14 hodin. Potom se plotny promyjí a testují konjugátem peroxidázy (křen) a myšími anti-TNF α monoklonálními protilátkami a zabarvení se vyvolá o-fenylendiaminem ve fosfát-citrátovém pufru, obsahujícím 0,012 % peroxidu vodíku a odečet se provede při 492 nm.

Tyto sloučeniny podle předmětného vynálezu je možno připravit za použití metod, které jsou všeobecně známé a používané pro přípravu imidů. Obecné reakční schéma zahrnuje reakci substituovaného aminu nebo amonné sloučeniny se substituovaným benzoylchloridem, jak je ilustrováno v následujícím reakčním schématu:



Příklady provedení vynálezu

- 5 V následujících příkladech jsou blíže ilustrovány nové imidové/amidové sloučeniny podle předmětného vynálezu, postup jejich přípravy a rovněž tak použití, přičemž tyto příklady jsou pouze ilustrativní a neznamenají omezení rozsahu tohoto vynálezu, který je dán dále uvedenými patentovými nároky.

10

Příklad 1

Postup přípravy 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionové kyseliny.

- 15 Podle tohoto postupu bylo použito promíchané suspenze obsahující 3,4-dimethoxybenzaldehyd (131 gramů, 788 mmol) a acetát amonný (121,5 gramu, 1576 mmol) v ethanolu (95%, 400 mililitrů), přičemž tato suspenze byla zahřívána při teplotě 45–50 °C, čímž byl získán oranžový roztok. K tomuto roztoku byla potom přidána kyselina malonová (82,0 gramů, 788 mmol) a získaný roztok byl zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu přes
- 20 noc. Tímto způsobem se při zahřívání vytvořila sraženina ve formě bílé pevné látky, načež byla tato směs ponechána ochladit na teplotu místnosti a potom byla zfiltrována. Pevný podíl byl promyt ethanolem, usušen na vzduchu a potom byl produkt usušen ve vakuu (60 °C, < 1 mm), čímž byla získána 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionová kyselina ve formě bílé pevné látky.

25

Výtěžek: 100,14 gramu (56 %).

Žádné další čištění této látky nebylo prováděno.

30

Teplota tání: 208,0–210,0 °C.

¹H NMR (D₂O/NaOD/TSP) δ:

7,08–6,91 (m, 3H), 4,22 (t, J=7 Hz, 1H); 3,87 (s, 3H), 3,83 (s, 3H), 2,55 (dd, J=2,7 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.

5 Příklad 2

Postupu přípravy methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionové.

Podle tohoto příkladu byla použita promíchávaná suspenze obsahující 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-propionovou kyselinu (70,1 gramu, což je 312 mmol) v methanolu (400 mililitru, což je 667 mmol), přičemž tento přídavek byl proveden po kapkách. Po dalších 15 minutách byla odstraněna lázeň ledu a vody. Výsledný čirý roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Systém byl otevřen a použité rozpouštědlo bylo odháněno dusíkem po dobu přes noc. K takto získanému pevnému podílu byl potom přidán methanol (50 mililitrů) a ether (300 mililitrů). Výsledná suspenze byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Tato suspenze byla potom zfiltrována a pevný podíl byl promyt etherem (100 mililitrů). Tato pevná látka byla potom rozpuštěna ve směsi uhličitanu sodného (200 mililitrů, nasycený roztok), vody (200 mililitrů) a methylenchloridu (250 mililitrů). Organická vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem (3 podíly po 250 mililitrech). Organické vrstvy byly potom spojeny a tento spojený podíl byl usušen síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla byl získán methylester kyseliny 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionové ve formě oleje.

Výtěžek: 60,2 gramu (81 %).

^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 :

44,0, 51,48, 52,18, 55,72, 55,76, 109,20, 111,02, 118,02, 137,21, 148,11, 148,93, 172,34;

Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_4 \cdot 0,1 \text{ H}_2\text{O}$:

vypočteno:	C 59,19%,	H 7,19%,	N 5,81%
nalezeno:	C 59,38%	H 7,09%,	N 5,91%.

40 Příklad 3

Postup přípravy 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-propan-1-olu.

Podle tohoto provedení byl roztok obsahující 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propionát (v množství 4,12 gramu, 17,2 mmol) v methanolu (50 mililitrů) pomalu přidáván k promíchávanému roztoku borohydridu sodného (6,51 gramu, 17,2 mmol). Poté co ustalo počáteční pění byla takto získaná reakční směs zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Postup reakce byl monitorován chromatografickou metodou v tenké vrstvě (TLC-metoda) (20 % ethylacetát/hexan, uv), přičemž tato reakce byla ukončena po 1 hodině. Tato reakční směs byla potom ponechána ochladit a potom bylo přidáno 20 mililitrů vody. Použitý methanol byl odstraněn za použití vakua, přičemž byl získán gumovitý produkt, který byl extrahován pomocí methylenchloridu (3 podíly po 20 mililitrech). Extrakty byly potom spojeny a tento spojený podíl byl usušen za pomoci síranu hořečnatého a zkoncentrován, čímž byl získán olej, který byl zmrazen. Takto byla získána voskovitá pevná látka, která byla usušena ve vakuu (teplota 60°C , $< 1 \text{ mm}$), čímž bylo získáno 3,30 gramu (výtěžek 86 %) produktu ve formě bílé pevné látky.

¹H NMR (CDCl₃) 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 (pás m, 1H), 1,95–1,78 (m, 2H).

5

Příklad 4

Postup přípravy 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-propanolu.

10

Podle tohoto příkladu byl k promíchávanému pevnému podílu borohydridu sodného (94,18 gramu, 2,49 mol) při teplotě 0 °C přidán methanol (50 mililitrů). K této reakční směsi byl při teplotě 0 °C přidán roztok methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-propionové (59,5 gramu, což je 249 mmol) v methanolu (950 mililitrů), což bylo provedeno během 1 hodiny. Tato reakční směs byla potom promíchávána na lázni ledu a vody tak dlouho, dokud teplota této reakční směsi nezůstala na 35 °C nebo na teplotě nižší po dobu 30 minut. (Poznámka: jestliže se lázeň ledu a vody odstraní příliš brzo, potom může nastat vysoce exotermická reakce.) Potom se lázeň ledu a vody odstranila a získaný roztok byl zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Získaný roztok byl potom ponechán ochladit na teplotu místnosti. K takto získanému roztoku byla potom přidána voda (300 mililitrů), načež následoval přídavek methylenchloridu (250 mililitrů) při teplotě 0 °C. Výsledná suspenze byla potom zfiltrována. Polovina filtrátu byla odstraněna ve vakuu. Výsledný roztok byl rozpuštěn v methylenchloridu (500 mililitrů) a vodě (300 mililitrů). Organická vrstva byla potom oddělena. Vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem (tři podíly po 500 mililitrech). Po odstranění rozpouštědla byl získán produkt ve formě oleje. Tento olej byl extrahován methylenchloridem (tři podíly po 500 mililitrech). Spojené organické vrstvy byly promyty solankou (100 mililitrů) a usušeny síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla byl získán olej. Výsledný olej byl potom usušen ve vakuu, čímž byl získán požadovaný 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-propanol ve formě bílé pevné látky.

20

Výtěžek: 42,15 gramu (80 %).

Teplota tání: 63,5–65,5 °C,

¹H NMR (CDCl₃) 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), 2,91–2,45 (m, 2H), 1,95–1,78 (m, 2H).

35

Analýza pro C₁₁H₁₇NO₃:

vypočteno:	66,85 % C,	5,61 % H,	4,10 % N,
nalezeno:	66,70 % C,	5,60 % H,	4,06 % N.

Příklad 5

Postup přípravy 1-ftalimido-1-(3',4'-dimethoxyfenyl)-propan-1-olu.

Podle tohoto postupu byla směs obsahující 3-amino-3-(3',4'-dimethoxyfenyl)propan-1-ol (v množství 1,11 gramu, 5 mmol) a anhydridu kyseliny ftalové (0,74 gramu, 5 mmol) roztavena a promíchávána po dobu 5 minut. Po ochlazení byla získána zeleno-žlutá sklovitá polopevná látka, která byla promíchávána v etheru, čímž bylo získáno 1,62 gramu (výtěžek 95 %) surového produktu ve formě bílé pevné látky. Tento surový produkt byl potom přečištěn mžikovou chromatografickou metodou (silikagel, 40 % ethylacetát/methylenchlorid), čímž bylo vyrobeno 1,25 gramu (výtěžek 73 %) požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

45

¹H NMR (CDCl₃) 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).

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

168,5, 148, 8, 133,9, 131,8, 131,7, 123,2, 120,7, 111,6, 110,8, 59,8, 55,0, 55,8, 51,4, 33,9.

Analýza pro C₁₉H₁₉NO₅:

vypočteno:	68,85 % C,	5,61 % H,	4,10 % N,
nalezeno:	66,70 % C,	5,60 % H,	4,06 % N.

HPLC 100 %.

Příklad 6

Postup přípravy 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propionové kyseliny.

Podle tohoto příkladu byla použita promíchávaná směs obsahující 3-ethoxy-4-methoxybenzaldehydu (v množství 119,5 gramu, což je 664 mmol) a acetát amonný (148,3 gramu, 1,92 mol) v ethanolu (300 mililitrů, 95%), a tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě 45 °C. K této reakční směsi byla potom přidána kyselina malonová (69 gramů, což je 664 mmol), načež následoval přídavek ethanolu (100 mililitrů, 95%). Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 18 hodin. V dalším postupu byla tato reakční směs ochlazená na teplotu místnosti a potom byla promíchávána po dobu 2 hodin. Získaná suspenze byla zfiltrována a pevný podíl byl promyt chladným ethanolem (pět podílů po 50 mililitrech), přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propionová kyselina ve formě bílé pevné látky, která byla potom sušena ve vakuové peci po dobu přes noc.

Výtěžek: 94,75 gramu (60%).

Teplota tání: 224,0–225,5 °C;

¹H NMR (D₂O/NaOD) δ:

1,41 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 2,52–2,56 (m, 2H, CH₂), 3,83 (s, 3H, CH₃), 4,14 (q, J=7Hz, 2H, CH₂), 4,19 (t, J=7Hz, 1H, NCH), 6,98–7,04 (m, 3H, Ar);

¹³C NMR (D₂O/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;

Analýza pro C₁₂H₁₇NO₄:

vypočteno:	C 60,24%,	H 7,16,	N 5,85%,
nalezeno:	C 60,21%,	H 7,12,	N 5,88%.

Příklad 7

Postup přípravy methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propionové.

Podle tohoto postupu bylo použito promíchávané suspenze obsahující kyselinu 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propionovou (89,47 gramu, což je 374,4 mmol) v methanolu

(500 mililitrů) při teplotě 0 °C, ke které byl přidán acetylchlorid (54 mililitrů, 757 mmol), což bylo provedeno po kapkách. Po 15 minutách byla lázeň ledu a vody odstraněna. Výsledný čirý roztok byl promícháván při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Systém byl otevřen a použité rozpouštědlo bylo odháněno dusíkem po dobu přes noc. K výsledné pevné látce byl přidán methanol (50 mililitrů) a ether (300 mililitrů). Získaná výsledná suspenze byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Tato suspenze byla potom zfiltrována a pevný podíl byl promyt etherem (100 mililitrů). Pevná látka byla potom rozpuštěna ve směsi nasyceného vodného roztoku uhličitanu sodného (200 mililitrů), vody (200 mililitrů) a methylenchloridu (250 mililitrů). Organická vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem (tři podíly po 250 mililitrech). Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla byl získán požadovaný methylester kyseliny 3-amino-3-(3'-cyklopenthoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propionové ve formě oleje.

Výtěžek: 80,84 gramu (85 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ:
1,46 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 1,75 (s, 2H, NH₂), 2,64 (d, J=7Hz, 2H, CH₂), 3,68 (s, 3H, CH₃), 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, 44,90, 51,55, 52,23, 55,91, 64,23, 110,77, 111,39, 118,07, 137,21, 148,31, 148,49, 172,44.

Příklad 8

Postup přípravy 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanolu.

Podle tohoto příkladu bylo použito pevného borohydridu sodného (121 gramů, 3,19 mol), který byl promícháván, přičemž k němu byl přidán methanol (50 mililitrů). K této reakční směsi byl při teplotě 0 °C přidán roztok obsahující methylester kyseliny 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-propionové (80,84 gramu, což je 319,5 mmol) v methanolu (1500 mililitrů), přičemž tento přírůstek byl proveden během 1 hodiny. Tato reakční směs byla potom promíchávána tak dlouho, dokud její teplota na lázni ledu a vody nezůstala na teplotě 35 °C nebo nižší po dobu 30 minut (příliš rychlé odstranění lázně ledu a vody by mohlo zapříčinit vysoce exotermickou reakci). Vodná lázeň byla potom odstraněna a roztok byl potom zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Tento roztok byl potom ponechán ochladit na teplotu místnosti. K tomuto roztoku byla potom přidána voda (300 mililitrů), načež následoval přírůstek methylenchloridu (250 mililitrů) při teplotě 0 °C. Výsledná suspenze byla potom zfiltrována. Polovina filtrátu byla odstraněna ve vakuu. Výsledný roztok byl potom rozpuštěn v methylenchloridu (500 mililitrů) a vodě (300 mililitrů). Organická vrstva byla potom oddělena. Vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem (tři podíly po 500 mililitrech). Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou (100 mililitrů) usušen síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla byl získán olej. Výsledný olej byl potom usušen ve vakuu, čímž byl získán požadovaný 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanol ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek: 53 gramů (74%).

¹H NMR (CDCl₃) δ:
1,47 (t, J=6,8 Hz, 3H, CH₃), 1,84–1,90 (m, 2H, CH₂), 2,58 (br s, 3H, NH₂, OH), 3,78 (t, J=5,5 Hz, 2H, OCH₂), 3,86 (s, 3H, CH₃), 4,04–4,15 (m, 3H, CH₂, NCH), 6,84 (s, 3H, Ar);

¹³C NMR (CDCl₃) 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;

Analýza pro $C_{12}H_{19}NO_3$:

vypočteno: C 63,980%, H 8,50%, N 6,22%,
nalezeno: C 63,73%, H 8,44%, N 6,14%.

5

Příklad 9

Postup přípravy 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanolu

10

Podle tohoto příkladu byla použita směs obsahující 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanol (8,4 gramu, což je 37,3 mmol) a uhličitan sodný (3,95 gramu, což je 37,3 mmol) v acetonitrilu a vodě (každý 40 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 15 minut. K tomuto roztoku byl potom přidán N-karbethoxyftalimid (8,18 gramu, 37,3 mmol) ve formě pevné látky. Po 20 minutách byl použitý acetonitril odstraněn ve vakuu. Vodný roztok byl extrahován methylenchloridem (tři podíly po 50 mililitrech). Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt kyselinou chlorovodíkovou (40 mililitrů, 1N roztok) a potom byl tento podíl usušen síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla byl získán zelený olej. K tomuto oleji byl potom přidán ether (25 mililitrů) a potom hexan (2 mililitry). Vytvořená suspenze a pevná látka byly zfiltrány, čímž byl získán požadovaný 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanol ve formě bílé pevné látky (1 gram). Matečný louh byl potom přečištěn chromatografickým způsobem (na silikagelu, 500 gramů, 10, 15, 20% EtOAc/CH₂Cl₂), čímž byl získán 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanol ve formě pevné látky (2,54 gramu).

25

Celkový výtěžek: 3,54 gramu (27 %).

Teplota tání: 112,0–114,0 °C.

30

¹H NMR (CDCl₃) δ:

1,45 (t, J=7 Hz, 3H, CH₃), 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, OCH₂), 3,84 (s, 3H, CH₃), 4,10 (q, J=7 Hz, 2H, MeCH₂), 5,53 (dd, J=6,5, 9,5 Hz, 1H, NCH), 6,81 (d, J=8,2 Hz, 1H, Ar), 7,90–7,27 (m, 2H, Ar), 7,66–7,72 (m, 2H, Ar), 7,76–7,82 (m, 2H, Ar);

35

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

14,72, 33,86, 51,46, 55,88, 59,84, 64,34, 111,16, 113,05, 120,68, 123,20, 131,64, 141,86, 133,94, 148,17, 148,97, 168,49;

40

Analýza pro $C_{20}H_{21}NO_5$:

vypočteno: C 67,59%, H 5,96%, N 3,94%,
nalezeno: C 65,40%, H 5,81%, N 3,84%.

45

Příklad 10

Postup přípravy 3-amino-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-propionové kyseliny.

50

Podle tohoto příkladu byla použita promíchávaná směs obsahující 3-cyklopentyloxy-4-methoxybenzaldehyd (54,9 gramu, což je 249 mmol) a acetát amonný (58,2 gramu, což je 748 mmol) v ethanolu (200 mililitrů, 95%), přičemž tato reakční směs byla zahřata na teplotu 45 °C. K této žlutavé suspenzi byla potom přidána kyselina malonová (25,9 gramu, což je 249 mmol) ve formě pevné látky. Tato reakční směs byla potom zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po

55

dobu 16 hodin. Potom byla tato reakční směs ochlazena na teplotu místnosti. Získaná suspenze byla potom zfiltrována a pevný podíl byl promýván chladným ethanolem (200 mililitrů) tak dlouho, dokud se neodstranilo zabarvení. Získaná bílá pevná látka byla usušena ve vakuové peci (45 °C, 133,3 Pa, tj. 1 torr), čímž byla získána požadovaná 3-amino-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)-propionová kyselina ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek: 41,97 gramu (61 %).

Teplota tání: 234,0–235,0 °C.

10

¹H NMR (CDCl₃) δ:

1,62–1,98 (m, 8H, C₅H₈), 2,53 (d, J=7 Hz, 2H, CH₂), 3,80 (s, 3H, CH₃), 4,21 (t, J=7 Hz, 1H, OCH), 4,84–4,86 (m, 1H, NCH), 6,96–7,03 (m, 3H, Ar);

15

¹³C NMR (CDCl₃) δ:

26,33, 34,97, 49,78, 55,32, 58,48, 83,99, 114,99, 116,04, 121,63, 140,63, 149,12, 150,75, 182,87;

Analýza pro C₁₅H₂₁NO₄:

20

vypočteno:	C 64,50%,	H 7,58%,	N 5,01%,
Nalezeno:	C 64,54%,	H 7,68%,	N 4,93%.

Příklad 11

25

Postup přípravy methylesteru kyseliny 3-amino-3-(3'-cyklopentoxo-4'-methoxyfenyl)propionové.

30

Podle tohoto příkladu bylo použito promíchávané suspenze kyseliny 3-amino-3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)propionové (30 gramů, což je 279 mmol) v methanolu (150 mililitrů) o teplotě 0 °C, přičemž k této suspenzi byl po kapkách přidán acetylchlorid (15,2 mililitru, 212 mmol). Po 15 minutách byla lázeň vody a ledu odstraněna. Výsledný čirý roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 2 hodin. Tento systém byl potom otevřen a použité rozpouštědlo bylo odháněno dusíkem po dobu přes noc. Tímto způsobem byl získán pevný zbytek, ke kterému byl přidán methanol (50 mililitrů) a ether (300 mililitrů). Tato výsledná suspenze byla zfiltrována a pevný podíl byl promyt etherem (100 mililitrů). Získaná pevná látka byla potom rozpuštěna ve směsi vodného uhličitanu sodného (200 mililitrů, nasycený roztok), vody (200 mililitrů) a methylenchloridu (250 mililitrů). Organická vrstva byla potom oddělena. Vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem (tři podíly po 250 mililitrech). Spojené organické vrstvy byly potom usušeny síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla byl získán požadovaný methylester kyseliny 3-amino-3-(3'-cyklopentoxo-4'-methoxyfenyl)-propionové ve formě oleje.

35

40

Výtěžek: 28,41 gramu (90 %).

45

¹H NMR (CDCl₃) δ:

1,56–1,97 (m, 10 H, NH₂, C₅H₈), 2,62 (d, J=7 Hz, 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);

50

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

Postup přípravy 3-amino-3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanolu.

- 5 Podle tohoto příkladu byl k promíchávanému pevnému borohydridu sodnému (37 gramů, 978 mmol) při teplotě 0 °C přidán methanol (50 mililitrů). K této reakční směsi byl při teplotě 0 °C přidán roztok obsahující methylester kyseliny 3-amino-3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)propionové (27 gramů, což je 92,2 mmol) v methanolu (500 mililitrů), což bylo provedeno během 1 hodiny. Tato reakční směs byla potom promíchávána na lázni ledu a vody dokud teplota této reakční směsi nezůstala 35 °C nebo nižší po dobu 30 minut.

- (Upozornění: v případě, že se lázeň ledu a vody odstraní příliš brzo, dojde k exotermické reakci.) Potom se vodní lázeň odstranila a roztok byl zahříván při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin. Takto získaný roztok byl potom ponechán ochladit na teplotu místnosti. K tomuto roztoku byla potom přidána voda (125 mililitrů), načež následoval přidavek methylenchloridu (250 mililitrů) při teplotě 0 °C. Takto získaná výsledná suspenze byla zfiltrována. Poloviční podíl filtrátu byl odstraněn ve vakuu. Výsledný roztok byl potom rozpuštěn v methylenchloridu (250 mililitrů) a vodě (200 mililitrů). Organická vrstva byla potom oddělena. Vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem (tři podíly po 250 mililitrech). Organické podíly byly spojeny a tento spojený podíl organických vrstev byl potom promyt solankou (100 mililitrů) a usušen síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla byl získán olej. Výsledný olej byl potom usušen ve vakuu, čímž byl získán požadovaný 3-amino-3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanol ve formě bílé pevné látky.

- 25 Výtěžek: 22,3 gramu (91 %).

Teplota tání: 216,0–217,5 °C.

- ¹H NMR (CDCl₃) δ:
30 1,52–1,68 (m, 2H, CH₂), 1,76–1,91 (m, 8H, C₅H₈), 2,92 (brs, 3H, NH₂, OH), 3,76 (t, J=5,5 Hz, 2H, CH₂), 3,82 (s, 3H, CH₃), 4,06 (t, J=Hz, 1H, OCH), 4,76–4,79 (m, 1H, NCH), 6,82–6,84 (m, 3H, Ar);

- ¹³C NMR (CDCl₃) δ:
35 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;

Analýza pro C₁₅H₂₃NO₃. 0,05 CH₂Cl₂:

- | | | | |
|--------------|----------|---------|---------|
| vypočteno: | C 67,05, | H 8,64, | N 5,20, |
| 40 nalezeno: | C 67,02, | H 8,41, | N 5,08. |

Příklad 13

- 45 Postup přípravy 3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanolu.

- Podle tohoto příkladu byla použita směs obsahující 3-amino-3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-propanol (v množství 4,31 gramu, což je 16,24 mmol) a anhydrid kyseliny ftalové (2,41 gramu, což je 16,27 mmol), přičemž tato směs byla tavena teplometem po dobu 6 minut. Tato reakční směs byla potom ponechána ochladit na teplotu místnosti. Chromatografickým postupem (silikagel: 100 gramů, EtOAc:CH₂Cl₂ v poměru 1:5) byl získán požadovaný 3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanol ve formě pevné látky.

- 55 Výtěžek: 7,97 gramu (77 %).

Teplota tání: 59,0–61,0 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1,56–1,98 (m, 9H, C_5H_8), 2,48–2,59 (m, 1H, CHH), 2,71–2,83 (m, 1H, CHH), 3,66–3,74 (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.

Analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$:

15	Vypočteno:	C 69,86,	H 6,37,	N 3,54,
	Nalezeno:	C 69,51,	H 6,41,	N 3,54.

Příklad 14

20

Postup přípravy 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-(3''-nitroftalimido)-1-propanolu.

Podle tohoto postupu byla použita reakční směs obsahující 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanol (v množství 4,0 gramy, což je 17,8 mmol) a anhydridu kyseliny 3-nitroftalové (3,44 gramu, což je 19,8 mmol), přičemž tato reakční směs byla tavena teplometem po dobu 6 minut. Potom byla tato reakční směs ponechána ochladit na teplotu místnosti. Chromatografickým postupem (silikagel: 80 gramů, $\text{EtOAc}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ v poměru 1:5) byl získán požadovaný 3-(3'-ethoxy-4'-methoxy)fenyl-3-(3''-nitro-ftalimido)-1-propanol ve formě žluté pevné látky.

30

Výtěžek: 3,67 gramu (52 %).

Teplota tání: 143,0–145,0 °C.

35 ^1H NMR (CDCl_3) δ :

1,47 (t, $J=Z$ Hz, 3H, CH_3), 1,48–1,52 (brs, 1H, OH), 2,51–2,62 (m, 1H, CHH), 2,72–2,84 (m, 1H, CHH), 3,69–3,73 (m, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3), 4,12 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH_2), 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);

40

^{13}C NMR (CDCl_3) 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.

45 Analýza pro $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_7$:

	Vypočteno:	C 60,00,	H 5,03,	N 7,00,
	Nalezeno:	C 59,83,	H 4,97,	N 6,86.

50

Příklad 15

Postup přípravy 3-(3''-amino-ftalimido)-3-(3''-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanolu.

- 5 Podle tohoto postupu byla použita směs obsahující 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-(3''-nitro-ftalimido)-1-propanol (600 miligramů, což je 1,5 mmol) a Pd/C (100 miligramů, 10%) v ethylacetátu (40 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla protřepávána pod atmosférou vodíku (345 kPa, 50 psi) po dobu 16 hodin. Získaná směs byla zfiltrována přes vrstvu celitu. Po odstranění rozpouštědla a chromatografickém zpracování (silikagel: 80 gramů, EtOAc:CH₂Cl₂ v poměru 1:3) byl získán požadovaný 3-(3''-amino-ftalimido)-3-(3''-ethoxy-4'-methoxy-fenyl)-1-propanol ve formě žluté pevné látky.

Výtěžek: 495 miligramů (89 %).

- 15 Teplota tání: 81,0–83,0 °C.

¹H NMR (CDCl₃) δ:

- 1,45 (t, J=6,8 Hz, 3H, CH₃), 1,80 (brs, 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;

Analýza pro C₂₀H₂₂N₂O₅:

- | | | | |
|--------------|----------|---------|---------|
| Vypočteno: | C 64,85, | H 5,99, | N 7,56, |
| 30 Nalezeno: | C 64,44, | H 6,14, | N 6,88. |

Příklad 16

- 35 Postup přípravy 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-(3',4',5',6'-tetrahydroftalimidoyl)-1-propanolu.

- Podle tohoto příkladu byla použita směs obsahující 3-amino-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-propanol (v množství 4,0 gramy, což je 17,76 mmol) a anhydrid kyseliny 3,4,5,6-tetrahydroftalové (2,80 gramu, což je 18,4 mmol), přičemž tato směs byla tavena teplometem po dobu 6 minut. Potom byla tato směs ponechána ochladit na teplotu místnosti. Chromatografickým postupem (silikagel: 150 gramů, EtOAc:CH₂Cl₂ v poměru 1:3) byl získán požadovaný 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-(3',4',5',6'-tetrahydroftalimidoyl)-1-propanol ve formě oleje.

- 45 Výtěžek: 4,96 gramu (75 %).

¹H NMR (CDCl₃) δ:

- 1,45 (t, J=6,8 Hz, 3H, CH₃), 1,70–1,80 (m, 4H, CH₃CH₂), 1,91 (brs, 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.

Analýza pro $C_{20}H_{25}NO_5$:

	Vypočteno:	C 66,84,	H 7,01,	N 3,90,
5	Nalezeno:	C 66,89,	H 6,84,	N 3,77.

Příklad 17

10 Postup přípravy 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-3-(1'-oxoizoindoliny)-1-propanolu.

Podle tohoto příkladu byla použita promíchávaná suspenze obsahující kyselinu 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-3-(1'-oxoizoindoliny)propionovou (3,74 gramu, což je 10,96 mmol) v THF (60 mililitrů) o teplotě v rozmezí -10 až -15 °C (ledová lázeň se solným roztokem), přičemž k této suspenzi byl přidán boran v THF (11 mililitrů, 1M, 11 mmol). Tato suspenze byla potom ponechána pomalu ohřát na teplotu místnosti, což bylo prováděno po dobu přes noc. K takto získanému čirému roztoku byla potom přidána voda (20 mililitrů), načež následoval přidavek uhlíčitanu draselného (6 gramů). Organická vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem (dva podíly po 50 mililitrech). Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt uhlíčitanem sodným (20 mililitrů, nasycený roztok), solankou (20 mililitrů) a potom usušen síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla a chromatografickém zpracování (silikagel: 100 gramů, EtOAc:CH₂Cl₂ v poměru 1:2, 1:1) byl získán požadovaný 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-3-(1'-oxoizoindoliny)-1-propanol ve formě oleje.

25 Výtěžek: 2,52 gramu (70 %). K tomuto oleji byl potom přidán ether (6 mililitrů) a 23 kapky methanolu. Potom byl přidáván hexan tak dlouho, dokud se tento roztok nezakalil. Získaná směs byla promíchávána po dobu 30 minut, čímž byla získána bílá pevná látka, která byla potom zfiltrována.

30 Teplota tání: 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, 132,06, 141,35, 148,81, 148,24, 169,45;

Analýza pro $C_{19}H_{21}NO_4$:

	Vypočteno:	C 69,71,	H 6,47,	N 4,28,
45	Nalezeno:	C 69,51,	H 6,27,	N 4,12.

Příklad 18

50 Postup přípravy 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropanu.

Podle tohoto příkladu byl použit roztok obsahující 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanol (1,02 gramu, což je 2,99 mmol) a methyljodid (0,37 mililitru, 5,94 mmol) v THF (10 mililitrů), přičemž k tomuto roztoku byl při teplotě místnosti přidán hydrid sodný NaH (358 miligramů, 60%, 8,95 mmol). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 45 minut a potom byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po

dobu 2 hodin. K ochlazení směsi bylo potom přidáno několik kapek chloridu amonného NH_4Cl a potom kyselina chlorovodíková (1N roztok, 25 mililitrů). Organická vrstva byla potom oddělena. Vodná vrstva byla extrahována ethylacetátem (tři podíly po 25 mililitrech). Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl potom promyt solankou (25 mililitrů) a usušen síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla a chromatografickém zpracování (silikagel: 100 gramů, EtOAc:hexan v poměru 1:5) byl získán požadovaný 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropan ve formě bílé pevné látky.

Výtěžek: 750 miligramů (71 %).

Teplota tání: 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), 7,77–7,83 (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, 1332,03, 133,84, 148,58, 148,81, 168,38;

Analýza 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

Postup přípravy 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropanu.

Při tomto postupu bylo použito promíchávané směsi obsahující hydrid sodný (110 miligramů, 60%, 2,75 mmol) v THF (8 mililitrů) o teplotě místnosti, ke které byl přidán jodmethan (0,54 gramu, což je 3,78 mmol), načež následoval přídavek 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanolu (850 miligramů, což je 2,39 mmol). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 15 hodin. K takto získané směsi byl přidán chlorid amonný NH_4Cl (20 mililitrů, nasycený roztok). Organická vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla extrahována methylenchloridem (dva podíly po 50 mililitrech). Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou (50 mililitrů) a usušen síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla a chromatografickém zpracování (silikagel: 200 gramů, EtOAc: CH_2Cl_2 v poměru 1:12) byl získán požadovaný 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropan ve formě oleje.

Výtěžek: 360 miligramů (41 %).

Takto získaný výsledný olej byl ponechán stát při teplotě okolí po dobu přes víkend, přičemž došlo k solidifikaci.

Teplota tání: 67,5–70,0 °C.

^1H NMR (CDCl_3) δ :

1,45 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3), 2,50–2,60 (m, 1H, CHH), 2,71–2,85 (m, 1H, CHH), 3,26 (s, 3H, CH_3), 3,39 (t, $J=6$ Hz, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, CH_3), 4,10 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH_2), 5,47 (dd, $J=7, 9,3$ Hz, 1H, NCH), 6,81 (d, $J=\text{Hz}$, 1H, Ar), 7,09–7,16 (m, 2H, Ar), 7,66–7,69 (m, 2H, Ar), 7,76–7,82 (m, 2H, Ar);

^{13}C NMR (CDCl_3) δ (APT):

14,67 (CH_3), 31,23 (CH_2), 51,89 (CH_3), 58,63 (CH), 64,25 (CH_2), 69,62 (CH_2), 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);

Analýza pro $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$, 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

Postup přípravy 3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropanu.

Podle tohoto příkladu byl použit roztok obsahující 3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanol (786 miligramů, což je 1,99 mmol) a methyljodid (0,25 mililitru, 4,0 mmol) v THF (10 mililitrů), přičemž při teplotě místnosti byl k tomuto roztoku přidán hydrid sodný (160 miligramů, 60%, 4,0 mmol). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny, a potom byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 35 minut. Tato reakční směs byla potom ponechána ochladit na teplotu místnosti. K získané směsi bylo přidáno několik kapek chloridu amonného NH_4Cl a potom kyselina chlorovodíková (1N roztok, 25 mililitrů). Organická vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla potom extrahována ethylacetátem (tři podíly po 30 mililitrech). Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou (25 mililitrů) a potom usušen síranem sodným. Po odstranění rozpouštědla a chromatografickém zpracování (silikagel: 100 gramů, EtOAc:hexan v poměru 1:5) byl získán požadovaný 3-(3'-cyklopentyloxy-4'-methoxyfenyl)-1-methoxy-3-ftalimidopropan ve formě oleje.

Výtěžek: 510 miligramů (63 %).

Takto získaný výsledný olej byl ponechán stát při teplotě okolí, přičemž došlo k solidifikaci.

Teplota tání: 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 (CDCl_3) 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;

Analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_5$:

Vypočteno:	C 70,40,	H 6,65,	N 3,42,
Nalezeno:	C 70,32,	H 6,61,	N 3,31.

Příklad 21

Postup přípravy 1-ethoxy-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimidopropanu.

- 5 Podle tohoto příkladu bylo použito promíchávaného roztoku obsahujícího 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanol (1 gram, což je 2,82 mmol), ethylbromid (0,42 mililitru, což je 5,63 mmol) a tetrabutylamoniumjodid (200 gramů, 0,54 mmol) v THF (10 mililitrů), přičemž při teplotě místnosti byl k tomuto roztoku přidán hydrid sodný NaH (270 miligramů, 60%, 6,75 mmol). Tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 45 minut, načež byla zahřívána při teplotě varu pod zpětným chladičem po dobu 4 hodiny. K této reakční směsi bylo potom přidáno několik kapek chloridu amonného NH_4Cl a potom kyselina chlorovodíková (1N roztok, 25 mililitrů). Organická vrstvy byla oddělena. Vodná vrstva byla potom extrahována ethylacetátem (tři podíly po 25 mililitrech). Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou (25 mililitrů) a potom usušen síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla a chromatografickém zpracování (silikagel: 100 gramů, EtOAc:hexan v poměru 1:5) byl získán požadovaný 1-ethoxy-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimidopropan ve formě oleje.

Výtěžek: 800 miligramů (74 %).

- 20 ^1H NMR (CDCl_3) δ :
1,06 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3), 1,46 (t, $J=7$ Hz, 3H, CH_3), 2,46–2,58 (m, 1H, CHH), 2,75–2,95 (m, 1H, CHH), 3,37 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH_2), 3,44 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH_2), 3,85 (s, 3H, CH_3), 4,12 (q, $J=7$ Hz, 2H, CH_2), 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), 7,77–7,83 (m, 2H, Ar);

- 25 ^{13}C NMR (CDCl_3) 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;

- 30 Analýza pro $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{NO}_5$:

Vypočteno: C 68,91, H 6,57, N 3,65,
Nalezeno: C 68,77, H 6,47, N 3,57.

35

Příklad 22

Postup přípravy 1-benzyloxy-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimidopropanu.

- 40 Podle tohoto příkladu bylo použito promíchávaného roztoku obsahujícího 3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimido-1-propanol (680 miligramů, což je 1,92 mmol), benzylbromid (0,46 mililitru, 3,86 mmol) a tetrabutylamoniumjodid (80 miligramů, což je 0,21 mmol) v THF (20 mililitrů), přičemž při teplotě místnosti byl k tomuto roztoku přidán hydrid sodný (240 miligramů, 60% 6,0 mmol). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 15 hodin. K této směsi bylo potom přidáno několik kapek chloridu amonného NH_4Cl a potom kyselina chlorovodíková (1N roztok, 25 mililitrů). Organická vrstvy byla oddělena. Vodná vrstva byla potom extrahována ethylacetátem (tři podíly po 25 mililitrech). Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl promyt solankou (25 mililitrů) a potom usušen síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla a chromatografickém zpracování (silikagel: 100 gramů, EtOAc:hexan v poměru 1:5) byl získán požadovaný 1-benzyloxy-3-(3'-ethoxy-4'-methoxyfenyl)-3-ftalimidopropan ve formě oleje.

Výtěžek: 510 miligramů (60 %).

55

¹H NMR (CDCl₃) δ:

1,46 (t, J=6,9 Hz, 3H, CH₃), 2,51–2,59 (m, 1H, CHH), 2,86–2,96 (m, 1H, CHH), 3,51 (t, J=5,5 Hz, CH₂), 3,85 (s, 3H, CH₃), 4,10 (q, J=7 Hz, 2H, CH₂), 4,43 (s, 2H, PhCH₂), 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);

¹³C NMR (CDCl₃) 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;

Analýza pro C₂₇H₂₇NO₅:

Vypočteno:	C 72,79,	H 6,11,	N 3,14,
Nalezeno:	C 72,66,	H 6,32,	N 3,16.

Příklad 23

Postup přípravy 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-ethoxy-3-(1'-oxoizindoliny)propanu.

Podle tohoto příkladu byl použit promíchávaný roztok obsahující 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-3-(1'-oxoizindoliny)-1-propanol (500 miligramů, což je 1,53 mmol), ethylbromid (0,27 mililitru, 3,62 mmol) a tetrabutylamoniumjodid (60 miligramů, což je 0,16 mmol) v THF (10 mililitrů), přičemž při teplotě místnosti byl k tomuto roztoku přidán hydrid sodný NaH (160 miligramů, 60%, 4,0 mmol). Takto získaná reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 4 hodin. K této směsi byl potom přidán chlorid amonný NH₄Cl (20 mililitrů, nasycený roztok). Organická vrstva byla oddělena. Vodná vrstva byla potom extrahována methylenchloridem (dva podíly po 25 mililitrech). Organické vrstvy byly spojeny a tento spojený podíl byl usušen síranem hořečnatým. Po odstranění rozpouštědla a chromatografickém zpracování (silikagel: 120 gramů, EtOAc:hexan v poměru 1:6) byl získán požadovaný 3-(3',4'-dimethoxyfenyl)-1-ethoxy-3-(1'-oxoizindoliny)propan ve formě oleje.

Výtěžek: 420 miligramů (77 %).

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), 3,86 (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;

Analýza pro C₂₁H₂₅NO₄ 0,3 H₂O:

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

Příklad 24

Tablety, obsahující 50 miligramů účinné složky, mohou být připraveny následujícím způsobem:

Složky (na 1000 tablet)

účinná složka	50,0 gramů
laktóza	50,7 gramů
pšeničný škrob	7,5 gramů
polyethylenglykol 6000	5,0 gramů
mastek	5,0 gramů
stearát hořečnatý	1,8 gramů
demineralizovaná voda	zbytek

5

Pevné složky se nejprve protlačí sítem o rozměru oka 0,6 milimetru. Potom se smísí účinná složka, laktóza, mastek, stearát hořečnatý a polovina škrobu. Další polovina škrobu se suspenduje ve 40 mililitrech vody a tato suspenze se přidá do vroucího roztoku polyethylenglykolu ve 100 mililitrech vody. Výsledná pasta se přidá k práškovým složkám a směs se granuluje, je-li to nezbytné za přídavku vody. Granulát se suší přes noc při teplotě 35 °C, protlačí se sítem o rozměru ok 1,2 milimetru a slisuje se za vzniku tablet přibližně o průměru 6 milimetrů, které jsou z obou stran konkávní.

10

15 Příklad 25

Tablety, obsahující každá 100 miligramů účinné složky, mohou být připraveny následujícím způsobem:

Složky (na 1000 tablet)

účinná složka	100,0 gramů
laktóza	100,0 gramů
pšeničný škrob	47,0 gramů
stearát hořečnatý	3,0 gramy

20

Všechny pevné složky se nejprve protlačí sítem o rozměru ok 0,6 milimetru. Potom se smísí účinná složka, laktóza, stearát hořečnatý a polovina škrobu. Druhá polovina škrobu se suspenduje ve 40 mililitrech vody a tato suspenze se přidá do 100 mililitrů vroucí vody. Výsledná pasta se přidá k práškovým složkám a směs se granuluje, je-li to nezbytné za přídavku vody. Granulát se suší přes noc při teplotě 35 °C, protlačí se sítem o průměru přibližně 6 milimetrů, které jsou z obou stran konkávní.

25

Příklad 26

30

Tablety, obsahující každá 75 miligramů účinné složky, mohou být připraveny následujícím způsobem:

Složky (na 1000 tablet)

účinná složka	75,0 gramů
mannitol	230,0 gramů
laktóza	150,0 gramů
mastek	21,0 gramů
glycin	12,5 gramů
kyselina stearová	10,0 gramů
sacharin	1,5 gramů
5% roztok želatiny	zbytek

Všechny pevné složky se nejprve protlačí sítem o rozměru ok 0,25 milimetru. Mannitol a laktóza se smísí, granulují za přidavku roztoku želatiny, protlačí sítem o rozměru ok 2 milimetry, suší se při teplotě 50 °C a opět protlačí sítem o rozměru ok 1,7 milimetru. Účinná složka, glycin a sacharin se pečlivě promísí, přidá se mannitol, laktózový granulát, kyselina stearová a mastek a vše se pečlivě promísí a slisuje za vzniku tablet o přibližném průměru 10 milimetrů, které jsou z obou stran konkávní a mají zářez pro rozlomení na horní straně.

10 Příklad 27

Tablety, obsahující každá 10 miligramů účinné složky, mohou být připraveny následujícím způsobem:

Složky (na 1000 tablet)

účinná složka	10,0 gramů
laktóza	328,5 gramů
kukuřičný škrob	17,5 gramů
polyethylenglykol 6000	5,0 gramů
mastek	25,0 gramů
stearát hořečnatý	4,0 gramů
demineralizovaná voda	zbytek

15 Pevné složky se nejprve protlačí sítem o velikosti ok 0,6 milimetru. Potom se homogenně promísí účinná složka, laktóza, mastek, stearát hořečnatý a polovina škrobu. Druhá polovina škrobu suspenduje v 65 mililitrech vody a tato suspenze se přidá do vroucího roztoku polyethylenglykolu ve 260 mililitrech vody. Výsledná pasta se přidá k práškovým složkám a celá směs se
20 promísí a granuluje, je-li to nezbytné za přidavku vody. Granulát se suší přes noc při teplotě 35 °C, protlačí se sítem o velikosti ok 1,2 milimetru a slisuje se za vzniku tablet o průměru přibližně 10 milimetrů, které jsou z obou stran konkávní a mají zářez pro rozlomení na horní straně.

25 Příklad 28

Želatinové kapsle se suchou náplní, obsahující každá 100 miligramů účinné složky, mohou být připraveny následujícím způsobem:

30 Složky (na 1000 tablet)

účinná složka	100,0 gramů
mikrokrystalická celulóza	30,0 gramů
laurylsulfát sodný	2,0 gramů
stearát hořečnatý	8,0 gramů

Laurylsulfát sodný se proseje do účinné složky přes síto o velikosti ok 0,2 milimetru a tyto dvě složky se intenzivně mísí 10 minut. Potom se přes síto o velikosti ok 0,9 milimetru přidá mikrokrystalická celulóza a celek se opět mísí po dobu 10 minut. Nakonec se přidá stearát
35 hořečnatý přes síto o velikosti ok 0,8 milimetru a po dalších 3 minutách míchání se směs zavede po částech představujících 140 miligramů (každý podíl) do želatinových kapslí se suchou náplní o velikosti 0 (protáhlá).

Příklad 29

Roztok pro injekce nebo infuzní roztok o koncentraci 0,2 % může být připraven následujícím způsobem:

5

účinná složka	5,0 gramů
chlorid sodný	22,5 gramů
fosfátový pufr pH 7,4	300,0 gramů
demineralizovaná voda	do 2500,0 mililitrů

Účinná složka se rozpustí v 1000 mililitrech vody a zfiltruje se přes mikrofiltr. Přidá se roztok pufru a objem celé směsi se upraví vodou na 2500 mililitrů. Pro přípravu dávkových jednotkových forem se každý podíl o objemu 1,0 mililitr nebo 2,5 mililitru zavede do skleněných ampulí (každá obsahuje 2,0 miligramy nebo 5,0 miligramů účinné složky).

10

Farmakologické testy

Sloučeniny podle předmětného vynálezu byly testovány běžnými metodami, všeobecně známými z dosavadního stavu techniky a rovněž uvedenými v popisné části, přičemž byla zjišťována hodnota IC_{50} TNF- α u LPS stimulované PBMC. Získané výsledky jsou shrnuty v následující tabulce.

15

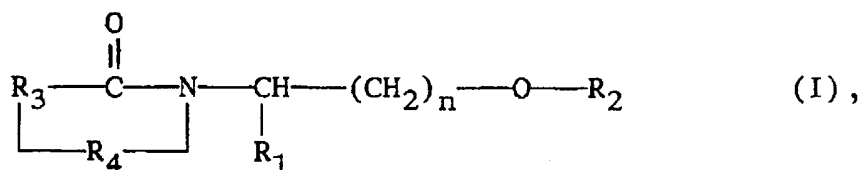
Sloučenina	IC_{50}
podle příkladu 5	7,4 μ M
podle příkladu 13	2,1 μ M
podle příkladu 15	2 μ M
podle příkladu 16	1,8 μ M
podle příkladu 17	4,2 μ M

20

PATENTOVÉ NÁROKY

25

1. Imidy obecného vzorce I:



ve kterém:

30 R_1 znamená:

(i) nesubstituovanou alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku,

35 (ii) alkylovou skupinu s přímým, rozvětveným nebo cyklickým řetězcem obsahující 1 až 12 atomů uhlíku substituovanou jedním nebo více substituenty, navzájem na sobě nezávislými, vybranými ze souboru zahrnujícího nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu,

karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou acylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a halogeny,

5

(iii) fenylovou skupinu, nebo

(iv) fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou acylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a halogen,

15

R_2 znamená –H nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

R_3 znamená:

20

(i) ethylenovou skupinu,

(ii) vinylenovou skupinu,

25

(iii) rozvětvenou alkylenovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku,

(iv) rozvětvenou alkenylenovou skupinu obsahující 3 až 10 atomů uhlíku,

30

(v) cykloalkylenovou skupinu obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, která je nesubstituovaná nebo substituovaná jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu substituovanou acylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a halogen,

35

(vi) cykloalkenylenovou skupinu obsahující 4 až 9 atomů uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu substituovanou acylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a halogen, nebo

45

(vii) o-fenylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, aminovou skupinu substituovanou acylovou skupinou obsahující 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 4 atomy uhlíku a halogen,

50

55 R_4 znamená skupinu –CX– nebo –CH₂–,

X je kyslík nebo síra, a

n je 0, 1, 2 nebo 3.

5

2. Imidy podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R_4 znamená skupinu $-\text{CO}-$ a R_1 znamená 3,4-diethoxyfenylovou skupinu.

10

3. Imidy podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená 3,4-dimethoxyfenylovou skupinu.

15

4. Imidy podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém R_4 znamená skupinu $-\text{CO}-$ a R_1 znamená fenylovou skupinu substituovanou jedním nebo více substituenty, kde každý substituent je nezávisle na ostatních vybrán ze skupiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboethoxy, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminovou skupinu, acylaminovou skupinu, alkylaminovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 10 atomů uhlíku a halogen.

20

5. Imidy podle nároku 1 obecného vzorce I, pro výrobu léčiva pro snižování hladiny $\text{TNF}\alpha$ u savce.

25

6. Imidy podle nároku 1 obecného vzorce I, pro výrobu léčiva pro inhibování $\text{TNF}\alpha$ -aktivované retrovirové replikace u savce.

7. Imidy podle nároku 2 obecného vzorce I, pro výrobu léčiva pro inhibování $\text{TNF}\alpha$ -aktivované retrovirové replikace u savce.

30

8. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje účinné množství imidu obecného vzorce I podle nároku 1 k inhibici $\text{TNF}\alpha$.

9. Farmaceutický prostředek, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že obsahuje účinné množství sloučeniny imidu obecného vzorce I podle nároku 2 k inhibici $\text{TNF}\alpha$.

35

Konec dokumentu
