

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

299 090

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1998-2025**
(22) Přihlášeno: **24.12.1996**
(30) Právo přednosti: **26.12.1995** US **1995/578738**
(40) Zveřejněno: **12.01.2000**
(**Věstník č. 1/2000**)
(47) Uděleno: **12.03.2008**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **23.04.2008**
(**Věstník č. 17/2008**)
(86) PCT číslo: **PCT/US1996/020616**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1997/023457**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

C07D 209/48 (2006.01)
C07D 209/46 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:
WO 95/01348.

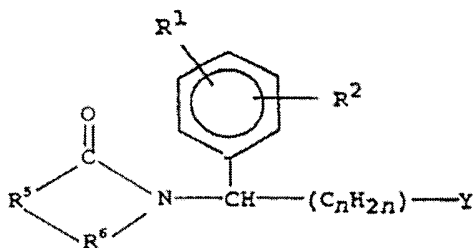
(73) Majitel patentu:
CELGENE CORPORATION, Warren, NJ, US

(72) Původce:
Muller George W., Bridgewater, NJ, US
Shire Mary, North Plainfield, NJ, US

(74) Zástupce:
JUDr. Ing. Milan Hořejš, Národní 32, Praha 1, 11000

(54) Název vynálezu:
**Amidový derivát a farmaceutická kompozice
tento amidový derivát obsahující**

(57) Anotace:
Řešení se týká amidového derivátu obecného vzorce I, ve kterém mají jednotlivé obecné substituenty specifické významy. Tyto sloučeniny inhibují působení fosfodiesteráz. Řešení se rovněž týká farmaceutické kompozice, která uvedený amidový derivát obsahuje jako účinnou látku.



CZ 299090 B6

Amidový derivát a farmaceutická kompozice tento amidový derivát obsahujícíOblast techniky

5

Vynález se týká třídy sloučenin, které inhibují působení fosfodiesteráz, zejména PDE III a PDE IV a tvorbu tumor nekrotizujícího faktoru \tilde{A} , nebo-li TNF α , a nukleárního faktoru κ B nebo-li NF κ B.

10

Dosavadní stav techniky

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

NF κ B je pleiotropní transkripční aktivátor (Lenardo a kol., Cell 1989, 58, 227–29), který se podílí na celé řadě různých chorob a zánětlivých stavů. Předpokládá se, že NF κ B reguluje hladinu cytokinů zahrnujících neomezujícím způsobem TNF α a že je aktivátorem HIV transkripce (Dbaibo a kol., J. Biol. Chem. 1993, 17 762–66; Duh a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. 1989, 86, 5974–78; Bachelerie a kol., Nature 1991, 350, 709–12; Boswas a kol., J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 1993, 6, 778–786; Suzuki a kol., Biochem. and Biophys. Res. Comm. 1993, 193, 277–83; Suzuki a kol., Biochem. and Biophys. Res. Comm. 1992, 189, 1 709–15; Suzuki a kol., Biochem. Mol. Bio. Int. 1993, 31(4), 693–700; Shakhov a kol., 1990, 171, 35–47; a Staal a kol., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1990, 87, 9943–47. Takže inhibice NF κ B vaznosti může regulovat transkripci cytokinového genu (genů) a díky této modulaci a dalším mechanismům je použitelný při inhibici množství chorobných stavů. Hladiny TNF α a NF κ B jsou ovlivněny vzájemnou zpětnou smyčkou.

30

Mnoho buněčných funkcí, které se podílí na zánětlivých podmínkách a chorobách zahrnujících astma, záněty a další stavy, jsou mediovány hladinami adenosin 3',5'-cyklického monofosfátu (cAMP). Viz například Lowe and Cheng, Drugs of the Future, 17(9), 799–807, 1992. Ukázalo se, že zvýšení cAMP v zánětlivých leukocytech inhibuje jejich aktivitu a následně uvolňuje zánětlivé mediátory. Zvýšené hladiny cAMP rovněž způsobují uvolnění hladkého svalu dýchacích cest. Primární celulární mechanismus inaktivace cAMP je zlomem způsobených cAMP rodinou isoenzymů, označovaných jako cyklické nukleotidové fosfodiesterázy (PDE). Doposud bylo objeveno sedm zástupců této skupiny. Uvažuje se například, že inhibice PDE typu IV je zvláště účinná jak pokud jde o inhibici uvolňování zánětlivých mediátorů, tak rovněž při uvolňování hladkého svalu dýchacích cest. Sloučeniny, které inhibují PDE IV tedy specificky inhibují zánět a uvolňují hladký sval dýchacích cest při minimu nežádoucích vedlejších účinků, jakými jsou například vliv na kardiovaskulární systém nebo nežádoucí ovlivňování krevních destiček. Nyní se ukázalo, že inhibice produkce TNF α je důsledkem inhibice PDE IV.

40

Vysoká, nebo-li neregulovaná, produkce TNF α přispívá k celé řadě chorobných stavů. Mezi tyto chorobné stavy lze zařadit endotoxemii a/nebo syndrom toxického šoku (Tracey a kol., Nature 330, 662–664 (1987) a Hinshaw a kol., Circ. Shock 30, 279–292 (1990)); kachexii (Dezube a kol., Lancet, 335 (8 690), 662 (1990)); a syndrom respirační vyčerpanosti dospělých, při kterém byla ve vzorcích odsátých z plic ARDS pacientů zjištěna koncentrace TNFA v přebytku 12 000 pg/ml (Millar a kol., Lancet 2 (8665), 712–714 (1989)). Systematická infuze rekombinantní TNF α má rovněž za následek změny typicky se vyskytující u ARDS (Ferrari–Baliviera a kol., Arch. Surg. 124(12), 1400–1405 (1989)).

50

Rovněž se zdá, že TNF α se podílí na onemocněních kostí souvisejících s resorpcí kostní hmoty, mezi které patří zejména artritida, u níž bylo zjištěno, že pokud jsou aktivovány, budou leukocyty vykazovat kost-resorbující aktivitu a ze získaných dat vyplývá, že TNF α přispívá k této aktivitě (Bertolini a kol., *Nature* 319, 516–518 (1986) a Jonhson a kol., *Endocrinology* 124(13), 1424–1427 (1989)). Prokázalo se, že TNF α stimuluje kostní resorpci a inhibuje tvorbu kosti in vitro a in vivo tím, že stimuluje tvorbu a aktivaci osteoklastů společně s inhibiční funkcí osteoblastů. Ačkoliv se TNF α může podílet na mnoha onemocněních souvisejících s resorpcí kostí včetně artritidy, nejzávažnější vazbou s určitou chorobou je spojení mezi produkcí TNF α nádorovou nebo hostitelskou tkání a zhoubnou hyperkalcemií (*Calci. Tissue Int. (US)* 46 (Suppl.), S3–10 (1990)). U nemoci „štěp versus hostitel“ byly zvýšené hladiny TNF α v séru spojovány s hlavními komplikacemi následujícími po akutních transplantacích allogenické kostní dřeně (Holler a kol., *Bloos*, 75(4), 1 011–1 016 (1990)).

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

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

TNF α je rovněž součástí zánětlivé odezvy, která následuje po reperfúzi (reperfúzní poranění) a je hlavní příčinou poškození tkáně potom, co u pacienta došlo ke ztrátě krve (Vedder a kol., *PNAS* 87, 2643–2646 (1990)). TNF α rovněž mění vlastnosti endotelových buněk a vykazuje různé aktivity pro-koagulantu, například způsobuje zvýšení aktivity pro-koagulantu, tkáňového faktoru a potlačuje anti-koagulační dráhu proteinu C a rovněž snižuje expresi trombomodulinu (Sherry a kol., *J. Cell Biol.* 107, 1 269–1 277 (1988)). TNF α má protizánětlivé účinky, které z něho společně s jeho brzkou produkcí (během počátečního stadia zánětu) činní pravděpodobný mediátor tkáňového poškození v případě několika závažných onemocnění, která zahrnují neomezujícím způsobem infarkt myokardu, mrtvici a šok oběhového systému. Zvláštní důležitost může mít exprese kohezních molekul indukovaná TNF α , například intracelulárních kohezních molekul (ICAM) nebo endotelových leukocytových kohezních molekul (ELAM) na buňkách endotelu (Munro a kol., *Am. J. Path.* 135 (1), 121–132 (1989)).

Kromě toho se nyní ukázalo, že TNF α je účinným aktivátorem replikace retroviru zahrnující aktivaci HIV-1 (Duh a kol., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 86, 5974–5978 (1989); Poll a kol., *Proc. Nat. Acad. Sci.* 87, 782–785 (1990); Monto a kol., *Blood* 79, 2670 (1990); Clouse a kol., *J. Immunol.* 142, 431–438 (1989); Poll a kol., *AIDS Res. Hum. Retrovirus*, 191–197 (1992)). AIDS je důsledkem infekce T lymfocytů virem HIV (virus lidské imunodeficiency). Byly identifikovány alespoň tři typy nebo kmény HIV, tj. HIV-1, HIV-2 a HIV-3. V důsledku HIV infekce je narušena imunita mediovaná T-buňkami a infikovaní jedinci vykazují vážné infekce a/nebo neobvyklé novotvary. HIV vstup do T lymfocytu vyžaduje aktivaci T lymfocytu. Další viry, například HIV-1 a HIV-2, infikují T lymfocyty po aktivaci T buněk a tato exprese virového proteinu a/nebo replikace je mediována nebo udržována díky aktivaci těchto T buněk. Potom, co je aktivovaný T lymfocyt indikován HIV, se musí T lymfocyt i nadále udržovat v aktivním stavu, aby umožnil HIV genovou expresi a/nebo HIV replikaci. Cytokiny, konkrétně TNF α , se podílí na HIV proteinové expresi mediované aktivovanými T-buňkami a/nebo virové replikaci při

udržování aktivity T lymfocytů. Interference s cytokinovou aktivitou tedy tím, že brání významnější cytokinové produkci TNF α u jedinců infikovaných virem HIV nebo ji inhibuje, pomáhá omezovat udržovanou aktivitu T lymfocytů, vyvolanou HIV infekcí.

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

AIDS virová replikace latentního HIV v T buňce a makrofágových liniích může být indukována TNF α (Folks a kol., *PNAS* **86**, 2365–2368 (1989)). Molekulový mechanismus pro virovou indukující aktivitu vyplývá ze schopnosti TNF α aktivovat genový regulační protein (NF κ B), který se nachází v cytoplasmě buněk, který podporuje HIV replikaci navázáním na virové regulační genovou sekvenci (LTR) (Osborn a kol., *PNAS* **86**, 2336–2340 (1989)). Na TNF α v případě kachexie, která se vyskytuje u pacientů trpících AIDS, ukazuje zvýšená hladina TNF α v séru a vysoké hladiny spontánní TNF α produkce v periferních krevních monocitech pacientů (Wright a kol., *J. Immunol.* **141** (1), 99–104 (1988)).

25 TNF α se z podobných důvodů, jako v předcházejících případech podílí i na dalších virových infekcích, například viru cytomegalie (CMV), chřipkovém viru, adenoviru a oparových virech.

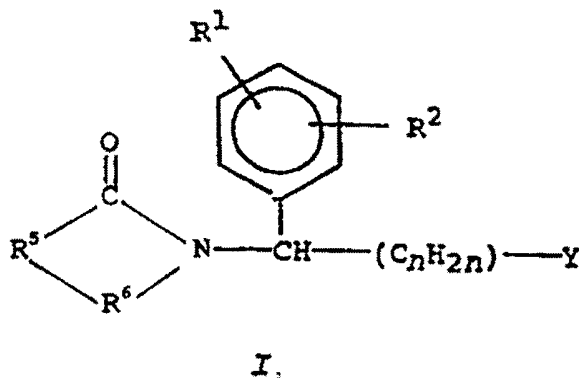
Dá se předpokládat, že suprese účinků TNF α může být přínosem při léčení celé řady chorobných stavů. Pro tyto účely se v minulosti používaly steroidy, například dexamethason a prednisolon, a rovněž polyklonální a monoklonální protilátky (Beutler a kol., *Science* **234**, 470–474 (1985); WO 92/11383). Mezi chorobné stavy, u kterých je žádoucí inhibovat TNF α nebo NF κ B, patří například septický šok, sepse, endotoxický šok, hemodynamický šok a septický syndrom, postischemické reperfuční poranění, malárie, mykobakteriální infekce, meningitida, psoriáza, městnavé poranění srdce, vazivová onemocnění způsobená oslabením autoimunitního systému, infekce vyskytující se v souvislosti s AIDS, kloubní revmatismus, revmatická spondylitida, osteoartritida a další artritické stavy, Crohnova nemoc, vředovitá kolitida, skleróza multiplex, systémový lupus erythematoses, ENL u lepry, poškození z ozáření a hyperoximová alveolární poškození.

40

Podstata vynálezu

Vynález poskytuje sloučeniny, které inhibují působení fosfodiesteráz.

- 5 Předmětem vynálezu je amidový derivát obecného vzorce I



ve kterém

- 10 jeden z R^1 a R^2 znamená R^3-X- a druhý znamená atom vodíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboalkoxyskupinu, ve které je alkoxylový zbytek alkoxylovým zbytkem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenoskupinu, nebo R^3-X- ;
- 15 R^3 znamená monocykloalkylovou skupinu, bicykloalkylovou skupinu nebo benzocykloalkylovou skupinu až s 18 atomy uhlíku;
- X znamená vazbu uhlík-uhlík, $-CH_2-$, $-O-$ nebo $-N=$;
- 20 R^5 znamená: (i) o-fenylen, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny tvořené nitroskupinou, kyanoskupinou, halogenoskupinou, trifluoromethylovou skupinou, karboalkoxyskupinou s alkoxyzbytkem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, acetylovou skupinu nebo karbamoylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, acylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoalkylovou skupinu nebo alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; (ii) sousedící dvouvalenční zbytek pyridinu, pyrrolidinu, imidazolu, naftalenu nebo thiofenu, ve kterém jsou dvouvalenční vazby na sousedících kruhových uhlíkových atomech; (iii) sousedící dvouvalenční cykloalkylovou skupinu nebo cykloalkenylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, z nichž každý se nezávisle zvolí z množiny tvořené nitroskupinou, kyanoskupinou, halogenoskupinou, trifluoromethylovou skupinou, karboalkoxyskupinou s alkoxyzbytkem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, acetylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, acetoxyskupinou, karboxyskupinou, hydroxyskupinu, aminoskupinu, alkylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinu; (iv) vinylenovou skupinu disubstituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo (v) ethylenovou skupinu nesubstituovanou, monosubstituovanou nebo disubstituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;
- 40 R^6 znamená $-CO-$, $-CH_2-$ nebo $-CH_2CO-$;

- Y znamená $-\text{COZ}$, $-\text{C}=\text{N}$, $-\text{OR}^8$, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku;
- Z znamená $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{R}^9$ nebo $-\text{OR}^9$;
- 5 R^8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;
- R^9 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu; a
- 10 n znamená 0, 1, 2 nebo 3.

Výhodně je předmětem vynálezu amidový derivát obecného vzorce I, ve kterém

- 15 jeden z R^1 a R^2 znamená $\text{R}^3-\text{O}-$ a druhý znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo $\text{R}^3-\text{O}-$;

- R^3 znamená cyklickou nebo bicyklickou alkylovou skupinu maximálně s 10 atomy uhlíku nebo tetrahydrofuran;

- 20 R^5 znamená o-fenylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, halogenoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu nebo karbamoylovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, aminoskupinu substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- 25

- R^6 znamená $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CH}_2-$;
- 30

- Y znamená $-\text{COZ}$, nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

- Z znamená $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{R}^9$ nebo $-\text{OR}^9$;

- 35 R^9 alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu; a

n má hodnotu 1 nebo 2.

Výhodně je předmětem vynálezu amidový derivát obecného vzorce I, ve kterém

- 40 R^5 znamená o-fenylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, halogenoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboalkoxykupinu, ve které je alkoxyzbytek alkoxyzbytkem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, acetylovou skupinu nebo karbamoylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, amino-skupinu, aminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, acylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoalkylovou skupinu nebo alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;
- 45

- 50 R^1 znamená alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R^3 znamená monocykloalkylovou skupinu s maximálně 10 atomy uhlíku;

- 55 R^6 znamená $-\text{CO}-$;

Y znamená $-\text{COZ}$, nebo $-\text{C}\equiv\text{N}$;

Z znamená $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ nebo $-\text{O}$ (alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku); a

n má hodnotu 0 nebo 1.

Předmětem vynálezu je amidový derivát obecného vzorce I, zvolený ze skupiny tvořené kyselinou

3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionovou, 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionamidem, methyl 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionátem, methyl 3-ftalimido-3-(3-{exo-bicyklo-2-[2.2.1]hept-2-yloxy}-4-methoxyfenyl)propionátem, methyl 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionátem, kyselinou 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-hydroxyfenyl)propionovou, kyselinou 3-ftalimido-3-(3-cyklohexyloxy-4-methoxyfenyl)propionovou, kyselinou 3-ftalimido-3-(3-(bicyklo[3.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)propionovou, kyselinou 3-ftalimido-3-(3-indan-2-yloxy-4-methoxyfenyl)propionovou, kyselinou 3-ftalimido-3-(3-(endobenzbicyklo-[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)propionovou, 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-hydroxyfenyl)propionamidem, 3-ftalimido-3-(3-cyklohexyloxy-4-hydroxyfenyl)propionamidem, 3-ftalimido-3-(3-(endo-bicyklo-[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)propionamidem, 3-ftalimido-3-(3-(bicyklo-[2.2.2]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)propionamidem, 3-ftalimido-3-(3-(bicyklo-[3.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)propionamidem, 3-ftalimido-3-(3-indan-2-yloxy-4-methoxyfenyl)propionamidem a 3-ftalimido-3-(3-(endobenzobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)propionamidem.

Předmětem vynálezu je amidový derivát obecného vzorce I pro použití při inhibici fosfodiesterázy, inhibici $\text{TNF}\alpha$ a při inhibici aktivace $\text{NF}\kappa\text{B}$ u savce.

Předmětem vynálezu je rovněž farmaceutická kompozice obsahující množství amidového derivátu obecného vzorce I účinné po jediné nebo násobné dávce při inhibici fosfodiesterázy.

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

Dávkové režimy se sice musí přizpůsobovat příslušné indikaci, věku, váze a celkovému fyzickému stavu pacienta a žádané odezvě, ale obecně se dávky, které se podle potřeby podávají v jedné dávce nebo v dělených dávkách, budou pohybovat v rozmezí přibližně od 1 do 1000 mg/den. Obecně lze počáteční léčebný režim okopírovat u režimů, o nichž je známo, že při léčení dalších chorobných stavů mediovaných $\text{TNF}\alpha$ sloučeninami podle vynálezu účinně ovlivňují aktivitu $\text{TNF}\alpha$. U léčených jednotlivců se bude pravidelně kontrolovat počet T buněk a poměr T4/T8 a/nebo míra virémie, jako úroveň reverzní transkriptázy nebo virových proteinů a/nebo vývoj problémů spojených s onemocněním mediovaným cytokiny, například kachexií nebo svalovou degenerací. Pokud se při normálním léčebném režimu neobjeví žádné nežádoucí účinky, potom se množství podávaného činidla, které ovlivňuje aktivitu cytokinů zvýší, například o padesát procent za týden.

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

5 Sloučeniny lze rovněž použít při veterinárním ošetření jiných savců než je člověk, u kterých je třeba provést prevenci nebo přímo inhibovat produkci TNF α . Mezi choroby zvířat mediované TNF α , které je třeba terapeuticky nebo profylakticky léčit, lze zařadit výše jmenované chorobné stavy a zejména virové infekce. Jako příklady lze zmínit virus kočičí imunodeficiency, virus koňské infekční anemie, virus kozí artritidy, visna virus a maedi virus a rovněž další lentiviry.

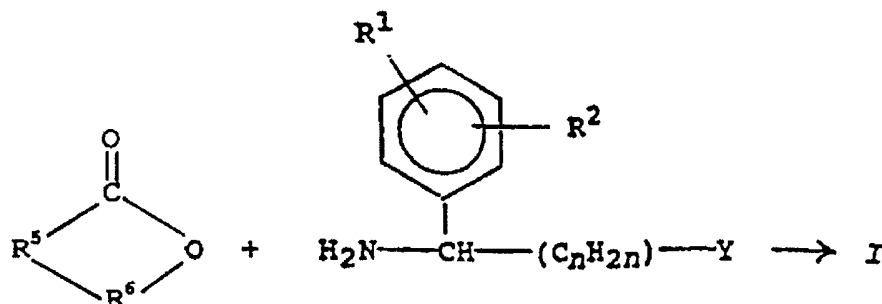
10 Sloučeniny podle vynálezu mají alespoň jeden chirální střed na který je navázána popsaná fenylová skupina, existují tedy ve formě optických izomerů. Do rozsahu vynálezu spadají jak racemáty těchto izomerů, tak samotné jednotlivé izomery a rovněž diastereoizomery, pokud u nich existují alespoň dva chirální středy. Racemáty lze požit jako takové, nebo je lze mechanicky, například chromatograficky pomocí chirálního rozpouštědla, separovat na jednotlivé izomery. Alternativně lze jednotlivé izomery připravit v chirální formě nebo je separovat ze směsi chemickou cestou, tj. vytvořením solí s chirální kyselinou, například s jednotlivými enantiomery kyseliny 10-kafrosulfonové, kyseliny kafrové, kyseliny alfa-bromokafrové, kyseliny methoxyoctové, kyseliny vinné, kyseliny diacetylvinné, kyseliny maleinové, kyseliny pyrrolidon-5-karboxylové apod., následným uvolněním jedné nebo obou rozpouštěných bází a případným zopakovaním postupu tak, aby se získal jeden nebo oba dva v podstatě opticky čisté izomery, tj. ve formě mající optickou čistotu vyšší než 95%.

25 Inhibici produkce TNF α těmito sloučeninami lze běžně zjistit pomocí metod známých v daném oboru. Vyhodnocení těchto testů lze provést pomocí celé řady známých metod.

PBMC od normálních dárců se získají pomocí FicollHypaqueho hustotního odstřeďování. Buňky se kultivují v RPMI obohaceném 10% AB+ sérem, 2mM L-glutaminu, 100 U/ml penicilinu a 100 mg/ml streptomycinu. Účinná sloučenina se rozpustí v DMSO (Sigma Chemical) a další rozředění se provedou v obohaceném RPMI. Konečná koncentrace DMSO v přítomnosti nebo za absence účinné látky v PBMC suspenzích je 0,25 % hmotn. Testovací kandidáti, kteří se testují při polovičních-log naředěních s počátkem při 50 mg/ml, se přidají do PBMC (10⁶ buněk/ml) v 96jamkových plotnách jednu hodinu před přidáním LPS. PBMC (10⁶ buněk/ml) v přítomnosti nebo za absence sloučeniny se stimulují ošetřením 1 mg/ml LPS ze Salmonelly minnesota R595 (List Biological Labs, Campbell, CA). Buňky se následně 18 až 20 hodin inkubují při 37 °C. Izolované supernatanty se okamžitě použijí pro stanovení hladin TNF α nebo se zmrazí na -70 °C (ve zmrazeném stavu se mohou uchovávat maximálně čtyři dny) a v tomto stavu se udržují až do okamžiku, kdy se použijí pro analýzu. Koncentrace TNF α v supernatantu se určí pomocí ELISA sad humánního TNF α (ENDOGEN, Boston, MA) podle pokynů přiložených výrobcem.

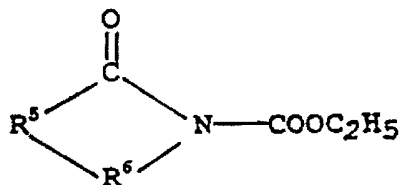
40 Zvláště výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny, ve kterých R⁵ znamená nesubstituovanou nebo substituovanou fenylenovou skupinu, R¹ znamená nižší alkoxykupinu, R³ znamená monocykloalkylovou skupinu maximálně s 10 atomy uhlíku, R⁶ znamená -CO- nebo -CH₂-, Y znamená nižší alkylovou skupinu, -COZ nebo CPN, Z znamená -NH₂, -OH nebo -O(alkylovou skupinu), kde alkylová skupina představuje nižší alkylovou skupinu, a n má hodnotu 0 nebo 1.

Sloučeniny podle vynálezu lze představit pomocí o sobě známých metod. Anhydrid cyklické kyseliny nebo lakton se například nechá zreagovat s vhodnou disubstituovanou fenylovou sloučeninou:



- 5 ve kterých R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , y a n mají výše definované významy. Průběh reakce lze analogicky se způsoby popsanými v popisu patentu UK 1 036 694 ovlivnit ohřátím. Případně lze přidat kyselinu octovou samotnou nebo společně s octanem sodným.

Na místo anhydridu kyseliny nebo laktonu lze použít N-karboethoxyderivát obecného vzorce:



10

U dalšího provedení lze kondenzací dialdehydu s disubstituovanou fenylovou sloučeninou, prováděnou v přítomnosti refluxující kyseliny octové, způsobem, který popsal Griggs a kol., v J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1985, 1 183–1 184, připravit sloučeniny, ve kterých R^6 znamená $-\text{CH}_2-$.

15

Disubstituované fenylové výchozí materiály lze získat kondenzací příslušné substituovaného aldehydu a kyseliny malonové, při které vzniká jako meziprodukt fenylamidin, který se následně dekarboxyluje.

20

Disubstituované aldehydy lze připravit použitím klasických metod, používaných pro přípravu etheru, například uvedením do reakce s vhodným bromidem v přítomnosti uhličitanu draselného. Dostupná literatura uvádí celou řadu cykloalkyloxybenzaldehydů a způsobů jejich přípravy. Viz například Ashton a kol., J. Med. Chem., 1994, 37, 1696–1703; Saccomano a kol., J. Med. Chem., 1994, 34, 291–298; a Cheng a kol., Org. and Chem. Lett., 1995, 5(17), 1969–1972.

25

Reprezentativní výchozí materiály zahrnují 3-cyklopentyloxy-4-methoxybenzaldehyd, 3-cyklopentyloxy-4-ethoxybenzaldehyd, 3-cyklohexyloxy-4-methoxybenzaldehyd, 3-(exobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd, 3-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd, 3-(bicyklo[3.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd, 3-indan-2-yloxy-4-methoxybenzaldehyd a 3-(endo-benzobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehyd.

30

Následující příklady jsou pouze ilustrativního charakteru a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně stanoven přiloženými patentovými nároky.

35

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

5

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

Míchaná suspenze 3-cyklopentyloxy-4-methoxybenzaldehydu (10,0 g, 45,4 mmol) a octanu amonného (7,00 g, 90,8 mmol) v ethanolu (95%, 30 ml) se ohřála pod dusíkem na 45 až 50 °C a přidala do kyseliny malonové (4,72 g, 45,4 mmol). Roztok se vařil 24 hodiny pod zpětným chladičem. Směs se nechala ochladit na pokojovou teplotu a následně se přefiltrovala. Získaná pevná látka se promyla ethanolem, a po sušení na vzduchu a následně ve vakuu (60 °C, < 133,32 Pa) poskytla 7,36 g (58 %) produktu: t.t. 225 až 226 °C; ¹H NMR (D₂O/NaOH/TSP) d 7,05–6,88 (m, 3H), 4,91–4,78 (m, 1H), 4,21–4,14 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 2,59–2,46 (m, 2H), 0,05–1,48 (m, 8H). Píky, odpovídající stopovým příměsem, se objevily při 6,39 a 7,34 ppm. ¹³C NMR (D₂O/NaOD/TSP) d 182,9, 150,7, 149,1, 140,6, 121,6, 116,0, 114,9, 83,9, 58,5, 55,3, 49,8, 34,9, 26,3.

Podobně se z 3-cyklopentyloxy-4-methoxybenzaldehydu, 3-cyklopentyloxy-4-ethoxybenzaldehydu a 3-cyklohexyloxy-4-methoxybenzaldehydu připravila kyselina 3-amino-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionová, kyselina 3-amino-3-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)propionová, resp. kyselina 3-amino-3-(3-cyklohexyloxy-4-methoxyfenyl)propionová.

25 Příklad 2

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

Do míchané směsi kyseliny 3-amino-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionové (2,34 g, 8,40 mmol) a uhličitanu sodného (0,96 g, 9,05 mmol) ve směsi vody (20 ml) a acetonitrilu (20 ml) se pod dusíkem přidal N-karbethoxyftalimid (1,9 g, 8,4 mmol). Po třech hodinách se acetonitril odstranil ve vakuu. Vhodným roztokem chlorovodíku (4 N) se upravila pH hodnota směsi na 1. Do směsi se přidal ether (5 ml) a směs se míchala další hodinu. Výsledná suspenze se přefiltrovala a pevná látka se promyla vodou, sušila nejprve na vzduchu a následně ve vakuu (60 °C, < 133,32 Pa). Tímto způsobem se získalo 2,92 g (85 %) produktu ve formě bílé pevné látky: t.t. 159 až 162 °C; ¹H NMR (DMSC-d₆) d 12,40 (široké s, 1H), 7,96–7,80 (m, 4H), 7,02 (m, 4H), 7,02 (s, 1H), 6,90 (s, 2H), 5,71–5,52 (m, 1H), 4,81–4,65 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,59–3,16 (m, 2H), 2,00–1,44 (m, 8H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) d 171,7, 167,6, 149,1, 146,8, 134,6, 131,2, 131,1, 123,1, 119,4, 113,9, 112,1, 79,5, 55,5, 50,1, 36,1, 32,1, 32,1, 23,5;

40

Elementární analýza	C	H	N
vypočteno pro C ₂₃ H ₂₃ NO ₆ :	67,47;	5,66;	3,42.
Nalezeno:	67,34;	5,59;	3,14.

Podobně se připravila kyselina 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionová, kyselina 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)propionová, kyselina 3-ftalimido-3-(3-cyklohexyloxy-4-methoxyfenyl)propionová, kyselina 3-ftalimido-3-((3-bicyklo[3.2.1]okt-2-yloxy)pentyl)oxy-4-methoxyfenyl}propionová, kyselina 3-ftalimido-3-((3-indan-2-yloxy-4-methoxyfenyl)oxy)propionová a kyselina 3-ftalimido-3-((3-(endo-benzobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)oxy)propionová.

50

Příklad 3

3-*F*talimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionamid

5 Směs kyseliny 3-*f*talimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionové (2,05 g, 5,00 mmol), 1,1'-karbonyl-diimidazolu (0,91 g, 5,5 mmol) a 4-dimethylaminopyridínu (stopové množství) v tetrahydrofuranu (20 ml) se míchala 1,5 hodiny pod dusíkem při teplotě přibližně 25 °C. Do roztoku se přidal hydroxid amonný (1,07 ml, 16,0 mmol, 28 až 30%) a v míchání se pokračovalo 1,5 hodiny. Během této doby se vytvořilo malé množství pevné látky. Ze směsi, která se zahustila na poloviční objem, se vysrážela bílá pevná látka. Směs, která se přefiltrovala, promyla malým množstvím tetrahydrofuranu, se sušila nejprve na vzduchu a následně ve vakuu (60 °C, < 133,32 Pa) poskytla 1,27 g produktu. Získaný produkt se dále purifikoval mžikovou sloupcovou chromatografií (silikagel) eluční soustava 5% methanolu a methylenchlorid) a výsledná bílá pevná látka po vysušení ve vakuu (60 °C, < 133,32 Pa) poskytla 1 g (49 %) produktu: t.t. 165 až 166 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,85–7,61 (m, 4H), 7,16–7,04 (m, 2H), 6,85–6,75 (m, 1H), 5,80 dd, J=5,8, 10,4 Hz, 1H), 5,66 (široké s, 1H) 5,54 (široké s, 1H), 8,42–4,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (dd, J=10,4, 15 Hz, 1H), 3,06 (dd, J=5,8, 15 Hz, 1H), 2,06–1,51 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,8, 168,3, 149,8, 147,7, 133,9, 131,8, 131,3, 123,3, 119,9, 114,6, 111,8, 80,4, 56,0, 51,6, 37,9, 32,7, 24,1;

20

Elementární analýza	C	H	N
Vypočteno na C ₂₃ H ₂₄ N ₂ O ₅ :	67,63;	5,92;	6,86
Nalezeno:	67,25;	5,76;	6,68.

25 Podobně se připravil 3-*f*talimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionamid, 3-*f*talimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)propionamid, 3-*f*talimido-3-(3-cyklohexyloxy-4-methoxyfenyl)propionamid, 3-*f*talimido-3-{3-(endo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionamid, 3-*f*talimido-3-{3-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionamid, 3-*f*talimido-3-{3-(bicyklo[3.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionamid, 3-*f*talimido-3-{3-indan-2-yloxy-4-methoxyfenyl}propionamid a 3-*f*talimido-3-{3-(endobenzobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionamid.

30

Příklad 4

35

Methyl 3-amino-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionát

Do ochlazené (teplota ledové lázně) a míchané směsi kyseliny 3-amino-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionové (3,00 g, 10,7 mmol) v methanolu (20 ml) se pod dusíkem, po kapkách pomocí injekční stříkačky, přidal thionylchlorid (1,8 ml, 2,3 mmol). Výsledný roztok se míchal 1 hodinu při 0 °C, načež se vyjmul z ledové lázně a v míchání se pokračovalo další hodinu při pokojové teplotě. V průběhu této doby se vytvořila bílá pevná sraženina. Po odstranění methanolu se pevná látka suspendovala v hexanu. Získaná směs se přefiltrovala a bílá pevná látka, která se promyla hexanem, vysušila na vzduchu a následně ve vakuu (60 °C, < 133,32 Pa) a poskytla 2,69 g (76 %) produktu ve formě hydrochloridové soli: t.t. 183 až 184 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 8,76 (široké s, 3H), 7,25 (s, 1H), 7,06–6,89 (m, 2H), 4,85–4,75 (m, 1H), 4,58–4,44 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,31–2,86 (m, 2H), 2,06–1,44 (m, 8H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 169,1, 149,3, 146,5, 128,4, 119,5, 113,5, 111,4, 79,0, 55,0, 51,2, 50,3, 38,2, 31,7, 31,6, 23,0;

45

50

Elementární analýza	C	H	N
Vypočteno pro C ₁₆ H ₂₄ ClNO ₄ :	58,27;	7,33;	4,25
Nalezeno:	58,44;	7,34;	4,13.

Obdobně se připravil 3-amino-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionát, methyl 3-amino-3-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)propionát a methyl 3-amino-3-(3-cyklohexyloxy-4-methoxyfenyl)propionát, všechny ve formě hydrochloridu.

5

Příklad 5

Methyl 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionát

- 10 Do míchané směsi hydrochloridu methyl 3-amino-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionátu (0,50 g, 1,52 mmol) a uhličitanu sodného (0,16 g, 1,52 mmol) ve směsi vody (5 ml) a acetonitrilu (5 ml) se pod dusíkem přidal N-karbethoxyftalimid (0,34 g, 1,52 mmol). Roztok se míchal 3 hodiny při pokojové teplotě. Odstraněním acetonitrilu ve vakuu se získala dvouvrstvá směs, která se extrahovala methylenchloridem (3 x 15 ml). Sloučené organické extrakty se vysušíly nad síranem hořečnatým, přefiltrovaly a po zahuštění ve vakuu poskytly 0,77 g surového produktu ve formě oleje. Surový produkt se vyčistil mžikovou sloupcovou chromatografií (silikagel, 35:65, ethylacetát a hexan), výsledná sklovitá pevná látka po vysušení ve vakuu poskytla 0,48 g (75 %) produktu ve formě bílé pevné látky: t.t. 76 až 78 °C; ¹H NMR (CDCl₃) d 7,86–7,60 (m, 4H), 7,19–7,00 (m, 2H), 6,88–6,72 (m, 1H), 5,84–5,67 (m, 1H), 4,85–4,70 (m, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,80–3,69 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 3,34–3,15 (m, 1H), 2,10–1,48 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) d 171,0, 168,0, 149,8, 147,6, 133,9, 131,8, 130,9, 123,2, 120,1, 114,6, 111,7, 80,4, 55,9, 51,8, 50,7, 35,9, 32,7, 24,0;

Elementární analýza	C	H	N
25 Vypočteno pro C ₂₄ H ₂₅ NO ₆ :	68,03;	5,95;	3,31.
Nalezeno:	67,77;	5,97;	3,20.

- Obdobným způsobem se připravil methyl 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionát, methyl 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-ethoxyfenyl)propionát a methyl-3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionát.

30

Příklad 6

- 35 Kyselina 3-amino-3-(3-{exobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy}-4-methoxyfenyl)propionová

- Míchaná suspenze 3-exobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu (6,00 g, 24,4 mmol) a octanu amonného (3,76 g, 48,8 mmol) v ethanolu (95%, 20 ml) se pod dusíkem ohřála na 45 až 50 °C a do takto ohřáté směsi se přidala kyselina malonová (2,53 g, 24,4 mmol). Roztok se vařil 24 hodin pod zpětným chladičem, načež se směs nechala ochladit na pokojovou teplotu a přefiltrovala. Pevná látka, která se promyla ethanolem, vysušila na vzduchu a následně ve vakuu (60 °C, < 133,32 Pa) a poskytla 3,17 g (43 %) produktu: t.t. 225 až 226 °C; ¹H NMR (D₂O/NaOD/TSP) d 7,09–6,90 (m, 3H), 4,41–4,28 (m, 1H), 4,27–4,15 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,64–2,48 (m, 2H), 2,44 (s, 1H), 2,31 (s, 1H), 1,92–1,76 (m, 1H), 1,69–1,38 (m, 4H), 13,0–1,05 (m, 3H).

45

- Obdobným postupem se připravila z 3-(endobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu, 3-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu, 3-(bicyklo[3.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu, 3-indan-2-yloxy-4-methoxybenzaldehydu a 3-(endobenzobicyklo-[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxybenzaldehydu kyselina 3-amino-3-{3-(endo-bicyklo-[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionová, kyselina 3-amino-3-{3-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionová, kyselina 3-amino-3-{3-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionová, kyselina 3-amino-3-{3-(bicyklo[3.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionová, kyselina 3-amino-3-{3-indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propiono-

50

vá, resp. kyselina 3-amino-3-{3-(endobenzobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}-propionová.

5 Příklad 7

Hydrochlorid methyl 3-amino-3-(3-{exobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy}-4-methoxyfenyl)-propionátu

10 Do míchané suspenze kyseliny 3-amino-3-{3-(exobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionové (2,00 g, 6,55 mmol) v methanolu (15 ml), chlazené v ledové lázni, se pod dusíkem, po kapkách pomocí injekční stříkačky, přidal thionylchlorid (1,56 ml, 13,1 mmol). Výsledný roztok se míchal při teplotě 0 °C 30 minut, vyjmul z ledové lázně a v jeho míchání se pokračovalo 2,5 hodiny při pokojové teplotě. Po odstranění methanolu se pevná látka suspendovala v hexanu (15 ml). Směs se přefiltrovala a bílá pevná látka, která se promyla hexanem, vysušila na vzduchu a následně ve vakuu (60 °C, < 133,32 Pa) poskytla 1,97 g (85 %) produktu: t.t. 197,5 až 201,5 °C; ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 7,50 (široké s, 3H), 7,18 (s, 1H), 7,07–6,88 (m, 2H), 4,56–4,42 (m, 1H), 4,30–4,19 (m, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,54 (s, 3H), 3,41–2,85 (m, 3H), 2,37 (s, 1H), 2,27 (s, 1H), 1,92–1,75 (m, 1H), 1,64–1,03 (m, 6H); ¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 169,4, 149,6, 146,4, 128,8, 120,0, 119,9, 113,8, 111,8, 80,1, 79,9, 55,5, 50,7, 40,5, 39,2, 38,6, 34,8, 27,8, 23,7, 23,6.

Obdobným způsobem se připravil methyl 3-amino-3-{3-(endo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionát, methyl 3-amino-3-{3-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}-propionát, methyl 3-amino-3-{3-(bicyklo[3.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionát, methyl 3-amino-3-{3-indan-2-yloxy-4-methoxyfenyl}propionát a methyl 3-amino-3-{3-(endo-benzobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionát.

30 Příklad 8

Použitím postupu z příkladu 3, ve kterém se použila kyselina 3-ftalimido-3-(3-{exo-bicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionová, se získal 3-ftalimido-3-(3-{exobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionamid.

35 Obdobným způsobem se připravil 3-ftalimido-3-{3-(endobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionamid, 3-ftalimido-3-{3-(bicyklo[2.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}-propionamid, 3-ftalimido-3-{3-(bicyklo[3.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionamid, 3-ftalimido-3-{3-indan-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionamid a 3-ftalimido-3-{3-(endo-benzobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionamid.

Příklad 9

45 Methyl 3-ftalimido-3-(3-{exobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionát

50 Do míchaného roztoku hydrochloridu methyl 3-amino-3-(3-{exobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionátu (1 g, 2,81 mmol) a uhličitanu sodného (0,3 g, 2,8 mmol) ve směsi vody (10 ml) a acetonitrilu (10 ml) se pod dusíkem přidal N-karbethoxyftalimid (0,64 g, 2,81 mmol). Roztok se míchal 3 hodiny při pokojové teplotě. Po odstranění acetonitrilu ve vakuu se zbytek extrahoval methylenchloridem (3 x 30 ml). Sloučené organické extrakty se vysušily nad síranem hořečnatým, přefiltrovaly a po zahustění ve vakuu poskytly 1,44 g produktu. Produkt se dále čistil mžikovou sloupcovou chromatografií (silikagel, eluční soustava: 20 % ethylacetátu a methylenchlorid) a poskytl bílou pevnou látku, která po vysušení ve vakuu poskytla 0,23 g

(18 %) produktu: t.t. 47 až 48 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,86–7,61 (m, 4H), 7,14–7,00 (m, 2H), 6,82–6,74 (m, 1H), 5,75 (dd, J=5,9, 10 Hz, 1H), 4,25–4,14 (m, 1H), 3,84–3,69 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,23 (dd, J=5,9, 16,5 Hz, 1H), 2,51–2,41 (m, 1H), 2,34–2,24 (m, 1H), 1,86–1,06 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 171,1, 168,1, 149,7, 147,2, 133,9, 131,8, 130,9, 123,3, 120,1, 120,0, 114,5, 114,4, 111,8, 81,1, 56,0, 51,9, 50,8, 41,1, 41,0, 39,9, 39,8, 35,9, 35,5, 35,3, 28,4, 24,3; HPLC 97%;

Elementární analýza	C	H	N
Vypočteno pro C ₂₆ H ₂₇ NO ₆ :	69,47;	6,05;	3,12
10 Nalezeno:	69,22;	5,91;	2,95.

Obdobně se připravil methyl 3-ftalimido-3-{3-(endobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionát, methyl 3-ftalimido-3-{3-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionát, 3-ftalimido-3-{3-(bicyklo[3.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionát, methyl 3-ftalimido-3-{3-indan-2-yloxy-4-methoxyfenyl}propionát a methyl 3-ftalimido-3-{3-(endobenzobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl}propionát.

Příklad 10

20 1-(3-Cyklopentoxy-4-methoxyfenyl)propylamin

Do roztoku 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu (2,5 M, 4,1 ml, 19,5 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml), chlazeného v ledové lázni, se pod dusíkem přidal pomocí injekční stříkačky hexanový roztok butyllithia (7,2 ml, 18 mmol). Roztok se vyjmul z ledové lázně a při pokojové teplotě se míchal dalších 30 minut. Potom se do roztoku po kapkách přidal roztok 3-cyklopentoxy-4-methoxybenzaldehydu (3,3 g, 15 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml) chlazeného v ledové lázni a směs se míchala dalších 20 minut. Po jejich uplynutí se do roztoku po kapkách přidal etherický roztok ethylmagnesiumbromidu (3 M, 10, ml, 30 mmol). Potom se reakční směs nechala ohřát na pokojovou teplotu a při této teplotě se a následně míchala. Vývoj reakce se monitoroval pomocí HPLC (sloupec Waters Nova-Pak/EC 18, 3,9 x 150 mm, 4 μm, 1 ml/min, 240 nm, 35/65, CH₃CN/0,1% H₃PO₄(aq)). Po třech hodinách byl vyčerpán veškerý výchozí materiál. Reakční směs se pozvolna vlila do nasyceného roztoku chloridu amonného (100 ml). Výsledná směs se extrahovala methylenchloridem (3 x 20 ml) a sloučené extrakty, které se sušily nad síranem hořečnatým, po zahuštění ve vakuu poskytly 5,6 g produktu, který se dále čistil mžikovou sloupcovou chromatografií (silikagel, eluční soustava tvořená 250/10/1, methylenchloridem, methanolem a hydroxidem amonným) a poskytly 2,5 g (67 %) produktu ve formě oleje: ¹H NMR (CDCl₃) δ 6,91–6,77 (m, 3H), 4,85–4,74 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,74 (t, J=6,8 Hz, 1H), 2,02–1,15 (m, 12H), 0,86 (t, J=7,4 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 148,8, 147,5, 138,8, 118,4, 113,3, 111,8, 80,3, 57,4, 56,0, 32,7, 32,4, 10,9.

Příklad 11

45 3-Ftalimido-3-(3-cyklopentoxy-4-methoxyfenyl)propan

Do míchaného roztoku 1-(3-cyklopentoxy-4-methoxyfenyl)propylaminu (1 g, 4 mmol) a uhlíčitanu sodného (0,42 g, 4,0 mmol) ve směsi vody (5 ml) a acetonitrilu (5 ml) se pod dusíkem přidal N-karbethoxyftalimid (0,9 g, 4,0 mmol). Roztok se míchal 2,5 hodiny při pokojové teplotě. Odstranění acetonitrilu ve vakuu vedlo k vytvoření bílé pevné sraženiny. Směs se přefiltrovala a pevná látka, která se promyla vodou, vysušila na vzduchu a následně ve vakuu, poskytla 1,25 g (83 %) produktu: t.t. 100,0 až 102,5 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 7,87–7,61 (m, 4H), 7,21–7,01 (m, 2H), 6,85–6,75 (dd, J=7, 9,3 Hz, 1H), 4,86–4,74 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,66–2,2, (m, 2H), 2,08–1,47 (m, 8H), 0,95 (t, J=7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 168,4, 149,4, 147,5, 133,8, 132,2, 131,9,

123,1, 120,5, 115,0, 111,5, 80,3, 55,6, 55,9, 32,7, 24,4, 11,6; HPLC (sloupec Waters Nova-Pak/EC 18, 3,9 x 150 mm, 4 µm, 1 ml/min, 240 nm, 60/40, CH₃CN/0,1% H₃PO₄(aq)) 12 min, 99%;

5	Elementární analýza	C	H	N
	Vypočteno pro C ₂₃ H ₂₅ NO ₄ :	72,80;	6,64;	3,69.
	Nalezeno:	72,72;	6,69;	3,65.

10 Příklad 12

1-(3-Indanyloxy-4-methoxyfenyl)propylamin

Do roztoku 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu (2,7 ml, 13 mmol) v tetrahydrofuranu (5 ml), chlazeného v ledové lázni, se pod dusíkem přidal pomocí injekční stříkačky hexanový roztok butyllithia (2,5 M, 4,8 ml, 12 mmol). Roztok se vyjmul z ledové lázně a při pokojové teplotě se míchal dalších 25 minut. Do roztoku se potom po kapkách přidal roztok 3-indalyloxy-4-methoxybenzaldehydu (2,68 g, 10,0 mmol) v tetrahydrofuranu (4 ml) chlazeného v ledové lázni a získaná směs se míchala další hodinu. Potom se po kapkách přidal etherický roztok ethylmagnesiumbromidu (3 M, 6,7 ml, 20 mmol). Reakční směs se vařila pod zpětným chladičem a průběh reakce se monitoroval pomocí HPLC (sloupec Waters Nova-Pak/EC 18, 3,9 x 150 mm, 4 µm, 1 ml/min, 240 nm, 40/60, CH₃CN/0,1% H₃PO₄(aq)). Po 48 hodinách byla reakce kompletní a reakční směs se nechala ochladit na pokojovou teplotu. Vychladlá směs se pozvolna vlila do chloridu amonného (80 ml). Výsledná směs se extrahovala methylenchloridem (3 x 15 ml) a sloučené extrakty, které se vysušily nad síranem hořečnatým a zahustily ve vakuu, poskytly po vyčištění mžikovou sloupcovou chromatografií (silikagel, 250/10/1, eluční soustava tvořená methylenchloridem, methanolem a hydroxidem amonným) 0,27 g (9 %) produktu ve formě oranžové pevné látky.

30

Příklad 13

1-Ftalimido-1-(3-indanyloxy-4-methoxyfenyl)propan

Do míchaného roztoku 1-(3-indanyloxy-4-methoxyfenyl)propylaminu (0,25 g, 0,84 mmol) a uhličitanu sodného (0,09 g, 0,84 mmol) ve směsi vody (2 ml) a acetonitrilu (2 ml) se pod dusíkem přidal N-karbethoxyftalimid (0,19 g, 0,84 mmol). Roztok se míchal 4 hodiny při pokojové teplotě. Acetonitril se odstranil ve vakuu a výsledná směs se extrahovala methylenchloridem (2 x 10 ml), vysušila nad síranem hořečnatým a po zahuštění ve vakuu poskytla 0,35 g produktu, který se čistil mžikovou sloupcovou chromatografií (silikagel, eluční soustava: 25/75, ethylacetát a hexan) a poskytl 0,19 g (48 %) produktu ve formě pevné látky: t.t. 62 °C; ¹H NMR (CDCl₃) _ 7,86–7,63 (m, 4H), 7,29–7,04 (m, 6H), 6,87–6,78 (m, 1H), 5,30–5,14 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,52–3,14 (m, 4H), 2,66–2,21 (m, 2H), 0,97 (t, J=7,3 Hz, 3H); ¹³C NMR (CDCl₃) _ 168,4, 149,6, 147,1, 140,7, 140,6, 133,8, 132,2, 131,8, 126,5, 124,6, 123,1, 121,2, 115,3, 111,7, 79,0, 56,5, 55,9, 39,6, 39,6, 24,4, 11,6; HPLC (sloupec Waters Nova-Pak/EC 18, 3,9 x 150 mm, 4 µm, 1 ml/min, 240 nm, 60/40, CH₃CN/0,1% H₃PO₄(aq)) 12 min, 98%;

45	Elementární analýza	C	H	N
	Vypočteno pro C ₂₇ H ₂₅ NO ₄ :	75,86	5,89	3,28.
50	Nalezeno:	75,58	5,90	3,20.

Příklad 14

1-(1-Oxoisoindolin)-1-(3-cyklopentoxy-4-methoxyfenyl)propan

- 5 Míchaný roztok dikarboxaldehydu kyseliny ftalové (0,4 g, 3 mmol) a 1-(3-cyklopentoxy-4-methoxyfenyl)propylaminu (0,75 g, 3,0 mmol) v ledové kyselině octové (9 ml) se 5 minut vařil pod dusíkem a pod zpětným chladičem. Potom se míchaná směs nechala ochladit na pokojovou teplotu a po zahuštění ve vakuu poskytla produkt, který se dále čistil pomocí mžikové sloupcové chromatografie na silikagelu, nejprve se jako eluční soustava použila směs 40/60 ethylacetátu a hexanu a potom směs 15/85 ethylacetátu a methylenchloridu, a poskytl 0,48 g (44 %) produktu
- 10 ve formě žlutého oleje: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7,97–7,76 (m, 1H), 7,61–7,31 (m, 3H), 7,06–6,74 (m, 3H), 5,54–5,39 (m, 1H), 4,87–4,66 (m, 1H), 4,28 (d, $J=17$ Hz, 1H), 4,00 (d, $J=17$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 2,25–1,45 (m, 10H), 0,99 (t, $J=7,3$ Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 168,3, 149,4, 147,5, 141,1, 132,7, 132,2, 130,9, 127,7, 123,5, 122,6, 119,3, 114,9, 111,6, 80,3, 55,9, 55,8, 45,3, 32,6,
- 15 32,5, 24,2, 23,8, 10,9; HPLC (sloupec Waters Nova-Pak/EC 18, 3,9 x 150 mm, 4 μm , 1 ml/min, 240 nm, 50/50, $\text{CH}_3\text{CN}/0,1\%$ H_3PO_4) 8 min, 100%.

Příklad 15

Kyselina 3-(1-oxoisoindolin)-3-(3-cyklopentoxy-4-methoxyfenyl)propionová

- 20 Míchaný roztok dikarboxaldehydu kyseliny ftalové (0,67 g, 5,00 mmol) a kyseliny 3-amino-3-(3-cyklopentoxy-4-methoxyfenyl)propanové (1,40 g, 5,01 mmol) ve 20 ml ledové kyseliny octové se vařila 5 minut pod dusíkem a pod zpětným chladičem. potom se směs nechala za stálého míchání přes noc vychladnout na pokojovou teplotu. Výsledný žlutohnědý roztok se zahustil ve vakuu a pevná látka, která se vytvořila, se suspenzovala v ethylacetátu (25 ml). Získaná suspenze se přefiltrovala a pevná látka po vysušení ve vakuu poskytla 1,52 g (77 %) produktu ve formě bílého prášku: t.t. 161 až 163 °C; $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$) δ 12,33 (široké s, 1H, COOH), 7,75–7,4 (m, 4H, Ar), 7,05–6,8 (m, 3H, Ar), 5,66 (app. t, $J=7,9$ Hz, 1H), 4,75 (m, 1H), 4,51 (d, $J=17,7$ Hz, 1H), 4,11 (d, $J=17,7$ Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 1,95–1,45 (m, 8H); $^{13}\text{C NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6/\text{TMS}$) δ 171,8, 149,1, 146,8, 141,6, 132,1, 131,5, 131,3, 127,8, 123,4, 122,8, 119,2, 114,0, 112,2, 79,4, 55,5, 51,0, 46,3, 36,7, 32,1, 32,0, 23,4.

35	Elementární analýza	C	H	N
	Vypočteno pro $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_5$:	69,86	6,37	3,54.
	Nalezeno:	69,59	6,35	3,44.

40 Příklad 16

Methyl 3-(1-oxoisoindolin)-3-(3-cyklopentoxy-4-methoxyfenyl)propionát

- 45 Do míchané suspenze kyseliny 3-(1-oxoisoindolin)-3-(3-cyklopentoxy-4-methoxyfenyl)propionové (0,758 g, 1,92 mmol) v 10 ml methanolu, chlazené v ledové lázni, se pod dusíkem přidalo 0,3 ml thionylchloridu. Po patnáctiminutovém míchání se směs nechala ohřát na pokojovou teplotu a míchala se přes noc. Zbytek, získaný odpařením rozpouštědla, se rozpustil v methylenchloridu a promyl nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a solankou. Organická vrstva se vysušila nad síranem sodným a zahustila ve vakuu. Zbytek se vyčistil mžikovou chromatografií (silikagel, eluční soustava: 1/9 ethylacetát a methylenchlorid) a poskytl 0,6 g produktu, který se míchal v hexanu. Suspenze po přefiltrování poskytla 0,32 g produktu ve formě bílé pevné látky: t.t. 94,5 až 95,5 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3/TMS) δ 7,85 (d, $J=6,7$ Hz, 1H, Ar), 7,55–7,3 (m, 3H, Ar), 7,0–6,75 (m, 3H), 5,92 (dd, $J=9,1$, 7,0 Hz, 1H), 4,74 (m, 1H), 4,37 (d, $J=16,7$ Hz, 1H), 4,07 (d, $J=16,7$ Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,64 (s, 3H), 3,23 (dd, $J=15,0$, 15 Hz, 1H),

3,10 (dd, J=9,1, 15,0 Hz, 1H), 2,05–1,45 (m, 8H); ¹³C NMR (CDCl₃/TMS) _ 170,9, 149,8, 147,8, 141,3, 132,6, 131,3, 131,0, 127,9, 123,8, 122,7, 119,0, 114,6, 111,8, 80,5, 56,0, 52,0, 51,7, 46,6, 40,0, 32,7, 32,7, 24,0.

5	Elementární analýza	C	H	N
	Vypočteno pro C ₂₄ H ₂₇ NO ₅ :	70,40	6,65	3,42.
	Nalezeno:	70,07	6,63	3,34.

10 Příklad 17

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

Složky (pro 1000 tablet)

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

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

Příklad 18

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

Složky (pro 1000 tablet)

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

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

50

Příklad 19

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

5

Složení (na 1000 tablet)

	aktivní složka	75,0 gramů
	mannitol	230,0 gramů
10	laktóza	150,0 gramů
	mastek	21,0 gramů
	glycerin	12,5 gramů
	kyselina stearová	10,0 gramů
	sacharin	1,5 gramů
15	5% roztok želatiny	podle potřeby

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

20

25 Příklad 20

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

Složení (pro 1000 tablet)

30

	aktivní složka	10,0 gramů
	laktóza	328,5 gramů
	pšeničný škrob	17,5 gramů
	polyethylenglykol 6000	5,0 gramů
35	mastek	25,0 gramů
	Stearát hořečnatý	4,0 gramy
	demineralizovaná voda	podle potřeby

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

45

Příklad 21

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

5

Složení (pro 1000 tablet)

	aktivní složka	100,0 gramů
	mikrokrytalická celulóza	30,0 gramů
10	laurylsulfát sodný	2,0 gramy
	stearát hořečnatý	8,0 gramy

Laurylsulfát sodný se prosil do účinné složky přes síto se šířkou otvorů 0,2 mm. Tyto dvě složky se během deseti minut dokonale promísily. Následně se přes síto e šířkou otvorů 0,9 mm přidala 15 mikrokrytalická celulóza a vše se během 10 minut dokonale promísilo. Nakonec se přes síto s šířkou ok 0,8 mm přidal stearát hořečnatý a po dalším tříminutovém mísení se směs zavedla po 140 mg částech do (podlouhlých) želatinových kapslí velikosti 0.

20 Příklad 22

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

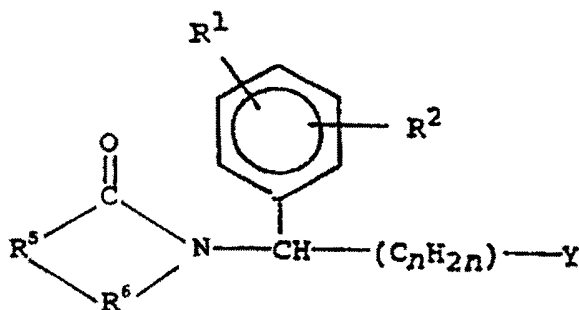
	aktivní složka	5,0 gramů
25	chlorid sodný	22,5 gramů
	fosfátový pufr pH 7,4	300,0 gramy
	demineralizovaná voda	do 2500,0 ml

Aktivní složka se rozpustila v 1000 ml vody a přefiltrovala přes mikrofiltr nebo suspendovala 30 v 1000 ml vody. Přidal se pufrový roztok a vše se doplnilo do 2 500 ml vodou. K přípravě dávkové jednotkové formy se do skleněných ampulí zavedlo 1,0 nebo 2,5 ml získané suspenze (každá obsahovala 2,0 mg, resp. 5,0 mg, aktivní složky).

35

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Amidový derivát obecného vzorce I



I.

5

ve kterém

jeden z R^1 a R^2 znamená R^3-X a druhý znamená atom vodíku, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboalkoxykupinu, ve které je alkoxylový zbytek alkoxylovým zbytkem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, alkoxykupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, halogenoskupinu, nebo R^3-X ;

R^3 znamená monocykloalkylovou skupinu, bicykloalkylovou skupinu nebo benzocykloalkylovou skupinu až s 18 atomy uhlíku;

X znamená vazbu uhlík-uhlík, $-CH_2-$, $-O-$ nebo $-N=$;

R^5 znamená: (i) o-fenylen, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo více substituenty, přičemž každý tento substituent se nezávisle zvolí z množiny tvořené nitroskupinou, kyanoskupinou, halogenoskupinou, trifluoromethylovou skupinou, karboalkoxykupinou s alkoxyzbytkem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, acetylovou skupinu nebo karbamoylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, acetoxyskupinou, karboxyskupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, acylaminoskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoalkylovou skupinou nebo alkoxykupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; (ii) sousedící dvouvalenční zbytek pyridinu, pyrrolidinu, imidazolu, naftalenu nebo thiofenu, ve kterém jsou dvouvalenční vazby na sousedících kruhových uhlíkových atomech; (iii) sousedící dvouvalenční cykloalkylovou skupinu nebo cykloalkenylovou skupinu se 4 až 10 atomy uhlíku nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo více substituenty, z nichž každý se nezávisle zvolí z množiny tvořené nitroskupinou, kyanoskupinou, halogenoskupinou, trifluoromethylovou skupinou, karboalkoxykupinou s alkoxyzbytkem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, acetylovou skupinou, karbamoylovou skupinou, acetoxyskupinou, karboxyskupinou, hydroxyskupinou, aminoskupinou, alkylaminoskupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkoxykupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo fenylovou skupinou; (iv) vinylenovou skupinu disubstituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku; nebo (v) ethylenovou skupinu nesubstituovanou, monosubstituovanou nebo disubstituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

40

R^6 znamená $-CO-$, $-CH_2-$ nebo $-CH_2CO-$;

- Y znamená $-\text{COZ}$, $-\text{C}\equiv\text{N}$, $-\text{OR}^8$, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo arylovou skupinu obsahující 6 až 10 atomů uhlíku;
- Z znamená $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NHR}$, $-\text{R}^9$ nebo $-\text{OR}^9$;
- 5 R^8 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;
- R^9 znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo benzylovou skupinu; a
- 10 n znamená 0, 1, 2 nebo 3.
- 2. Amidový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém**
- jeden z R^1 a R^2 znamená $\text{R}^3-\text{O}-$ a druhý znamená alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkokyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku nebo $\text{R}^3-\text{O}-$;
- 15 R^3 znamená cyklickou nebo bicyklickou alkylovou skupinu maximálně s 10 atomy uhlíku nebo tetrahydrofuran;
- 20 R^5 znamená o-fenylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, halogenoskupinu, trifluoromethylovou skupinu, karbethoxyskupinu, karbomethoxyskupinu, karbopropoxyskupinu, acetylovou skupinu, karbamoylovou skupinu nebo karbamoylovou skupinu substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, acetoxyskupinu, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, aminoskupinu substituovanou alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkokyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;
- 25 R^6 znamená $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CH}_2-$;
- 30 Y znamená $-\text{COZ}$, nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;
- Z znamená $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$, $-\text{NMR}$, $-\text{R}^9$ nebo $-\text{OR}^9$;
- 35 R^9 alkylovou skupinu nebo benzylovou skupinu; a
- n má hodnotu 1 nebo 2.
- 3. Amidový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I, ve kterém**
- 40 R^5 znamená o-fenylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alespoň jedním substituentem nezávisle zvoleným z množiny zahrnující nitroskupinu, kyanoskupinu, halogenoskupinu, trifluormethylovou skupinu, karboalkoxyskupinu, ve kterém je alkoxyzbytek alkoxyzbytkem obsahujícím 1 až 6 atomů uhlíku, acetylovou skupinu nebo karbamoylovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, acetoxyskupinou, karboxyskupinu, hydroxyskupinu, aminoskupinu, aminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, acylaminoskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, aminoalkylovou skupinu nebo alkokyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;
- 45 R^1 znamená alkokyskupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;
- 50 R^3 znamená monocykloalkylovou skupinu s maximálně 10 atomy uhlíku;
- 55 R^6 znamená $-\text{CO}-$;

Y znamená $-\text{COZ}$, nebo $-\text{C}\equiv\text{N}$;

Z znamená $-\text{NH}_2$, $-\text{OH}$ nebo $-\text{O}$ (alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku); a

n má hodnotu 0 nebo 1.

4. Amidový derivát podle nároku 1 obecného vzorce I zvolený ze skupiny tvořené kyselinou 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionovou, 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionamidem, methyl 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionátem, methyl 3-ftalimido-3-(3-{exo-bicyklo-[2.2.1]hept-2-yloxy}-4-methoxyfenyl)propionátem, methyl 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-methoxyfenyl)propionátem, kyselinou 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-hydroxyfenyl)propionovou, kyselinou 3-ftalimido-3-(3-cyklohexyloxy-4-methoxyfenyl)propionovou, kyselinou 3-ftalimido-3-(3-(bicyklo[3.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)propionovou, kyselinou 3-ftalimido-3-(3-indan-2-yloxy-4-methoxyfenyl)propionovou, kyselinou 3-ftalimido-3-(3-(endobenzbicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)propionovou, 3-ftalimido-3-(3-cyklopentyloxy-4-hydroxyfenyl)propionamidem, 3-ftalimido-3-(3-cyklohexyloxy-4-hydroxyfenyl)propionamidem, 3-ftalimido-3-(3-(endo-bicyklo-[2.2.1]hept-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)propionamidem, 3-ftalimido-3-(3-(bicyklo[2.2.2]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)propionamidem, 3-ftalimido-3-(3-(bicyklo-[3.2.1]okt-2-yloxy)-4-methoxyfenyl)propionamidem, 3-ftalimido-3-(3-indan-2-yloxy-4-methoxyfenyl)propionamidem a 3-ftalimido-3-(3-(endobenzobicyklo[2.2.1]hept-2-yloxy-4-methoxyfenyl)propionamidem.

5. Amidový derivát podle nároku 1 pro použití při inhibici fosfodiesterázy u savce.

6. Amidový derivát podle nároku 1 pro použití při inhibici $\text{TNF}\alpha$ u savce.

7. Amidový derivát podle nároku 1 pro použití při inhibici aktivace $\text{NF}\kappa\text{B}$ u savce.

8. Farmaceutická kompozice, **v y z n a ě n á t í m**, že obsahuje množství amidového derivátu podle nároku 1 účinné po jediné nebo násobné dávce při inhibici fosfodiesterázy.

Konec dokumentu
