



УКРАЇНА

(19) UA (11) 60308 (13) C2

(51) 7 C07D401/04; A61K31/445

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

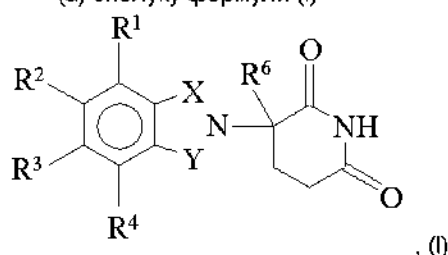
(54) ЗАМІЩЕНІ 2-(2,6-ДІОКСОПІПЕРИДИН-3-ІЛ)ФТАЛІМІДИ ТА 1-ОКСОІЗОІНДОЛІНИ, ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТА СПОСІБ ЗНИЖЕННЯ РІВНЯ ФПН-А

1

2

(21) 99010371
 (22) 24 07 1997
 (24) 15 10 2003
 (86) PCT/US97/13375, 24 07 1997
 (31) 08/690,258
 (32) 24 07 1996
 (33) US
 (31) 08/701,494
 (32) 22 08 1996
 (33) US
 (31) 60/048,278
 (32) 30 05 1997
 (33) US
 (46) 15 10 2003, Бюл. № 10, 2003 р.
 (72) Мюллер Джордж В., US, Стірлінг Девід І., US,
 Чен Роджер Шен-Чу, US
 (73) СЕЛДЖІН КОРПОРЕЙШН, US
 (56) US 5463063 A, 31 10 1995
 EP 0688771 A, 27 12 1995
 WO 92 14455 A, 03 09 1992
 WO 94 20085 A, 15 09 1994
 (57) 2,6-діоксопіперидин, який вибрано з групи, що
 включає

(а) сполуку формули (I)



де
 один з X чи Y — C=O, а інший X чи Y — CO або
 CH₂.

(i) кожний з R¹, R², R³ та R⁴, незалежно один від
 одного, — галоген, алкіл з 1—4 атомами карбону,
 або алкоксил з 1—4 атомами карбону або (ii) один
 з R¹, R², R³ та R⁴ — -NHR⁵, а інші R¹, R², R³ та R⁴
 — гідроген,

R⁵ — гідроген чи алкіл з 1—8 атомами карбону,
 R⁶ — гідроген, алкіл з 1—4 атомами карбону,
 бензил чи галоген,

за умови, що R⁶ не є гідрогеном, якщо X чи Y —
 C=O, а

(i) кожний з R¹, R², R³ та R⁴ — флуор, або

(ii) один з R¹, R², R³ та R⁴ — аміногрупа, та
 (b) солі приєднання кислот для сполук, що містять
 здатний до протонування атом нітрогену

2 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що
 кожний з R¹, R², R³ та R⁴, незалежно один від
 одного, — галоген, алкіл з 1—4 атомами карбону
 або алкоксил з 1—4 атомами карбону, а R⁶ —
 метил, етил чи пропіл

3 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що
 один з R¹, R², R³ та R⁴ — -NH₂, а інші R¹, R², R³ та
 R⁴ — гідроген, а R⁶ — метил, етил, пропіл чи
 бензил

4 Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що її
 вибрано з групи, що складається з 1-оксо-2-(2,6-
 діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндоліну, 1-оксо-2-
 (2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-аміноізоіндоліну, 1-
 оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-6-
 аміноізоіндоліну, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-
 іл)-7-аміноізоіндоліну, 1-оксо-2-(2,6-
 діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-
 тетрафлуорізоіндоліну, 1-оксо-2-(2,6-
 діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрахлорізоіндоліну,
 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-
 тетраметилізоіндоліну та 1-оксо-2-(2,6-
 діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-
 тетраметоксиізоіндоліну, 3-(1-оксо-4-
 аміноізоіндолін)-3-метилпіперидин-2,6-діону, 3-(1-
 оксо-4-аміноізоіндолін)-3-етилпіперидин-2,6-діону,
 3-(1-оксо-4-аміноізоіндолін)-3-пропілпіперидин-2,6-
 діону та 3-(3-амінофталімід)-3-метилпіперидин-
 2,6-діону

5 Спосіб зниження небажаного рівня ФПН-α у
 ссавця, який відрізняється тим, що ссавцю
 надають для вживання ефективну кількість
 сполуки згідно з п. 1

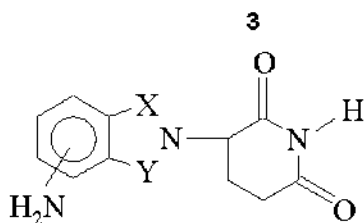
6 Фармацевтична композиція, яка відрізняється
 тим, що містить ефективну кількість сполуки згідно
 з п. 1, яка достатня при її застосуванні одною чи
 кількома дозами для зниження рівня ФПН-α у
 ссавця, а також носій

7 Спосіб зниження небажаного рівня ФПН-α у
 ссавця, який відрізняється тим, що ссавцю
 надають для вживання ефективну кількість
 сполуки формули

(13) C2

(11) 60308

(19) UA



де один з X чи Y — C=O, а інший X чи Y — CO або CH₂

60308

4

8 Спосіб за п 7, який відрізняється тим, що вказаною сполукою є 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-аміноізоіндолін, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-6-аміноізоіндолін, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-7-аміноізоіндолін, 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-аміноізоіндолін або 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін

Згідно з винаходом запропоновано заміщені 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-фталіміди та 2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-1-оксоізоіндолини, спосіб зменшення їх вживанням рівня фактора α пухлинного некрозу та фармацевтичним композиціям таких похідних

Фактор α пухлинного некрозу ФПН α є цитокином, що вивільняється спочатку моноядерними фагоцитами у відповідь на ряд імуностимуляторів. При застосуванні до тварин та людини він викликає запалення, лихоманку, дію на серцевосудинну систему, геморагію, коагуляцію та гостру фазу реакцій, подібних до тих, які спостерігають при гострих інфекціях та шоківих станах. Надлишкову або нерегульовану виробку ФПН залучено до ряду хворобливих станів, що включають ендотоксемию та/або синдром токсичного шоку {Tracey et al, Nature, 330 662-664 (1987) та Hinshaw et al, Circ Shock, 30 279-192 (1990)}, кахексії {Dezube et al, Lancet, 335(8690) 662 (1990)} та синдрому респіраторного дистресу дорослих, при якому в легеневих аспіратах хворих на СРДД виявили надлишок концентрації ФПН α 12000 пг/мл {Millar et al, Lancet, 2(8665) 712-714 (1989)}. Систематична інфузія рекомбінантного ФПН α також призводить до змін, що звичайно спостерігають при СРДД {Ferrai-Baliviera et al, Arch Surg, 124(12) 1400-1405 (1989)}.

Виявлено, що ФПН α залучено при хворобах кісткової ресорбції, включаючи артрити. Лейкоцити при активації здійснюють кісткову ресорбцію, активність якої за новими даними підтримує ФПН α {Bertolini et al, Nature, 319 516-518 (1986) та Johnson et al, Endocrinology, 124(3) 1424-1427 (1989)}. Було також показано, що ФПН α стимулює кісткову ресорбцію та інгібує утворення кісток in vitro та in vivo стимуляцією утворення остеокластів та скомбінованою з інгібуванням активацією функції остеобластів. Хоча ФПН α може бути залучений у багато захворювань кісткової ресорбції, включаючи артрити, найсильніше виражений зв'язок з захворюванням, яке пов'язане з виробкою ФПН α тканиною пухлини чи хазяїна та асоційованною зі злоякісною гіперкальцімією {Calc Tissue Int (US) 46(Suppl) S3-10 (1990)}. При реакції хазяїна на трансплантацію зростає рівень сироваточного ФПН α пов'язують з головним ускладненням, що супроводжує гострі апогенічні трансплатати кісткового мозку {Holler et al, Blood, 75(4) 1011-1016 (1990)}.

Церебральна малярія є летальним гіпергострим неврологічним синдромом,

пов'язаним з високим рівнем у крові ФПН α та найсуворішим ускладненням у хворих на малярію. Рівень сироваточного ФПН α прямо корелює з суворістю хвороби та прогнозом для пацієнта при гострому нападі малярії {Grau et al, N Engl J Med, 320(24) 1586-1591 (1989)}.

Відомо, що індукований макрофагами ангіогенезис ФПН α опосередковано ФПН α {Leibovich et al, Nature, 329 630-632 (1987)} показали, що ФПН α in vivo індукує утворення капілярних кров'яних судин в роговиці пацюків та розвинення хоріоалантоїдних мембран курчат у дуже малих дозах і підтримали висновок, що ФПН α є кандидатом для індукування ангіогенезису при запаленнях, заживленні поранень та зростанні пухлин. Виробку ФПН α також пов'язують з раковими станами, особливо індукованими пухлинами {Ching et al, Brit J Cancer, 72 339-343 (1995) та Koch, Progress in Medicinal Chemistry, 22 166-242 (1985)}.

ФПН α також грає роль при хронічних запальних захворюваннях легенів. Попадання часток діоксиду силіцію призводить до силікозу, захворювання прогресуючої респіраторною наставкою, обумовленою фіброзною реакцією. Антитіла до ФПН α повністю блокують індукований діоксидом силіцію фіброз легенів у мишей {Pignet et al, Nature, 344 245-270 (1990)}. Високий рівень виробки ФПН α (у сироватці та ізольованих макрофагах) було продемонстровано на тваринних моделях фіброзу, індукованого силікозом та асбестозом {Bissonnette et al, Inflammation, 13(3) 329-339 (1989)}. Також виявили, що альвеолярні макрофаги пацієнтів з легеневим саркоїдозом спонтанно вивільняють велику кількість ФПН α у порівнянні з макрофагами від нормальних донорів {Baughman et al, J Lab Clin Med, 115(1) 36-42 (1990)}.

ФПН α також залучений в запальну реакцію, що супроводжує реперфузію, яку називають проникаючим пораненням і є головною причиною пошкодження тканини після втрати крові {Vedder et al, PNAS, 87 2643-2646 (1990)}. ФПН α також змінює властивості ендотеліальних клітин і має таку прокоагулятивну активність, як стимулювання підвищення у тканині фактора про-коагулятивної активності та пригнічення метаболізму антикоагулятивного протеїна C, а також зниження експресії тромбомодуліну {Cherry et al, J Cell Biol, 107 1269-1277 (1988)}. ФПН α має про-запальну активність, що разом з його ранньою виробкою (на початковій стадії запалення) робить його

можливим медіатором тканинних поранень у кількох значних розладах, що включають без обмеження інфаркт міокарду, напад та циркуляторний шок. Особливо важливою може бути індукована ФПН α експресія адгезійних молекул, як-то молекула міжклітинної адгезії (ММКА) або молекула адгезії ендотеліальних лейкоцитів (МАЕЛ) до ендотеліальних клітин {Munro et al., *Am J Pathol*, 135(1) 121-132 (1989)}.

Було показано, що блокада ФПН α моноклональними антитілами ФПН α корисна при ревматоїдних артритах {Elliot et al., *Int J Rheumatol*, 17(2) 141-145 (1995)} та хворобі Крона {Muller-Lissner et al., *Gastroenterology*, 109(1) 129-135 (1995)}.

Крім того, зараз відомо, що ФПН є могутнім активатором ретровірусної реплікації, включаючи активацію ВІЛ-1 {Duh et al., *Proc Natl Acad Sci*, 86 5874-5878 (1989)}, 4. Poll et al., *Proc Natl Acad Sci*, 87 782-785 (1990)}, {Monto et al., *Blood*, 79 2670 (1990)}, {Clouse et al., *J Immunol*, 142 431-438 (1989)}, {Poll et al., *AIDS Res Hum Retrovirus*, 191-197 (1992)}. СНІД є результатом зараження Т-лімфоцитів вірусом імунodefіциту людини (ВІЛ). Ідентифіковано щонайменше три штами ВІЛ - ВІЛ-1, ВІЛ-2 та ВІЛ-3. Внаслідок зараження ВІЛ опосередкований Т-клітинами імунітет знижується і інфіковані особи набувають суворої інфекції та/або незвичайних новоутворень. Вхід ВІЛ у Т-лімфоцити потребує їх активації. Інші такі віруси, як ВІЛ-1, ВІЛ-2 заражають Т-лімфоцити після активації Т-клітин і експресія білку та/або реплікація таких вірусів опосередкована чи підтримується такою активацією Т-клітин. Якщо активовані Т-лімфоцити заражені ВІЛ, вони повинні залишатися в активованому стані для надання можливості експресії гену ВІЛ та/або ВІЛ-реплікації. Цитокіни, зокрема, ФПН α , залучено в активовану Т-клітинами опосередковану ВІЛ експресію білку та/або реплікацію вірусу, через підтримання активації Т-лімфоцитів. Тому таким впливом на активність цитокінів, як попередженням чи інгібуванням виробки цитокінів, особливо ФПН α , у заражених ВІЛ осіб допомагає обмежити підтримку Т-лімфоцитів, викликану ВІЛ-інфекцією.

Моноцити, макрофаги та споріднені клітини, як-то гіаляни та клітини Курфера, також залучено в підтримку ВІЛ-інфекції. Ці клітини, як і Т-клітини, є цільовими для реплікації вірусу, рівень якої залежить від активаційного стану клітин {Rosenberg et al., *The Immunopathogenesis of HIV Infection*, *Advances in Immunology*, 57 (1989)}. Показано, що такі цитокіни, як ФПН α , активують ВІЛ-реплікацію в моноцитах та/або макрофагах {Poli et al., *Proc Natl Acad Sci*, 87 782-784 (1990)}, тому попередження чи інгібування виробки цитокінів або активації сприяє обмеженню впливу ВІЛ на Т-клітини. В додаткових дослідженнях ФПН α ідентифіковано як загальний фактор в активації ВІЛ *in vitro* та запропоновано ясний механізм впливу через ядерний регуляторний білок, знайдений в цитоплазмі клітин {Osborn et al., *PNAS*, 86 2336-2340}. Це підтримує думку, що зменшення синтезу ФПН α може мати антивірусний вплив на ВІЛ-інфекцію зменшенням

транскрипції і таким чином виробки вірусу.

СНІД-вірусну реплікацію латентного віч у лініях Т-клітин та макрофагів можна індукувати ФПН α {Folks et al., *PNAS*, 86 2365-2368 (1989)}. Молекулярний механізм індукованої вірусом активації підтримується здатністю ФПН α активувати знайдений в цитоплазмі клітин ген-регуляторний білок (NFkB), що промотує ВІЛ-реплікацію через зв'язування з вірусною регуляторною генною послідовністю (LTR) {Osborn et al., *PNAS*, 86 2336-2340 (1989)}. ФПН α при асоційований з СНІД. Наприклад, показано підвищенням сироваточного ФПН α та високим рівнем виробки ФПН α в моноцитах периферійної крові пацієнтів {Wright et al., *J Immunol*, 141(1) 99-104 (1988)}. ФПН α в різних ролях залучено при інших різних вірусних інфекціях, як-то цитомегалії (ВЦМ), грипу, аденовірусів та групи герпес, у тих способи, що тут показані.

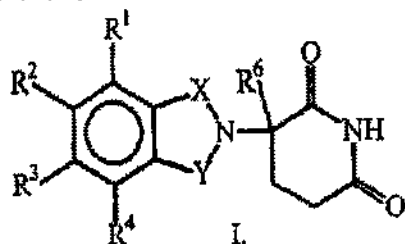
Ядерний фактор kB (NFkB) є плейотропним активатором транскрипції {Lenardo et al., *Cell*, 58 277-83 (1989)}. NFkB залучено як активатор транскрипції у ряді захворювань та запальних станів, ймовірно він регулює рівень цитокінів, включаючи, але не лімітуючи ФПН α , а також є активатором ВІЛ-транскрипції {Dbaibo et al., *J Biol Chem*, 107 17762-66 (1989)}, {Duh et al., *Proc Natl Acad Sci*, 86 5974-5978 (1989)}, {Bachelier et al., *Nature*, 350 709-12 (1991)}, {Boswas et al., *J Acquired Immune Deficiency Syndrom*, 6 778-786 (1993)}, {Suzuki et al., *Biochem And Biophys Res Comm*, 189 1709-15 (1992)}, {Suzuki et al., *Biochem And Biophys Res Comm*, 193 277-83 (1993)}, {Suzuki et al., *Biochem Mol Bios Int*, 31(4) 693-700 (1993)}, {Shakhov et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 171 35-47 (1990)}, {Staal et al., *Proc Natl Acad Sci USA*, 87 9943-47 (1990)}. Тому інгібування NFkB-зв'язування може регулювати транскрипцію генів цитокінів, а через цю модуляцію та інші механізми бути корисним при інгібуванні множинності хворобливих станів. Описані тут сполуки можуть інгібувати дію NFkB в ядрах, а тому бути корисними при лікуванні різних захворювань, що включають, без обмеження, ревматоїдні артрити та спондиліти, остеоартрити, інші артритні стани, септичний та ендотоксичний шок, сепсис, відторгнення пересаджених тканин, атрофію, хворобу Крона, виразкові коліти, розсіяний склероз, системний еритроматозний вовчак, ENL при проказі, ВІЛ, СНІД та супроводжуючі СНІД інфекції. На рівні ФПН α та NFkB впливає взаємний зворотний зв'язок. Як вище зауважено, сполуки згідно з винаходом впливають на рівні як ФПН α так і NFkB.

Багато клітинних функцій опосередковано рівнями 3',5'-циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ). Такі клітинні функції можуть сприяти запальним станам та хворобам, включаючи астму, запалення та інші стани {Lowe and Cheng, *Drugs of the Future*, 17(9) 799-807 (1992)}. Було показано, що підвищення цАМФ у запальних лейкоцитах інгібує їх активацію та наступне вивільнення медіаторів запалення, включаючи ФПН α та NFkB. Зростання рівнів цАМФ також приходить релаксації гладеньких м'язів дихальних шляхів.

Зменшення рівнів ФПН α та/або зростання цАМФ тому складають сприятливу терапевтичну стратегію при лікуванні багатьох запальних, інфекційних, імунних та злослих захворювань, що включають без обмеження септичний, гемодинамічний та ендотоксичний шок, сепсис, септичний синдром, постишемічні реперфузійні поранення, малярію, мікобактеріальні інфекції, менінгіти, псоріаз, застійну серцеву недостатність, фібротичні захворювання, кахексію, відторгнення пересаженої тканини, онкогенні чи ракові стани, астму, аутоімунні хвороби, супроводжуючі СНІД інфекції, ревматоїдні артрити та спондиліти, остеоартрити, інші артритні стани, хворобу Крона, виразкові коліти, розсіяний склероз, системний еритроматозний вовчак, ENL при проказі, радіаційні пошкодження, онкогенні стани та гіпероксичні альвеолярні пошкодження. Первинні зусилля спрямовані на пригнічення дії ФПН α , полягають у застосуванні таких стероїдів, як дексаметазон та преднізолон, з наступним використанням полі- та моноклональних антитіл [Beutler et al., Science, 234 470-474 (1985), WO 92/11383].

Винахід базується на відкритті того, що деякі класи неоліпептидних сполук, що тут описано повніше, знижують рівні ФПН α .

Зокрема, згідно з винаходом (i) запропоновано сполуку формули



в якій

один з X чи Y - C=O, а інший X чи Y - CO або CH₂.

(i) кожний з R¹, R², R³ та R⁴ незалежно один від одного - галоген, алкіл з 1-4 атомами карбону, або алкоксил з 1-4 атомами карбону, або (ii) один з R¹, R², R³ та R⁴ - -NHR⁵, а інші R¹, R², R³ або R⁴ - гідроген.

R⁵ - гідроген чи алкіл з 1-8 атомами карбону.

R⁶ - гідроген, алкіл з 1-4 атомами карбону, бензил чи галоген, за умови, що R⁶ не є гідрогеном, якщо X чи Y - C=O, а (i) кожний з R¹, R², R³ та R⁴ - флуор, або (ii) один з R¹, R², R³ чи R⁴ - аміногрупа, та

(b) солі приєднання кислот для сполук, що містять здатний до протонування атом нітрогену.

Переважаюча група сполук формули I включає сполуки, в яких кожний з R¹, R², R³ та R⁴ незалежно один від одного - галоген, алкіл з 1-4 атомами карбону, або алкоксил з 1-4 атомами карбону, а R⁶ - гідроген, метил, етил чи пропіл. Друга переважана група сполук формули I включає сполуки, в яких один з R¹, R², R³ та R⁴ - -NH₂, а інші R¹, R², R³ або R⁴ - гідроген, а R⁶ - гідроген, метил, етил чи пропіл.

Якщо не позначено інше, термін алкіл означає одновалентний насичений розгалужений чи

лінійний вуглеводневий ланцюг з 1-8 атомами карбону. Представниками є метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, н-бутіл та т-бутіл. Термін алкоксил означає приєднаний до залишка молекули через етерний атом оксигену алкіл. Представниками є метоксил, етоксил, пропоксил, ізопропоксил, буюксил, ізобуюксил, н-буюксил та т-буюксил. Переважаючими R¹, R², R³ та R⁴ є флуор, хлор, метил чи метоксил.

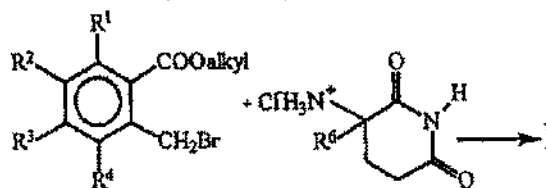
Сполуки формули I використовують під наглядом кваліфікованих фахівців для інгбування небажаної дії ФПН α . Їх можна застосовувати перорально, ректально або парентерально, поодиночі або у сполученні з іншими терапевтично засобами, що включають антибіотики, стероїди тощо, до ссавців при необхідності їх лікування.

Сполуки згідно з винаходом можна також використовувати за місцем при лікуванні чи профілактиці таких місцевих хвороб, опосередкованих або посилених надлишковою виробкою ФПН α , як вірусні інфекції, як-то ті, що викликають герпес, вірусні кон'юнктивіти, псоріаз або атопічні дерматити тощо.

Сполуки можна також використовувати у ветеринарії для лікування тварин, що потребують попередження чи інгбування виробки ФПН α , при позначених вище хворобах, а особливо, вірусних інфекціях. Приклади включають вірус імунодефіциту котятих, вірус інфекційної анемії коней, вірус козиного артрити, visna-вірус, maedi-вірус, а також інші лентівіруси.

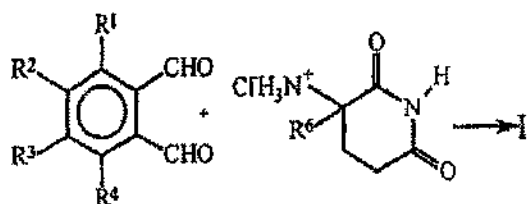
Сполуки, в яких один з R¹, R², R³ та R⁴ - -NH₂, а інші R¹, R², R³ або R⁴, а також R⁵ та R⁶ - гідроген, як наприклад, 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксопіридин-3-іл)-4-аміноізоіндолін та 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксопіридин-3-іл)-5-аміноізоіндолін відомі - див. [Jonsson, Acea Pharma Succica, 9 521-542 (1972)].

Сполуки можна виготовити відомими загальними способами, наприклад, реакцією 2,6-діоксопіридин-3-амонійхлориду з естером нижчого алкілу та 2-бромметилбензойної кислоти в присутності такого акцептора кислоти, як диметиламінопіридин чи тріетиламін.

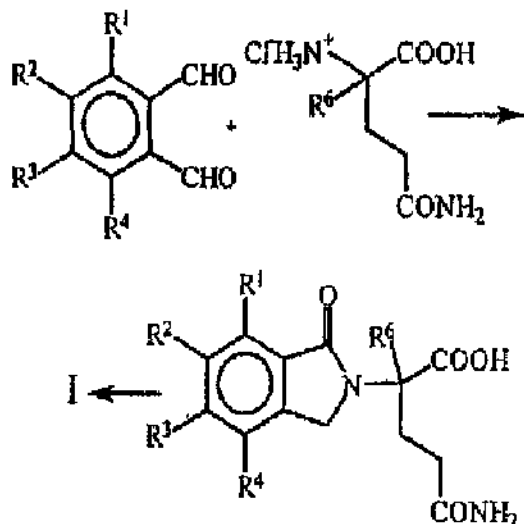


Заміщені проміжні бензоати відомі або їх можна отримати звичайними способами, наприклад, бромуванням естеру нижчого алкілу та ортотолуїнової кислоти N-бромсукцинімідом під впливом світла з утворенням 2-бромметилбензоату нижчого алкілу.

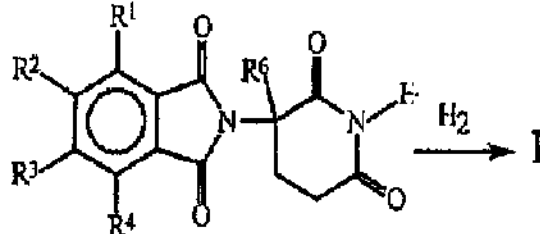
Інакше, діальдегід реагує з 2,6-діоксопіридин-3-амонійхлоридом.



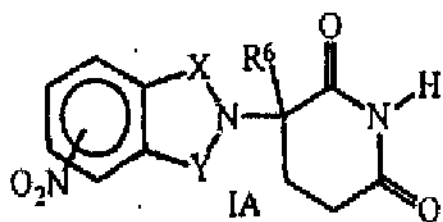
Згідно з наступним способом діальдегід реагує з глутаміном і утворену 2-(1-оксоіндолін-2-іл)глутарову кислоту далі циклізують з утворенням 1-оксо-2-(2,6-діоксопiperидин-3-іл)-ізоіндоліну формули I



наприкінці, прийнятне заміщений проміжний фталімід селективно відновлюють



Аміносполуки можна одержати каталітичним відновленням відповідних нітросполук



Нітроінтермедіати формули IA відомі або їх можна одержати звичайним способом, наприклад, реакцією нітрофталевого ангідриду з гідрохлоридом α -аміноглутариміду (інша назва 2,6-діоксопiperидин-3-амонійхлорид) у присутності ацетату натрію та льодяної оцтової кислоти для отримання інтермедіату формули IA, в якій обидва X та Y - C=O

Другим шляхом естер нижчого алкілу та ортофталінової кислоти бромують N-бромсукцинімідом під впливом світла з утворенням 2-(бромметил)нітробензоату нижчого

алкілу, який далі реагує з 2,6-діоксопiperидин-3-амонійхлоридом, наприклад, у диметилформаміді, у присутності тріетиламіну з одержанням інтермедіату формули II, в якому один з X та Y - C=O, а другий CH₂.

З іншого боку, якщо один з R¹, R², R³ та R⁴ — протектована аміногрупа, цю групу можна відщепити, отримавши відповідну сполуку, в якій один з R¹, R², R³ та R⁴ - аміногрупа. Протектуюча група означає групу, яка взагалі в кінцеву терапевтичну сполуку не входить, але яку вводять на деяких стадіях синтезу, щоб захистити групи, які в іншому випадку могли б змінити в процесі хімічної обробки. Ці групи на останній стадії синтезу видаляють, а сполуки, що їх несуть важливі перш за все як хімічні інтермедіати (хоч деякі похідні можуть виявляти біоактивність). Точна структура протектуючої групи, відповідно, не є критичною. Ряд реакцій утворення та видалення протектуючих груп описано в "Protective Group in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York (1973), Th W Greene, "Protective Group in Organic Synthesis", Wiley (1981), "The Peptides", Vol I, Shroder and Lubke, Academic Press, London and New York (1965), "Methoden der Organischen Chemie", Houben-Weyl, 4th Ed, Vol 15/1, Georg Ehieme Verlag, Stuttgart (1974), які наведено як посилання. Аміногрупи можна протектувати як амідні, використовуючи ацильні групи, що здатні до селективного видалення в м'яких умовах, особливо, бензилоксикарбонільну, формільну чи нижчу алканойльну, яка розгалужена в 1- чи α -положенні по відношенню до карбонільної групи, найкраще, таку γ -алкільну, як півалоїльну, нижчу алканойльну, яка заміщена в α -положенні по відношенню до карбонільної групи, наприклад, трифлуорацетильну.

Сполуки згідно з винаходом мають хіральні центри і можуть бути оптичними ізомерами. Рацемати та індивідуальні ізомери, а також діастереомери, коли хіральних центрів два, входять в рамки винаходу. Рацемати можна використовувати як такі або розділяти на окремі ізомери шляхом хроматографії на хіальному абсорбенті. Інакше окремі ізомери можна виготовити в хіральній формі або хімічно відокремити з суміші утворенням солі з хіальною кислотою, як-то окремі енантіомери 10-камфосульфонової кислоти, камфорої кислоти, α -бромкамфорої кислоти, метоксіоцтової кислоти, винної кислоти, діацетилвинної кислоти, яблучної кислоти, піролідон-5-карбонової кислоти тощо, а потім вивільнити одну чи обидві з розщеплених основ, як варіант, повторенням процесу, щоб отримати одну чи обидві речовини вільними від іншої, тобто з оптичною чистотою >95%.

Згідно з винаходом також запропоновано фізіологічне прийнятні солі з нетоксичними кислотами сполук формули I. Такі солі включають, без обмеження, похідні від таких органічних та неорганічних кислот, як гідрохлоридної, гідробромидної, фосфатної, сульфатної, метансульфонатної, оцтової, винної, молочної, янтарної, лимонної, яблучної, малеїнової, сорбінової, аконітової, салицилової, фталевої, ембонової, енантової тощо.

Форми для перорального дозування включають таблетки, капсули, драже та подібні, пресовані форми містять 1-100мг лікувального засобу на одиничну дозу. Для парентерального вживання, що включає внутрішньом'язове, внутрішньоболонкове, внутрішньовенне та внутрішньоартеріальне, можна застосовувати фізіологічний розчин з вмістом 20-100мг/мл. Ректальне вживання можна здійснювати використанням супозиторіїв зі звичайним носієм, як-то масло какао.

Фармацевтичні композиції тому включають одну чи більше сполук згідно з винаходом разом зі щонайменше одним фармацевтично прийнятним носієм, розріджувачем чи наповнювачем. При виготовленні таких композицій активний інгредієнт звичайно змішують з таким наповнювачем або розбавляють ним, або розміщують всередині такого носія, як капсули. Якщо наповнювач слугує розріджувачем, він може бути твердим, напівтвердим чи рідким і діяти як середовище чи носій для активного інгредієнту. Отже, композиції можуть мати форму таблеток, пілюль, порошків, елексірів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, м'яких та твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій та стерильних затарених порошків. Приклади придатних наповнювачів включають лактозу, декстрозу, сахарозу, сорбіт, маніт, крохмаль, гуміарабік, силікат кальцію, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп та метилцелюлозу, крім того композиції можуть включати такі змащувачі, як тальк, стеарат магнію чи мінеральне масло, змочуючі та суспензуючі засоби, такі презерванти, як метил- та пропілгідроксибензоати, підсопіджуючі та смакові засоби.

Переважаючі композиції створюють у формі уніфікованих доз, що означає фізично дискретні одиниці, придатні як одноразові дози або попередньо визначені частини одноразових доз для одно- чи багаторазового застосування людиною чи твариною.

Кожна одиниця містить попередньо визначену кількість активної речовини, що розрахована для досягнення бажаної терапевтичної дії, разом з придатним фармацевтичним наповнювачем.

Композиції можна створити для досягнення, негайного, уповільненого або затриманого вивільнення активного інгредієнта після вживання пацієнтом, використовуючи добре відомі спеціалістам способи.

Наступні приклади пояснюють суть винаходу без обмеження його рамок, які позначено у формулі винаходу.

Приклад 1 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін. Суміш 1г (3,3 ммоль) 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-нітроізоіндоліну (інша назва N-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-нітрофталімід) та 0,13г 10%Pd/C в 200мл діоксану гідрували при 345кПа водню протягом 6,5 годин, відфільтровували каталізатор крізь броунмільерит і концентрували фільтрат у вакуумі. Залишок перекристалізовували з 20мл етилацетату, отримавши 0,62г (69%) оранжевого твердого 1,3-

діоксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндоліну (інша назва T-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-амінофталімід), який перекристалізовували з діоксану/етилацетату, отримавши 0,32г жовтого твердого продукту т.пл 318-320 °C, ВЕРХ (nova Pak C18,15/85 ацетон-трил/0,1%Н₃РО₄) 3,97хв (98,22%) ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,08 (s, 1H), 7,53-7,50 (d, J=8 Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,84-6,81 (d, J=8 Гц, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,05-4,98 (m, 1H), 2,87-1,99 (m, 4H), ¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ 172,79, 170,16, 167,65, 167,14, 155,23, 134,21, 125,22, 116,92, 116,17, 107,05, 48,58, 30,97, 22,22. Аналіз розраховано для C₁₃H₁₄N₃O₄: С, 57,14; Н, 4,06; N, 15,38. Знайдено: С, 56,52; Н, 4,17; N, 14,60. Аналогічно з 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-нітроізоіндоліну, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-нітроізоіндоліну, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-6-нітроізоіндоліну, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-7-нітроізоіндоліну та 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-нітроізоіндоліну отримали підруванням 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-аміноізоіндолін, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-6-аміноізоіндолін, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-7-аміноізоіндолін та 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-аміноізоіндолін.

Приклад 2 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-нітроізоіндолін. Суміш 1,7г (8,5 ммоль) 4-нітрофталевого ангідриду, 1,4г (8,5 ммоль) гідрохлориду α-аміноглутараміду та 0,7г (8,6 ммоль) ацетату натрію в 30мл льодяної оцтової кислоти кип'ятили під зворотним холодильником протягом 17 годин, концентрували у вакуумі і залишок змішували з 40мл метиленхлориду та 30мл води. Водний шар відділяли і двічі по 40мл екстрагували метиленхлоридом. Поєднаний органічний шар сушили сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, отримавши 1,4г (54%) світлокоричневого твердого 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-нітроізоіндоліну. Зразок для аналізу отримали перекристалізацією з метанолу.

т.пл 228-229 °C, ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ 11,18 (s, 1H), 8,89-8,65 (d, J=1,9 та 8,0 Гц, 1H), 8,56 (d, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (d, H=8,2 Гц, 1H), 5,28 (d, J=5,3 та 12,8 Гц, 1H), 2,93-2,07 (m, 4H), ¹³C ЯМР (DMSO-d₆) δ 172,66, 169,47, 165,50, 165,23, 151,69, 135,70, 132,50, 130,05, 124,97, 118,34, 49,46, 30,85, 21,79. Аналіз розраховано для C₁₃H₉N₃O₆: С, 51,49; Н, 2,99; N, 13,86. Знайдено: С, 51,59; Н, 3,07; N, 13,73.

1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-нітроізоіндолін, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-нітроізоіндолін, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-6-нітроізоіндолін, 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-7-нітроізоіндолін та 1,3-діоксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-нітроізоіндолін можна отримати реакцією гідрохлориду 2,6-діоксопіперидин-3-амонію з метил(2-бромметил-5-нітробензоатом), метил(2-бромметил-4-нітробензоатом), метил(2-бромметил-6-нітробензоатом), метил(2-бромметил-7-нітробензоатом), відповідно, у диметилформаміді в присутності тріетиламіну. Метил[(2-

бромметил)нітробензоати] було отримано з відповідних метилових естерів нітро-орто-толуїлових кислот звичайним бромуванням N-бромсукцинімідом під дією світла.

Приклад 3 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуорізоіндолін Суміш 16,25г гідрохлориду 2,6-діоксопіперидин-3-амонію, 30,1г метил (2-бромметил-4,5,6,7-тетрафлуорбензоату) та 12,5г тріетиламіну в 100мл диметилформаміду перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин, концентрували у вакуумі і залишок змішували з метиленхлоридом та водою. Водний шар відділяли і знов екстрагували метиленхлоридом. Поєднаний органічний шар сушили сульфатом магнію і концентрували у вакуумі, отримавши 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуорізоіндолін.

1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлорізоіндолін, 1 -оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетраметилізоіндолін та 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетраметоксиізоіндолін отримали аналогічно заміщенням метил(2-бромметил-4,5,6,7-тетрафлуорбензоату) на метил(2-бромметил-4,5,6,7-тетрафлорбензоат), метил(2-бромметил-4,5,6,7-тетраметилбензоат) та метил(2-бромметил-4,5,6,7-тетраметоксибензоат).

Приклад 4 N-бензилоксикарбоніл-α-метилглутамової кислоти. До розчину 10г (62 ммоль) α-метил-D,L-глутамової кислоти в 62мл 2Н гідроксиду натрію при перемішуванні протягом 30 хвилин додали при 0-5°C 12,7г (74,4 ммоль) бензилхлорформіату і перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин, підтримуючи рН 11 додаванням 33мл 2Н гідроксиду натрію, потім екстрагували 60мл етеру, охолоджували водний шар на льодяній бані і підкислювали 34мл 4Н НСІ до рН 1. Отриману суміш тричі по 100мл екстрагували етилацетатом. Поєднаний етилацетатний екстракт промивали 60мл розсолу та сушили сульфатом магнію. Розчинник видаляли у вакуумі, отримавши 15,2г (83%) N-бензилоксикарбоніл-α-метилглутамової кислоти як масло.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 8.73 (m, 5H), 5.77 (b, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.45-2.27 (m, 4H), 2.0 (s, 3H).

Аналогічно з α-етил-D,L-глутамової кислоти та α-пропіл-D,L-глутамової кислоти отримали N-бензилоксикарбоніл-α-етилглутамову кислоту та N-бензилоксикарбоніл-α-пропілглутамову кислоту.

Приклад 5 N-бензилоксикарбоніл-α-метилглутамовий ангідрид. Суміш 15г (51 ммоль) N-бензилоксикарбоніл-α-метилглутамової кислоти та 65мл оцтового ангідриду кип'ятили з перемішуванням під зворотним холодильником протягом 30 хвилин, охолоджували до кімнатної температури і концентрували у вакуумі, отримавши 15,7г N-бензилкарбоніл-α-метилглутамового ангідриду як масло, яке можна використовувати в наступній реакції без подальшої очистки.

¹Н ЯМР (COCl₂) δ 7.44-7.28 (m, 5H), 5.32-5.30 (m, 2H), 5.11 (s, 1H), 2.69-2.61 (m, 2H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.68 (s, 3H).

Аналогічно з N-бензилоксикарбоніл-α-етил-D,L-глутамової кислоти та N-бензилоксикарбоніл-

α-пропіл-D,L-глутамової кислоти отримали N-бензилкарбоніл-α-етилглутамовий ангідрид та N-бензилкарбоніл-α-пропілглутамовий ангідрид.

Приклад 6 N-бензилоксикарбоніл-α-метилізоглутамін. Розчин 15г (51 ммоль) N-бензилоксикарбоніл-α-метилглутамового ангідриду в 100мл метиленхлориду при перемішуванні охолоджували на льодяній бані і протягом 2 годин пропускали газуватий аміак, перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин і двічі по 50мл екстрагували водою. Поєднаний водний екстракт охолоджували на льодяній бані і підкислювали 32мл 4Н НСІ до рН 1. Отриману суміш тричі по 80мл екстрагували етилацетатом. Поєднаний етилацетатний екстракт промивали 60 мл розсолу та сушили сульфатом магнію. Розчинник видаляли у вакуумі, отримавши 11,5г N-бензилоксикарбоніл-α-метилізоглутаміну.

¹Н ЯМР (COCl₂/DMCO) δ 7.35 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 2.24-1.88 (m, 4H), 1.53 (s, 3H).

Аналогічно з N-бензилкарбоніл-α-етилглутамового ангідриду та N-бензилкарбоніл-α-пропілглутамового ангідриду отримали N-бензилоксикарбоніл-α-етилізоглутамін та N-бензилоксикарбоніл-α-пропілізоглутамін.

Приклад 7 N-бензилоксикарбоніл-α-аміно-α-метилглутарамід. Суміш 4,60г (15,6 ммоль) N-бензилоксикарбоніл-α-метилізоглутаміну, 2,80г (17,1 ммоль) 1,1'-карбондідімідазолу та 0,05г 4-диметиламінопіридину в 50мл тетрагідрофурані кип'ятили з перемішуванням під зворотним холодильником протягом 17 годин, а потім концентрували у вакуумі до масла, яке диспергували в 50мл води протягом 1 години. Отриману суспензію профільтрували і тверду фазу промивали водою та сушили на повітрі, отримавши 3,8г сирого продукту, який очищали флеш-хроматографією (метиленхлорид/етилацетат 8/2), отримавши 2,3г білого твердого N-бензилоксикарбоніл-α-аміно-α-метилізоглутараміду.

t пл 150.5-152.5°C, ¹Н ЯМР (COCl₂) δ 8.21 (s, 1H), 7.34 (s, 5H), 5.59 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 2.74-2.57 (m, 3H), 2.28-2.25 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), ¹³С ЯМР (CDCl₃) δ 174.06, 171.58, 154.68, 135.88, 128.06, 127.69, 127.65, 66.15, 54.79, 29.14, 28.70, 21.98, Вєрх Waters Nova-Pak колонка C18, 4 микрон, 3.9х150мм, 1мл/хв, 240нм, 20/80 CH₃CN/0.1% H₃PO₄ (води), 7.56 хв (100%), Аналіз розраховано для C₁₄H₁₆N₂O₄, С, 60.86, Н, 5.84, N, 10.14, Знайдено С, 60.88, Н, 5.72, N, 10.07.

N-бензилкарбоніл-α-аміно-α-етилглутарамід та N-бензилкарбоніл-α-аміно-α-пропілглутарамід отримали аналогічно з N-бензилоксикарбоніл-α-етилізоглутаміну та N-бензилоксикарбоніл-α-пропілізоглутаміну.

Приклад 8 Гідрохлорид α-аміно-α-метилглутараміду. 2.3г (8,3 ммоль) N-бензилоксикарбоніл-α-аміно-α-метилізоглутаміду розчинили в 200мл етанолу при обережному нагріванні і охолодили до кімнатної температури, додали 3мл 4Н НСІ, а потім 0,4г Pd/C і підрували в апараті Парра протягом 3 годин при 345кПа водню. Додали для розчинення продукту 50мл води і профільтрували крізь шар броунміпериту,

який було промито водою. Фільтрат концентрували у вакуумі до твердого залишку, який збовтували в 20мл етанолу протягом 30 хвилин. Отриману суспензію профільтрували, отримавши 1,38г (93%) білого твердого гідрохлориду α -аміно- α -метилглутараміду.

^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.92 (s, 3H), 2.84-2.51 (m, 2H), 2.35-2.09 (m, 2H), 1.53 (s, 3H). Верх, Waters Nova-Pak колонка C18, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4$ (водн.), 1.03хв (94.6%).

Гідрохлорид α -аміно-етилглутараміду та гідрохлорид α -аміно- α -пропілглутараміду отримали аналогічно з N-бензилоксикарбоніл- α -аміно- α -етилглутаміду та N-бензилоксикарбоніл- α -аміно- α -пропілглутаміду.

Приклад 9 3-(3-нітрофталімідо)-3-метилпiperидин-2,6-діон. Суміш 1,7г (8,5 ммоль) 3-нітрофталевого ангідриду, 1,2г (6,7 ммоль) гідрохлориду α -аміно- α -метилглутараміду та 0,6г (7,4 ммоль) ацетату натрію в 30мл оцтової кислоти кип'ятили під зворотним холодильником протягом 6 годин, охолоджували і концентрували у вакуумі. Твердий залишок збовтували з 30мл метиленхлориду та 30мл води протягом 30 хвилин, потім відфільтрували, залишок сушили у вакуумі (60°C, 1мм), отримавши 1,44г (68%) білуватого твердого 3-(3-нітрофталімідо)-3-метилпiperидин-2,6-діону.

т пл 265-266.5°C, ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.31 (dd, J=1.1 та 7.9Гц, 1H), 8.16-8.03 (m, 2H), 2.67-2.49 (m, 3H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), ^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 172.20, 171.71, 165.89, 163.30, 144.19, 136.43, 133.04, 128.49, 126.77, 122.25, 59.22, 28.87, 28.49, 21.04. Верх, Waters Nova-Pak/C₁₈ колонка, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4$ (водн.), 7.38 хв (98%). Аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 53.00, H, 3.49, N, 13.24. Знайдено: C, 52.77, H, 3.29, N, 13.00.

3 гідрохлориду α -аміно- α -етилглутараміду та гідрохлориду α -аміно- α -пропілглутараміду аналогічно отримали 3-(3-нітрофталімідо)-3-етилпiperидин-2,6-діон та 3-(3-нітрофталімідо)-3-пропілпiperидин-2,6-діон.

Приклад 10 3-(3-амінофталімідо)-3-метилпiperидин-2,6-діон. 0,5г (1,57 ммоль) 3-(3-нітрофталімідо)-3-метилпiperидин-2,6-діону розчинили в 250мл ацетону при обережному нагріванні і охолодили до кімнатної температури, додали під шаром азоту 0,4г Pd/C і підрували в апараті Парра протягом 4 годин при 345кПа водню. Додали для розчинення продукту 50мл води і профільтрували крізь шар броунмілериту, який промили 50мл ацетону. Фільтрат концентрували у вакуумі до жовтого залишку, який збовтували в 10мл етилацетату протягом 30 хвилин. Отриману суспензію профільтрували, залишок сушили у вакуумі (60°C, 1мм), отримавши 0,37г (82%) жовтого твердого 3-(3-амінофталімідо)-3-метилпiperидин-2,6-діону.

т пл 288-269°C, ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.44 (dd, J=7.1 and 7.3Гц, 1H), 6.99 (d, J=8.4Гц, 1H), 6.94 (d, J=6.9Гц, 1H), 6.52 (s, 2H), 2.71-2.47 (m, 3H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.87 (s, 3H), ^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 172.48, 172.18, 169.51, 168.06,

146.55, 135.38, 131.80, 121.51, 110.56, 108.30, 58.29, 29.25, 28.63, 21.00. Верх, Waters Nova-Pak/C₁₈ колонка, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4$ (води), 5.62 хв (99.18%). Аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 58.53, H, 4.56, N, 14.63. Знайдено: C, 58.60, H, 4.41, N, 14.36.

3 3-(3-нітрофталімідо)-3-етилпiperидин-2,6-діону та 3-(3-нітрофталімідо)-3-пропілпiperидин-2,6-діону аналогічно отримали 3-(3-амінофталімідо)-3-етилпiperидин-2,6-діон та 3-(3-амінофталімідо)-3-пропілпiperидин-2,6-діон.

Приклад 11 Метил(2-бромметил-3-нітробензоат) суміш 17,6г (87,1 ммоль) метил(2-метил-3-нітробензоату) та 18,9г (105 ммоль) N-бромсукциніміду в 243мл тетрагидрометану обережно гріли з перемішуванням під зворотним холодильником, освітлюючи електролампю в 100Вт, розташованю на відстані 2см, протягом ночі, через 18 годин охолоджували до кімнатної температури і профільтрували. Фільтрат двічі по 120мл промили водою, 120мл розсолу, сушили сульфатом магнію, концентрували у вакуумі, отримавши жовтий твердий продукт, який очищали флеш-хроматографією (гексан/етилацетат 8/2), отримавши 22г (93%) твердого жовтого метил(2-бромметил-3-нітробензоату).

т пл 69-72°C, ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8.13-8.09 (dd, J=1.36 та 7.86Гц, 1H), 7.98-7.93 (dd, J=1.32 та 8.13Гц, 1H), 7.57-7.51 (t, J=7.97Гц, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.0 (s, 3H), ^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 65.84, 150.56, 134.68, 132.64, 132.36, 129.09, 53.05, 22.70. Верх, Waters Nova-Pak колонка C18, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 40/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4$ (водн.), 8.2хв 99%. Аналіз розраховано для $\text{C}_9\text{H}_8\text{NO}_4\text{Br}$: C, 39.44, H, 2.94, N, 5.11, Br, 29.15. Знайдено: C, 39.51, H, 2.79, N, 5.02, Br, 29.32.

Приклад 12 3-(1-оксо-4-нітроізоіндолін)-3-метилпiperидин-2,6-діон. До суміші 3,87г (14 ммоль) метил(2-бромметил-3-нітробензоату) та 2,5г (14 ммоль) гідрохлориду α -аміно- α -метилглутараміду в 40мл диметилформаміду додали 3,14г (30,8 ммоль) тріетиламіну і гріли під шаром азоту під зворотним холодильником протягом 6 годин, охолоджували і концентрували у вакуумі. Твердий залишок збовтували з метиленхлориду та 50мл води протягом 30 хвилин, потім відфільтрували, залишок промивали метиленхлоридом і сушили у вакуумі (60°C, 1мм), отримавши 2,68г (63%) білуватого твердого 3-(1-оксо-4-нітроізоіндолін)-3-метилпiperидин-2,6-діону.

т пл 233-235°C, ^1H ЯМР (DMCO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.49-8.46 (d, J=8.15Гц, 1H), 8.13-8.09 (d, J=7.43Гц, 1H), 7.86-7.79 (t, J=7.83Гц, 1H), 5.22-5.0 (dd, J=19.35 та 34.8Гц, 2H), 2.77-2.49 (m, 3H), 2.0-1.94 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), ^{13}C ЯМР (DMCO-d_6) δ 173.07, 172.27, 164.95, 143.15, 137.36, 135.19, 130.11, 129.32, 126.93, 57.57, 48.69, 28.9, 27.66, 20.6. Верх, Waters Nova-Pak колонка C18, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 20/80 $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\% \text{H}_3\text{PO}_4$ (водн.), 4.54 хв 99.6%. Аналіз розраховано для $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_5$: C, 55.45, H, 4.32, N, 13.86. Знайдено: C, 52.16, H, 4.59, N, 12.47.

3-(1-оксо-4-нітроізоіндолін)-3-етилпiperидин-

2,6-діон та 3-(1-оксо-4-нітроізоіндолін)-3-пропілпиперидин-2,6-діон отримали аналогічно заміщенням гідрохлориду α -аміно- α -метилглутараміду еквівалентною кількістю гідрохлориду α -аміно- α -етилглутараміду та гідрохлориду α -аміно- α -пропілглутараміду

Приклад 13 3-(1-оксо-4-аміноізоіндолін)-3-метилпиперидин-2,6-діон 1,0г (3,3 ммоль) 3-{1-оксо-4-нітроізоіндолін}-3-метилпиперидин-2,6-діону розчинили в 500мл сетанолу при обережному нагріванні і охолодили до кімнатної температури, додали під шаром азоту 0,3г Pd/C і підрували в апараті Парра протягом 4 годин при 345кПа водню. Суміш профільтрували крізь броунміперит, який промили 50мл метанолу. Фільтрат концентрували у вакуумі до білуватого залишку, який збовтували в 20мл метиленхлориду протягом 30 хвилин. Отриману суспензію профільтровували, залишок сушили у вакуумі (60°C, 1мм), отримавши 0,54г (60%) білого твердого 3-(1-оксо-4-аміноізоіндолін)-3-метилпиперидин-2,6-діону

т.пл 268-270°C, ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 7.19-7.13 (t, J=7.63Гц, 1H), 6.83-6.76 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 2.71-2.49 (m, 3H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 173.7, 172.49, 168.0, 143.5, 132.88, 128.78, 125.62, 116.12, 109.92, 56.98, 46.22, 29.04, 27.77, 20.82, ВЕРХ, Waters Nova-Pak/C₁₈ колонка, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 20/80 CH₃CN/0.1%Н₃PO₄(водн.), 1.5хв (99.6%), Аналіз розрахований для C₁₄H₁₅N₃O₃ С, 61.53, Н, 5.53, N, 15.38 Знайдено С, 58.99, Н, 5.48, N, 14.29

3 3-(1-оксо-4-нітроізоіндолін)-3-етилпиперидин-2,6-діону та 3-(1-оксо-4-нітроізоіндолін)-3-пропілпиперидин-2,6-діону аналогічно отримали 3-(1-оксо-4-аміноізоіндолін)-3-етилпиперидин-2,6-діон та 3-(1-оксо-4-аміноізоіндолін)-3-пропілпиперидин-2,6-діон

Приклад 14 5-4-аміно-2-(2,6-діоксопиперид-3-іл)-ізоіндолін-1,3-діон А 4-нітро-N-етоксикарбонілфталімід 1,89г (19,7 ммоль) етил(хлорформіату) протягом 10 хвилин краплями при перемішуванні додали до розчину 3,0г (15,6 ммоль) 3-нітрофталіміду та 1,78г (17,6 ммоль) тріетиламіну в 20мл диметилформаміду при 0-5°C під шаром азоту, суміш дали досягти кімнатної температури і перемішували протягом 4 годин, потім повільно при перемішуванні додали до 60мл суміші льоду та води, одержану суспензію профільтрували і твердий залишок перекристалізували з 15мл хлороформу та 15мл петролейного етеру, отримавши 371г (75%) білуватого твердого продукту

т.пл 100-100.5°C, ^1H ЯМР (CDCl₃) δ 8.25(d, J=7.5Гц, 1H), 8.20(d, J=8.0Гц, 1H), 8.03(t, J=7.9Гц, 1H), 4.49(q, J=7.1Гц, 2H), 1.44(t, J=7.2Гц, 3H), ^{13}C ЯМР (COCl₂) δ 161.45, 158.40, 147.52, 145.65, 136.60, 132.93, 129.65, 128.01, 122.54, 64.64, 13.92, ВЕРХ, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3.9х150мм, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 30/70 CH₃CN/0.1%Н₃PO₄(водн.), 5.17хв (98.11%), Аналіз розраховано для C₁₁H₈N₂O₆ С, 50.00, Н, 3.05, N, 10.60 Знайдено С, 50.13, Н, 2.96, N, 10.54

Б т-бутил[N-(4-нітрофталот)-L-глутамін] Суміш 1,0г (3,8 ммоль) 4-нітро-N-етоксикарбонілфталіміду, 0,90г (3,8 ммоль)

гідрохлориду т-бутилового естеру L-глутаміну та 0,54г (5,3 ммоль) тріетиламіну в 30мл тетрагідрофурану гріли під зворотним холодильником протягом 24 годин, тетрагідрофуран видаляли у вакуумі і залишок розчиняли в 50мл метиленхлориду, промивали розчин двічі по 15мл води, 15мл розсолу, сушили сульфатом натрію, видаляли розчинник у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією (метиленхлорид/етилацетат 7/3), отримавши 0,9г (63%) склоподібного продукту

^1H ЯМР (CDCl₃) δ 8.15(d, J=7.9Гц, 2H), 7.94(1, J=7.8Гц, 1H), 5.57(b, 2H), 4.84(dd, J=5.1 and 9.7Гц, 1H), 2.53-2.30(m, 4H), 1.43(s, 9H), ВЕРХ, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3.9х150мм, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 30/70 CH₃CN/0.1%Н₃PO₄(водн.), 6.48хв (99.68%), Хіральний аналіз, Daicel Chiral Pak AD, 0.4х25см, 1мл/хв, 240нм, 5.32хв (99.39%), Аналіз розраховано для C₁₇H₁₉N₃O₇ С, 54.11, Н, 5.08, N, 11.14 Знайдено С, 54.21, Н, 5.08, N, 10.85

В N-(4-нітрофталол)-1-глутамін Газуватий HCl при перемішуванні пропускали в розчин 5,7г (15,1 ммоль) т-бутил[N-(4-нітрофталол)-L-глутаміну] в 100мл метиленхлориду при 5°C протягом 25 хвилин і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин, додавали 30мл етеру і перемішували 30 хвилин, потім фільтрували, отримавши 4,5г (твердого сирого продукту, який безпосередньо використовували в наступній реакції)

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8.36(dd, J=0.8 та 8.0Гц, 1H), 8.24(dd, J=0.8 and 7.5Гц, 1H), 8.11(t, J=7.9Гц, 1H), 7.19(b, 1H), 6.72(b, 1H), 4.80(dd, J=3.5 та 8.8Гц, 1H), 2.30-2.10(m, 4H)

Г (3)-2-(2,6-діоксо-(3-пиперидил))-4-нітроізоіндолін-1,3-діон Суспензію 4,3г (13,4 ммоль) N-(4-нітрофталол)-L-глутаміну в 170мл безводного метиленхлориду охолодили до -40°C на бані ізопропанол/сухий лід при перемішуванні, краплями додали 1,03мл (14,5 ммоль) тонілхлориду і потім 1,17г (14,5 ммоль) піридину, а через 30 хвилин 2,06мл (14,8 ммоль) тріетиламіну і перемішували протягом 3 годин при -30 - -40°C. Суміш дали досягти кімнатної температури, профільтрували і промили метиленхлоридом, отримавши 2,3г (57%) сирого продукту. Перекристалізували з 300 мл ацетону, отримавши 2г білого твердого продукту

т.пл 254,0-284.0°C (розкл.), ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.34 (d, J=7.8Гц, 1H), 8.23 (d, J=7.1Гц, 1H), 8.12 (t, J=7.8Гц, 1H), 5.25-5.17 (dd, J=5.2 та 12.7Гц, 1H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.64-2.44 (m, 2H), 2.08-2.05 (m, 1H), ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 172.67, 169.46, 165.15, 162.50, 144.42, 136.78, 132.99, 128.84, 127.27, 122.53, 49.41, 30.84, 21.71, ВЕРХ, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3.9х150 мм, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 10/90 CH₃CN/0.1%Н₃PO₄(водн.) 4.27хв (99.63%), Аналіз розраховано для C₁₃H₈N₃O₆ С, 51.49, Н, 2.99, N, 13.86 Знайдено С, 51.67, Н, 2.93, N, 13.57

Д 5-4-аміно-2-(2,6-діоксопиперид-3-іл)-ізоіндолін-1,3-діон Суміш 1,0г (3,5 ммоль) (5)-3-(1-оксо-4'-нітроізоіндолін-2-іл)пиперидин-2,6-діону та 0,3г 10% Pd/C в 600мл метанолу підрували в апараті Парра при 345кПа водню протягом 5 годин, профільтрували крізь броунміперит,

концентрували у вакуумі і залишок збовтували з гарячим етилацетатом, профільтрували і сушили, отримавши 0,46г (51%) твердої білої сполуки

т пл 309-310°C, ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11 10 (s, 1H), 7 47(dd, J=7 2 and 8 3Гц, 1H), 7 04-6 99(dd, J=6 9 and 8 3Гц, 2H), 6 53(s, 2H), 5 09-5 02(dd, J=5 3 and 12 4Гц, 1H), 2 96-2 82(m, 1H), 2 62-2 46(m, 2H), 2 09-1 99(m, 1H), ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 172 80, 170 10, 168 57, 167 36, 146 71, 135 44, 131 98, 121 69, 110 98, 108 54, 48 48, 30 97, 22 15, ВЕРХ, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3 9x150 mm, 4 мікрон, 1мл/хв, 240 нм, 15/85 CH₃CN/0 1%Н₃PO₄ (води) 4 99хв (98 77%), Хіральний аналіз, Daicel Chiral Pak AD, 0 46x25cm, 1мл/хв, 240нм, 30/70 Hexane/IPA 9 55хв (1 32%), 12 55хв (97 66%), Аналіз розраховано для C₁₃H₁₁N₃O₄, С, 57 14, Н, 4 06, N, 15 38 Знайдено С, 57 15, Н, 4 15, N, 14 99

Приклад 15 В-4-аміно-2-(2 6-діоксопиперид-3-іл)-ізоіндолін-1 3-діон

А т-бутил[N-(4-нітрофталойл)-D-глутамін] Суміш 5,9г (22,3 ммоль) 4-нітро-N-етоксикарбонілфталіміду, 4,5г (22,3 ммоль) гідрохлориду т-бутилового естеру D-глутаміну та 0,9г (8,9 ммоль) тріетиламіну в 100мл тетрагідрофурану гріли під зворотним холодильником протягом 24 годин, додавали 100мл метиленхлориду, промивали розчин двічі по 50мл води, 50мл розсолу, сушили, видаляли розчинник у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією (2% метанол у метиленхлориді), отримавши 6,26г (75%) склоподібного продукту

^1H ЯМР (CDCl₃) δ 8 12(d, J=7 5Гц, 2H), 7 94(dd, J=7 9 та 9 1Гц, 1H), 5 50(b, 1H), 5 41(b, 1H), 4 85(dd, J=5 1 та 9 8Гц, 1H), 2 61-2 50(m, 2H), 2 35-2 27(m, 2H), 1 44(s, 9H), ^{13}C ЯМР (CDCl₃) δ 173 77, 167 06, 165 25, 162 51, 145 07, 135 56, 133 78, 128 72, 127 27, 123 45, 83 23, 53 18, 32 27, 27 79, 24 42, ВЕРХ, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3 9x150mm, 4 мікрон, 15мл/хв, 240нм, 25/75 CH₃CN/0 1%Н₃PO₄ (водн) 4 32хв (99 74%), Хіральний аналіз, Daicel Chiral Pak AD, 0 46x25cm, 1мл/хв, 240нм, 55/45 Гексан/IPA 5 88 хв (99 68%), Аналіз розраховано для C₁₇H₁₉N₃O₇, С, 54 11, Н, 5 08, N, 11 14 Знайдено С, 54 25, Н, 5 12, N, 10 85

Б N-(4-нітрофталойл)-D-глутамін Газуватий HCl при перемішуванні пропускали в розчин 5,9г (15,6 ммоль) т-бутил-(4-нітрофталойл)-D-глутаміну в 100мл метиленхлориду при 5°C протягом 1 години і перемішували при кімнатній температурі протягом ще 1 години, додавали 100мл етеру і перемішували 30 хвилин, потім фільтрували, тверду фазу промивали 60 мл етеру і сушили (40°C, 1 мм), отримавши 4,7 г (94%) продукту

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8 33(d, J=7 8Гц, 1H), 8 22(d, J=7 2Гц, 1H), 8 11(1, J=7 8Гц, 1H), 7 19(b, 1H), 6 72(b, 1H), 4 81(dd, J=4 6 та 9 7Гц, 1H), 2 39-2 12(m, 4H), ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 173 21, 169 99, 165 41, 162 73, 144 45, 136 68, 132 98, 128 80, 127 23, 122 52, 51 87, 31 31, 23 87

В (R)-2-(2 6-діоксо-(3-пиперидил))-4-нітроізоіндолін-1,3-діон Суспензію 4,3г (13,4 ммоль) N-(4-нітрофталойл)-D-глутаміну в 170мл безводного метиленхлориду охолодили до -40°C на бані ізопропанол/сухий лід при перемішуванні,

краплями додали 1,7г (14,5 ммоль) тіонілхлориду і потім 1,2г (14,5 ммоль) придину, а через 30 хвилин 1,5мл (14,8 ммоль) тріетиламіну і перемішували протягом 3 годин при -30 - -40°C Суміш профільтрували, тверду фазу промили 50мл метиленхлориду і висушили (60°C, 1 мм), отримавши 2,93г продукту Ще 0,6г продукту отримали з метиленхлоридного фільтрату Обидві фракції поєднали (3,53г) і перекристалізували з 450мл ацетону, отримавши 2,89г (71%) білого твердого продукту

т пл 256 5-257 5°C, ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11 18(s, 1H), 8 34(dd, J=0 8 та 7 9Гц, 1H), 8 23(dd, J=0 8 та 7 5Гц, 1H), 8 12(t, J=7 8Гц, 1H), 5 22(dd, J=5 3 та 12 8Гц, 1H), 2 97-2 82(m, 1H), 2 64-2 47(m, 2H), 2 13-2 04(m, 1H), ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 172 66, 169 44, 165 14, 162 48, 144 41, 136 76, 132 98, 128 83, 127 25, 122 52, 49 41, 30 83, 21 70, ВЕРХ, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3 9x150mm, 4 мікрони, 1мл/хв, 240нм, 10/90 CH₃CN/0 1%Н₃PO₄ (води) 3 35хв (100%), Аналіз розраховано для C₁₃H₉N₃O₆, С, 51 49, Н, 2 99, N, 13 86 Знайдено С, 51 55, Н, 2 82, N, 13 48

Г R-4-аміно-2-(2 6-діоксопиперид-3-іл)-ізоіндолін-1 3-діон суміш 1,0г (3,3 ммоль) (R)-3-(4'-нітрофталімід)пиперидин-2,6-діону та 0,2г 10% Pd/C в 250мл ацетону гідрували в апараті Парра при 345кПа водню протягом 4 годин, профільтрували крізь броунмилерит, концентрували у вакуумі і отриману жовту тверду речовину збовтували з гарячим етилацетатом (20мл) протягом 30 хвилин, профільтрували і сушили, отримавши 0,53г (59%) твердої жовтої сполуки

т пл 307 5-309 5°C, ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 11 06(s, 1H), 7 47(dd, J=7 0 та 8 4Гц, 1H), 7 02(dd, J=4 6 та 8 4Гц, 2H), 6 53(s, 2H), 5 07(dd, J=5 4 та 12 5Гц, 1H), 2 95-2 84(m, 1H), 2 62-2 46(m, 2H), 2 09-1 99(m, 1H), ^{13}C ЯМР (ДМСО- d_6) δ 172 78, 170 08, 168 56, 167 35, 146 70, 135 43, 131 98, 121 68, 110 95, 108 53, 48 47, 30 96, 22 14, ВЕРХ, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3 9x150mm, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 10/90 CH₃CN/0 1%Н₃PO₄(водн) 3 67 хв (99 68%), Хіральний аналіз, Daicel Chiral Pak AD, 0 46x25cm, 1мл/хв, 240нм, 30/70 Гексан/IPA 7 88хв (97 48%), Аналіз розраховано для C₁₃H₁₁N₃O₄, С, 57 14, Н, 4 06, N, 15 38 Знайдено С, 57 34, Н, 3 91, N, 15 14

Приклад 16 3-(4-аміно-1-оксоізоіндолін-2-іл)пиперидин-2 6-діон

А Метил(2-бромметил-3-нітробензоат) Суміш 14,0г (71,7 ммоль) метил(2-метил-3-нітробензоату) та 15,3г (86,1 ммоль) N-бромсукциніміду в 200мл тетрагидрофурану карбону обережно гріли при перемішуванні під зворотним холодильником протягом 15 годин, освітлюючи колбу електролампкою потужністю 100Вт, розташованою 2см осторонь, потім профільтрували і тверду фазу промили 50 мл метиленхлориду Фільтрат двічі по 100мл промили водою, 100мл розсолу і висушили Розчинник видалили у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією (гексан/етилацетат, 8/2), отримавши 19г (96%) твердої жовтої сполуки

^1H ЯМР (COCl₂) δ 8 12-8 09(dd J=1 3 та 7 8Гц 1H), 7 97-7 94(dd, J=1,3 та 8 2Гц, 1H), 7 54(t, J=8 0Гц, 1H), 5 15(s, 2H), 4 00(s, 3H), ^{13}C ЯМР

(CDCl₃) δ 165 85, 150 58, 134 68, 132 38, 129 08, 127 80 53 06, 22 69, ВЕРХ, Waters Nove-Pak/C₁₈, 3 9x150мм, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 40/60 CH₃CN/0 1% H₃PO₄(водн.) 7 27 25хв(98 92%), Аналіз розраховано для C₉H₈NO₄Br С, 39 44, Н, 2 94, N, 5 11, Br, 29 15

Знайдено С, 39 46, Н, 3 00, N, 5 00, Br, 29 11

Б т-бутил-N-(1-оксо-4-нїтроїзоіндолін-2-їл)-L-глутамін До суміші 3,5г (13,0 ммоль) метил(2-бромметил-3-нїтробензоату) та 3,1г (13,0 ммоль) гідрохлориду т-бутилового естеру глутаміну в 90мл тетрагідрофурану краплями додали 2,9г (28,6 ммоль) трїетиламіну і грїли при перемішуванні під зворотним холодильником протягом 24 годин, охолодили, додали 150мл метиленхлориду, двічі по 40мл промили водою, 40мл розсолу і висушили. Розчинник видалили у вакуумі і залишок очищали флеш-хроматографією (3% метанол у метиленхлориді), отримавши 2,84г (80%) сирого продукту, який безпосередньо використали у наступній реакції

¹H ЯМР (COCl₂) δ 8 40(d, J=8 1Гц, 1H), 8 15(d, J=7 5Гц, 1H), 7 71(t, J=7 8Гц, 1H), 5 83(s, 1H), 5 61(s, 1H), 5 12(d, J=19 4Гц, 1H) 5 04-4 98(m, 1H), 4 92(d, J=19 4Гц, 1H), 2 49-2 22(m, 4H), 1 46(s, 9H), ВЕРХ, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3 9x150мм, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 25/75 CH₃CN/0 1% H₃PO₄(водн.) 6 75 хв (99 94%)

В N-(1-оксо-4-нїтроїзоіндолін-2-їл)-L-глутамін В розчин 3,8г (9,9 ммоль) т-бутил-N-(1-оксо-4-нїтроїзоіндолін-2-їл)-L-глутаміну в 60мл метиленхлориду при 5°C пропускали при перемішуванні газуватий гідрогенхлорид протягом 1 години, перемішували при кімнатній температурі ще годину, додавали 40мл етеру і суміш перемішували 30 хвилин, профільтрували промили етером і висушили, отримавши 3,3г продукту

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 8 45(d, J=8 1Гц, 1H), 8 15(d, J=7 5Гц, 1H), 7 83(t, J=7 9Гц, 1H), 7 24(s, 1H), 6 76(s, 1H), 4 93(s, 2H), 4 84-4 78(dd, J=4 8 та 10 4Гц, 1H), 2 34-2 10(m, 4H), ¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 173 03, 171 88, 165 96, 143 35, 137 49, 134 77, 130 10, 129 61, 126 95, 53 65, 48 13, 31 50, 24 69, Аналіз розраховано для C₁₃H₁₃N₃O₆ С, 50 82, Н, 4 26, N, 13 68 Знайдено С, 50 53, Н, 4 37, N, 13 22

Г (S)-3-(1-оксо-4-нїтроїзоіндолін-2-їл)пїперидин-2 6-діон Суспензію 3,2г (10,5 ммоль) N-(1-оксо-4-нїтроїзоіндолін-2-їл)-L-глутаміну в 150мл безводного метиленхлориду охолодили до -40°C на бані ізопропанол/сухий лід при перемішуванні, краплями додали 0,82мл (11,3 ммоль) тїонїлхлориду і потім 0,9г (11,3 ммоль) пїридину, а через 30 хвилин 1,2г (11,6 ммоль) трїетиламіну і перемішували протягом 3 годин при -30 - -40°C Суміш випили в 200мл льодяної води і водну фазу промили 40мл метиленхлориду Розчин у метиленхлориді двічі по 60мл промили водою, 60 мл розсолу і висушили Розчинник видалили у вакуумі і залишок збвтали з 20мл етилацетату, отримавши 2,2г (75%) твердої білої сполуки

т пл 285°C, ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11 04(s, 1H), 8 49-8 45(dd, J=0 8 та 8 2Гц, 1H), 8 21-8 17(dd, J=7 3Гц, 1H), 7 84(t, J=7 6Гц, 1H), 5 23-

5 15(dd, J=4 9 та 13 0Гц, 1H), 4 96(dd, J=19 3 та 32 4Гц, 2H), 3 00-2 85(m, 1H), 2 64-2 49(m, 2H), 2 08-1 98(m, 1H), ¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 172 79, 170 69, 165 93, 143 33, 137 40, 134 68, 130 15, 129 60, 127 02, 51 82, 48 43, 31 16, 22 23, ВЕРХ, Waters Nove-Pak/C₁₈, 3 9x150мм, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 20/80 CH₃CN/0 1% H₃PO₄ (водн.) 3 67хв (100%), Аналіз розраховано для C₁₃H₁₁N₃O₅ С 53 98, Н, 3 83, N, 14,53 Знайдено С, 53 92, Н, 3 70, N, 14 10

Д (5)-3-(1-оксо-4-амінїзоіндолін-2-їл)пїперидин-2 6-діон Суміш 1,0г (3,5 ммоль) (S)-3-(1-оксо-4-нїтроїзоіндолін-2-їл)пїперидин-2,6-діону та 0,3г 10% Pd/C в 600мл метанолу підрували в апараті Парра при 345кПа водню протягом 5 годин, профільтрували крізь бромїлїперит, концентрували у вакуумі і залишок збвтували з гарячим етилацетатом, профільтрували і сушили, отримавши 0,48г (51%) твердої білої сполуки

т пл 235 5-239°C, ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11 01(s, 1H), 7 19(t, J=7 6Гц, 1H), 6 90(d, J=7 3Гц, 1H), 6 78(d, J=7 8Гц, 1H), 5 42(s, 2H), 5 12(dd, J=5 1 та 13 1Гц, 1H), 4 17(dd, J=17 0 та 28 8Гц, 2H), 2 92-2 85(m, 1H), 2 64-2 49(m, 1H), 2 34-2 27(m, 1H), 2 06-1 99(m, 1H), ¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 172 85, 171 19, 168 84, 143 58, 132 22, 128 79, 125 56, 116 37, 110 39, 51 48, 45 49, 31 20, 22 74, ВЕРХ, Waters Nova-Pak/C₁₈, 3 9x150мм, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 10/90 CH₃CN/0 1% H₃PO₄ (водн.) 0 96хв (100%), Хіральний аналіз, Daicel Chiral Pak AD, 40/60 Гексан/IPA, 6 60хв (99 42%), Аналіз розраховано для C₁₃H₁₃N₃O₃ С, 60 23, Н, 5 05, N, 16 21, Знайдено С, 59 96, Н, 4 98, N, 15 84

Приклад 17 3-(4-аміно-1-оксоїзоіндолін-2-їл)-3-метилпїперидин-2 6-діон А N-бензілоксикарбонїл-3-аміно-3-метилпїперидин-2 6-діон Суміш 11,3г (36,5 ммоль) N-бензілоксикарбонїл-α-метилїзоглутаміну та 6,84г (42,2 ммоль) 1,1'-карбонїлдїїмідазолу з 0,05г диметилаїнопїридину в 125мл тетрагідрофурану грїли при перемішуванні під зворотним холодильником протягом 19 годин під шаром азоту і концентрували у вакуумі до масла, яке збвтували в 50мл води протягом 1 години, потім профільтрували, промили водою і висушили на повітрі, отримавши 7,15г твердої білої сирогої сполуки, яку очищали флеш-хроматографією (метиленхлорид/етилацетат, 8/2), отримавши 6,7г (63%) твердої білої сполуки

т пл 151-152°C, ¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,24 (s, 1H), 7 35 (s, 5H), 5 6 (s, 1H), 5 09 (s, 2H), 2 82-2 53 (m, 3H), 2 33-2 26 (m, 1H), 1 56 (s, 3H), ¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 174 4, 172 4, 154 8, 136 9, 128 3, 127 8, 127 7, 65 3, 54 6, 29 2, 29 0, 22 18, ВЕРХ Waters Nova-Pak/C₁₈ колонка, 4 мікрон, 3 9x150мм, 1мл/хв, 240нм, 20/80 CH₃CN/H₃PO₄(водн.), 6 6хв, 100%) Аналіз розраховано для C₁₄H₁₆N₂O₄ Теор С, 60 86, Н, 5 84, N, 10 14 Знайдено С, 60 94, Н, 5 76, N, 10 10

Б 3-аміно-3-метилпїперидин-2 6-діон 3,0г (10,9 ммоль) N-бензілоксикарбонїл-3-аміно-3-метилпїперидин-2,6-діону при обережному нагріванні розчинили в 270мл етанолу і охолодили до кімнатної температури, потім додали 7мл 4N HCl та 0,52г 10% Pd/C підрували в апараті Парра

при 345кПа водню протягом 3 годин, додали для розчинення продукту 65мл води і профільтрували крізь шар броунмілериту, який промили 100мл води. Фільтрат концентрували у вакуумі і твердий залишок збовтували з 50мл етанолу протягом 30 хвилин, профільтровували і сушили, отримавши 3,65г (94%) твердої білої сполуки

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 11 25 (s, 1H), 8 9 (s, 3H), 2 87-2 57 (m, 2H), 2 35-2 08 (m, 2H), 1 54 (s, 3H), ВЕРХ (Waters Nova-Pak/C₁₈ колонка, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 15/85 CH₃CN/H₃PO₄ (води), 1 07хв, 100%)

В 3-метил-3-(1-оксо-4-нітроізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діон. До суміші 2,5г (14,0 ммоль) гідрохлориду α-аміно-α-метил-глутараміду та 3,87г (14,0 ммоль) метил (2-бромметил-3-нітробензоату) в 40мл диметилформаміду додали 3,14г (30,8 ммоль) тріетиламіну під шаром азоту і гріли при перемішуванні під зворотним холодильником протягом 6 годин, охолодили, концентрували у вакуумі і твердий залишок збовтували з 50мл води та метиленхлоридом протягом 30 хвилин, профільтровували, промивали метиленхлоридом і сушили (60°C, 1мм) Перекристалізацією з 80мл метанолу отримали 0,63г (15%) твердої білуватої сполуки

т пл 195-197°C, ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 10 95 (s, 1H), 8 49-8 46 (d, J=8 2Гц, 1H), 8 13-8 09 (d, J=7 4Гц, 1H), 7 86-7 79 (t, J=7 8Гц, 1H), 5 22-5 0 (dd, J=19 4 та 34 6Гц, 2H), 2 77-2 49 (m, 3H), 2 0-1 94 (m, 1H), 1 74 (s, 3H), ¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 173 1, 172 3, 165 0, 143 2, 137 4, 135 2, 130 1, 129 3, 126 9, 57 6, 48 7, 28 9, 27 7, 20 6, ВЕРХ (Waters Nova-Pak/C₁₈, 4 мікрон, 1мл/хв, 240нм, 20/80 CH₃CN/H₃PO₄ (водн), 4 54хв, 99 6%), Аналіз розраховано для C₁₄H₁₃N₃O₅, С, 55 45, Н, 4 32, N, 13 86 Знайдено С, 55 30, Н, 4 48, N, 13 54

Г 3-(4-аміно-1-оксоізоіндолін-2-іл)-3-метилпіперидин-2,6-діон 1,0г (3,3 ммоль) 3-метил-3-(1-оксо-4-нітроізоіндолін-2-іл)піперидин-2,6-діону при обережному нагріванні розчинили в 500мл метанолу і охолодили до кімнатної температури, потім додали під шаром азоту 0,3г 10% Pd/C і гідрували в апараті Парра при 345кПа водню протягом 4 годин і профільтрували крізь шар броунмілериту, який промили 50мл метанолу. Фільтрат концентрували у вакуумі до твердої білуватої сполуки, яку збовтували з 20мл метиленхлориду протягом 30 хвилин, профільтровували і сушили тверду фазу (60°C, 1мм) Перекристалізацією з метанолу (тричі по 100мл) отримали 0,12г (13,3%) твердої білуватої сполуки

т пл 289-292°C, ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 10 85 (s, 1H), 7 19-7 13 (t, J=7 6Гц, 1H), 6 83-6 76 (m, 2H), 5 44 (s, 2H), 4 41 (s, 2H), 2 71-2 49 (m, 3H), 1 9-1 8 (m, 1H), 1 67 (s, 3H), ¹³C ЯМР (DMCO-d₆) δ 173 7, 172 5, 168 0, 143 5, 132 9, 128 8, 125 6, 116 1, 109 9, 57 0, 46 2, 29 0, 27 8, 20 8, ВЕРХ (Waters Nova-Pak/C₁₈, 4 мікрон, 1 мл/хв, 240 нм, 20/80 CH₃CN/H₃PO₄(водн), 1 5хв, 99 6%), Аналіз розраховано для C₁₄H₁₁N₃O₃, С, 61 53, Н, 5 53, N, 15 38 Знайдено С, 61 22, Н, 5 63, N, 15 25

Приклад 18 Таблетки, кожна з яких містить 50мг 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

СКЛАД (на 1000 таблеток)

	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін	50,0
лактоза	50,7
пшеничний крохмаль	7,5
поліетиленгліколь 6000	5,0
тальк	5,0
стеарат магнію	1,8
демінералізована вода	за потребою

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,6меш, потім активний інгредієнт, тальк, лактозу, стеарат магнію та половину крохмалю ретельно перемішують. Іншу половину крохмалю суспендують у 40 мл води і додають цю суспензію до киплячого розчину поліетиленгліколю в 100мл води, отриману пасту додають до сипучої складової, змішують та гранулюють, додаючи за необхідністю воду. Гранулят сушать протягом ночі при 35°C і пропускають крізь сито 1,2меш, далі пресують в опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 6 мм та канавкою з верхнього боку

Приклад 19 Таблетки, кожна з яких містить 100мг 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

СКЛАД (на 1000 таблеток)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін	100,0
лактоза	100,0
пшеничний крохмаль	47,0
стеарат магнію	3,0

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,6меш, потім активний інгредієнт, лактозу, стеарат магнію та половину крохмалю ретельно перемішують

Іншу половину крохмалю суспендують у 40мл води і додають цю суспензію до 100мл киплячої води, отриману пасту додають до сипучої складової, змішують та гранулюють, додаючи за необхідністю воду. Гранулят сушать протягом ночі при 35°C і пропускають крізь сито 1,2меш, далі пресують в опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 6 мм та канавкою з верхнього боку

Приклад 20 Таблетки для жування, кожна з яких містить 75мг 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

КОМПОЗИЦІЯ (на 1000 таблеток)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін	75,0
маніт	230,0
лактоза	150,0
тальк	21,0
гліцин	12,5
стеаринова кислота	10,0
сахарин	1,5
5% розчин желатину	за потребою

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,25меш, маніт та лактозу змішують та гранулюють, додаючи розчин желатину і пропускаючи крізь сито 2меш, сушать при 50°C і знов пропускають крізь сито 1,7меш. Обережно перемішують 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін, гліцин та сахарин, додають гранулят маніту та лактози, стеаринову кислоту та тальк і все ретельно перемішують, пресують в

опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 10мм та канавкою з верхнього боку

Приклад 21 Таблетки, кожна з яких містить 100мг 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

КОМПОЗИЦІЯ (на 1000 таблеток)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін	10,0
лактоза	328,5
кукурудзяний крохмаль	17,5
поліетиленгліколь 6000	5,0
тальк	25,0
стеарат магнію	4,0
демінералізована вода	за потребою

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,6меш, потім активний імідний інгредієнт, тальк, лактозу, стеарат магнію та половину крохмалю ретельно перемішують. Іншу половину крохмалю суспендують у 65мл води і додають цю суспензію до киплячого розчину поліетиленгліколю в 260мл води, отриману пасту додають до сипучої складової, змішують та гранулюють, додаючи за необхідністю воду. Гранулянт сушать протягом ночі при 35°C і пропускають крізь сито 1,2меш, далі пресують в опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 10мм та канавкою з верхнього боку

Приклад 22 Желатинові сухозаповнені капсули, кожна з яких містить 100мг 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

КОМПОЗИЦІЯ (на 1000 капсул)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін	100,0
мікрористалічна целюлоза	30,0
лаурилсульфат натрію	2,0
стеарат магнію	8,0

Лаурилсульфат натрію пропускають у 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін крізь сито 0,2меш, потім ретельно перемішують протягом 10 хвилин. Додають крізь сито 0,9меш мікрористалічну целюлозу, знов ретельно перемішують протягом 10 хвилин. Наприкінці додають крізь сито 0,8меш стеарат магнію, перемішують протягом 3 хвилин, по 140мг суміші вводять у желатинові сухозаповнені капсули розміру 0 (подовжені)

Приклад 23 0,2% розчин для вливання, можна виготовити у такий спосіб

КОМПОЗИЦІЯ	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін	5,0
хлорид натрію	22,5
фосфатний буфер pH 7,4	300,0
демінералізована вода	до 2500мл

1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-5-аміноізоіндолін розчиняють у 1000мл води і фільтрують крізь мікрофільтр. Додають буфер і воду до 2500мл. Дози по 1,0 чи 2,5мл вводять у скляні ампули (з вмістом іміду в кожній 2,0 чи 5,0мг)

Приклад 24 Таблетки, кожна з яких містить 50мг 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуорізоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

СКЛАД (на 1000 таблеток)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуорізоіндолін	50,0
лактоза	50,7
пшеничний крохмаль	7,5
поліетиленгліколь 6000	5,0
тальк	5,0
стеарат магнію	1,8
демінералізована вода	за потребою

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,6меш, потім активний інгредієнт, тальк, лактозу, стеарат магнію та половину крохмалю ретельно перемішують. Іншу половину крохмалю суспендують у 40мл води і додають цю суспензію до киплячого розчину поліетиленгліколю в 100мл води, отриману пасту додають до сипучої складової, змішують та гранулюють, додаючи за необхідністю воду. Гранулянт сушать протягом ночі при 35°C і пропускають крізь сито 1,2меш, далі пресують в опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 6мм та канавкою з верхнього боку

Приклад 25 Таблетки, кожна з яких містить 100мг 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуорізоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

СКЛАД (на 1000 таблеток)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуорізоіндолін	100,0
лактоза	100,0
пшеничний крохмаль	47,0
стеарат магнію	3,0

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,6меш, потім активний інгредієнт, лактозу, стеарат магнію та половину крохмалю ретельно перемішують. Іншу половину крохмалю суспендують у 40мл води і додають цю суспензію до 100мл киплячої води, отриману пасту додають до сипучої складової, змішують та гранулюють, додаючи за необхідністю воду. Гранулянт сушать протягом ночі при 35°C і пропускають крізь сито 1,2меш, далі пресують в опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 6 мм та канавкою з верхнього боку

Приклад 26 Таблетки для жування, кожна з яких містить 75мг 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуорізоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

КОМПОЗИЦІЯ (на 1000 таблеток)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуорізоіндолін	75,0
маніт	230,0
лактоза	150,0
тальк	21,0
гліцин	12,5
стеаринова кислота	10,0
сахарин	1,5
5% розчин желатину	за потребою

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,25меш, маніт та лактозу змішують та гранулюють, додаючи розчин желатину і пропускаючи крізь сито 2 меш, сушать при 50°C і знов пропускають крізь сито 1,7меш. Обережно перемішують 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-

4,5,6,7-тетрафлуоризоіндолін, гліцин та сахарин, додають гранулят маніту та лактози, стеаринову кислоту та тальк і все ретельно перемішують, пресують в опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 10мм та канавкою з верхнього боку

Приклад 27 Таблетки, кожна з яких містить 10мг 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

КОМПОЗИЦІЯ (на 1000 таблеток)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндолін	10,0
лактоза	328,5
кукурудзяний крохмаль	17,5
поліетиленгліколь 6000	5,0
тальк	25,0
стеарат магнію	4,0
демінералізована вода	за потребою

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,6меш, потім активний імідний інгредієнт, тальк, лактозу, стеарат магнію та половину крохмалю ретельно перемішують. Іншу половину крохмалю суспендують у 65мл води і додають цю суспензію до киплячого розчину поліетиленгліколю в 260мл води, отриману пасту додають до сипучої складової, змішують та гранулюють, додаючи за необхідністю воду. Гранулят сушать протягом ночі при 35°C і пропускають крізь сито 1,2меш, далі пресують в опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 10мм та канавкою з верхнього боку

Приклад 28 Желатинові сухозаповнені капсули, кожна з яких містить 100мг 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

КОМПОЗИЦІЯ (на 1000 капсул)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндолін	100,0
мікрокристалічна целюлоза	30,0
лаурилсульфат натрію	2,0
стеарат магнію	8,0

Лаурилсульфат натрію пропускають 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндолін крізь сито 0,2меш, потім ретельно перемішують протягом 10 хвилин. Додають крізь сито 0,9меш мікрокристалічну целюлозу, знов ретельно перемішують протягом 10 хвилин. Наприкінці додають крізь сито 0,8меш стеарат магнію, перемішують протягом 3 хвилин, по 140мг суміші вводять у желатинові сухозаповнені капсули розміру 0 (подовжені)

Приклад 30 0,2% розчин для вливання, можна виготовити в такий спосіб

КОМПОЗИЦІЯ	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндолін	5,0
хлорид натрію	22,5
фосфатний буфер pH 7,4	300,0
демінералізована вода	до 2500мл

1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндолін розчиняють у 1000мл води і фільтрують крізь мікрофільтр. Додають буфер і воду до 2500мл. Дози по 1,0 чи 2,5мл вводять у скляні ампули (з вмістом іміду в кожній 2,0 чи

5,0мг)

Приклад 31 Таблетки, кожна з яких містить 50мг 1-оксо-2-(2,6-діоксо-3-метилпіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

СКЛАД (на 1000 таблеток)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксо-3-метилпіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндолін	50,0
лактоза	50,7
пшеничний крохмаль	7,5
поліетиленгліколь 6000	5,0
тальк	5,0
стеарат магнію	1,8
демінералізована вода	за потребою

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,6меш, потім активний інгредієнт, тальк, лактозу, стеарат магнію та половину крохмалю ретельно перемішують. Іншу половину крохмалю суспендують у 40мл води і додають цю суспензію до киплячого розчину поліетиленгліколю в 100мл води, отриману пасту додають до сипучої складової, змішують та гранулюють, додаючи за необхідністю воду. Гранулят сушать протягом ночі при 35°C і пропускають крізь сито 1,2меш, далі пресують в опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 6 мм та канавкою з верхнього боку

Приклад 32 Таблетки, кожна з яких містить 100 1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-аміноизоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб

СКЛАД (на 1000 таблеток)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксопіперидин-3-іл)-4-аміноизоіндолін	100,0
лактоза	100,0
пшеничний крохмаль	47,0
стеарат магнію	3,0

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,6меш, потім активний інгредієнт, лактозу, стеарат магнію та половину крохмалю ретельно перемішують. Іншу половину крохмалю суспендують у 40мл води і додають цю суспензію до 100мл киплячої води, отриману пасту додають до сипучої складової, змішують та гранулюють, додаючи за необхідністю воду. Гранулят сушать протягом ночі при 35°C і пропускають крізь сито 1,2меш, далі пресують в опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 6 мм та канавкою з верхнього боку

Приклад 33 Таблетки для жування, кожна з яких містить 75мг 2-(2,6-діоксо-3-метилпіперидин-3-іл)-4-амінофталіміду, можна виготовити у такий спосіб

КОМПОЗИЦІЯ (на 1000 таблеток)	маса (г)
2-(2,6-діоксо-3-метилпіперидин-3-іл)-4-амінофталімід	75,0
маніт	230,0
лактоза	150,0
тальк	21,0
гліцин	12,5
стеаринова кислота	10,0
сахарин	1,5
5% розчин желатину	за потребою

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,25меш, маніт та лактозу змішують та

гранулюють, додаючи розчин желатину і пропускаючи крізь сито 2меш, сушать при 50°C і знов пропускають крізь сито 1,7меш. Обережно перемішують 2-(2,6-діоксо-3-метилпіперидин-3-іл)-4-амінофталіміди, ліцини та сахарин, додають гранулят маніту та лактози, стеаринову кислоту та тальк і все ретельно перемішують, пресують в опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 10мм та канавкою з верхнього боку.

Приклад 34 Таблетки, кожна з яких містить 10мг 2-(2,6-діоксоетилпіперидин-3-іл)-4-амінофталіміду, можна виготовити у такий спосіб:

КОМПОЗИЦІЯ (на 1000 таблеток)	маса (г)
2-(2,6-діоксоетилпіперидин-3-іл)-4-амінофталімід	10,0
лактоза	328,5
кукурудзяний крохмаль	17,5
поліетиленгліколь 6000	5,0
тальк	25,0
стеарат магнію	4,0
демінералізована вода	за потребою

Всі тверді інгредієнти спочатку пропускають крізь сито 0,6меш, потім активний імідний інгредієнт, тальк, лактозу, стеарат магнію та половину крохмалю ретельно перемішують. Іншу половину крохмалю суспендують у 65мл води і додають цю суспензію до киплячого розчину поліетиленгліколю в 260мл води, отриману пасту додають до сипучої складової, змішують та гранулюють, додаючи за необхідністю воду. Гранулят сушать протягом ночі при 35°C і пропускають крізь сито 1,2меш, далі пресують в опуклі з обох боків таблетки діаметром приблизно 10мм та канавкою з верхнього боку.

Приклад 35 Желатинові сухозаповнені

капсули, кожна з яких містить 100мг 1-оксо-2-(2,6-діоксо-3-метилпіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндоліну, можна виготовити у такий спосіб:

КОМПОЗИЦІЯ (на 1000 капсул)	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксо-3-метилпіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндолін	100,0
мікрокристалічна целюлоза	30,0
лаурилсульфат натрію	2,0
стеарат магнію	8,0

Лаурилсульфат натрію пропускають 1-оксо-2-(2,6-діоксо-3-метилпіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндолін крізь сито 0,2меш, потім ретельно перемішують протягом 10 хвилин. Додають крізь сито 0,9меш мікрокристалічну целюлозу, знов ретельно перемішують протягом 10 хвилин. Наприкінці додають крізь сито 0,8меш стеарат магнію, перемішують протягом 3 хвилин, по 140мг суміші вводять у желатинові сухозаповнені капсули розміру 0 (подовжені).

Приклад 36 0,2% розчин для вливання, можна виготовити у такий спосіб:

КОМПОЗИЦІЯ	маса (г)
1-оксо-2-(2,6-діоксо-3-метилпіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндолін хлорид натрію	5,0
фосфатний буфер pH 7,4	22,5
демінералізована вода	300,0
1-оксо-2-(2,6-діоксо-3-метилпіперидин-3-іл)-4,5,6,7-тетрафлуоризоіндолін	до 2500мл

розчиняють у 1000мл води і фільтрують крізь мікрофільтр. Додають буфер і воду до 2500мл. Дози по 1,0 чи 2,5мл вводять у скляні ампули (з вмістом іміду в кожній 2,0 чи 5,0мг).