



(19) **EESTI VABARIIK**
PATENDIAMET

(11) **EE 200100537 A**

(51) Int. Cl.7: **C07D 237/26**
C07D 401/04
C07D 403/04
A61K 31/502
A61P 29/00

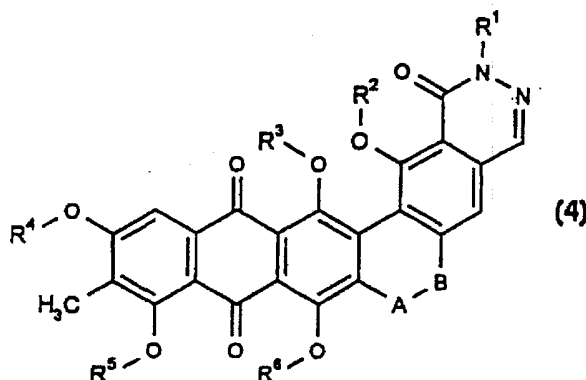
(12) **PATENDITAOTLUS**

(21) Patenditaotluse number: P200100537	(71) Patenditaotleja: Arzneimittelwerk Dresden GmbH Meissner Strasse 35, D-01445 Radebeul, DE
(85) Rahvusvahelise patendi- taotluse siseriiklikku faasi esitamise kuupäev: 16.10.2001	(72) Leiutise autorid: Regina Draheim Hermann-Illgen-Strasse 12, D-01445 Radebeul, DE Thomas Kronbach Elbstrasse 3B, D-01445 Radebeul, DE Lothar Heinisch Ricarda-Huch-Weg 2, D-07743 Jena, DE Ernst Roemer Über dem Dorfe 65, D-07751 Bucha, DE Norbert Höfgen Hufenweg 1, D-01458 Medingen, DE Hildegard Poppe Kieler Strasse 6, D-01109 Dresden, DE Peter Jütten Rathenaustrasse 3, D-07745 Jena, DE Wolfgang Haas Karl-Königsdorfer-Strasse 16, D-89335 Ichenhausen, DE Walter Werner Meisenweg 7, D-07751 Jena-Cospeda, DE Udo Gräfe Hermann-Löns-Strasse 43b, D-07745 Jena, DE
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse number: PCT/EP00/03182	
(86) Rahvusvahelise patendi- taotluse esitamise kuupäev: 11.04.2000	
(43) Patenditaotluse avaldamise kuupäev: 16.12.2002	
(30) Prioriteediandmed: 17.04.1999 DE 19917505.5	(74) Patendivolinik: Alla Hämmalov OÜ Intels Riia 11-3, 51010 Tartu, EE

(54) **Maduurftalasiini derivaatide kasutamine proinflammatoorsete tsütokiinide inhibiitoritena**

(57) Leiutis on seotud maduuraftalasiini derivaatide kui proinflammatoorsete tsütokiinide inhibiitorite, kasutamisega. Valemile (4) vastavad maduuraftalasiini derivaadid on võimelised inhibeerima tsütokiinide interleukiin-2, interleukiin-4 ja interleukiin-5 toimet ning nad sobivad ravimite valmistamiseks.

(57) The invention relates to the use of maduraphthalazine derivatives as inhibitors of pro-inflammatory cytokines. The maduraphthalazine derivatives of formula (4) are capable of inhibiting the effect of the cytokines interleukin-2, interleukin-4 and interleukin-5 and are suitable for producing medicaments.



**MADUURAF TALASIINI DERIVAATIDE KASUTAMINE
PROINFLAMMATORSETE TSÜTOKIINIDE
INHIBIITORITENA**

Tehnikavaldkond

Leiutis on seotud *per se* tuntud, kui ka uudsete maduurahappe derivaatide kui proinflammatoorsete tsütokiinide inhibiitorite kasutamise-
10 ga nende tsütokiinide poolt vahendatud haiguste raviks mõeldud ravimite valmistamisel.

Tehnikatase

15 Immuunsüsteem kujutab endast erinevate rakkude ja nendevaheliste mediaatorite komplitseeritud võrgustikku. Mediaatorid on intratsellulaarsed signaalmolekulid, mis reguleerivad asjaosaliste rakkude kasvu, diferentseerumist ja talitust. (K.F. Arai et al., Annu. Rev. Biochem., 59, 783, 1990). Üheks tähtsaks mediaatorite rühmaks on
20 tsütokiinid, mille hulka kuuluvad kolooniaid stimuleerivad tegurid ja interleukiinid. Tsütokiinid on polüpeptiidid, mille mitmekülgsed molekulaarseid karakteristikuid, toimemehhanisme, füsioloogilisi funktsioone, samuti nende rolli arvukates haigustes uuritakse nüüdisajal intensiivselt. Nõnda on teada, et üks rühm tsütokiine on vastutav
25 patogeenide suhtes immunoloogiliste kaitsereaktsioonide juhtimises. Kehaväliste osakeste või ainete tuvastamisel, aga samuti kaitsereaktsioonide kaskaadi käivitamises on B-lümfotsüüdid ja T-lümfotsüüdid määrava tähtsusega (H. Holtmann, K. Resch, Naturwissensch., 82, 178, 1995). Nende rakkude korral reguleerivad
30 proliferatsiooni, diferentseerumist ja rakuaktiivsust, samuti ka teiste

tsütokiinide vabastamiskiirust eelkõige interleukiin-2 (IL-2) ja interleukiin-4 (IL-4) (W.J. Pichler, Schweiz. Med. Wochenschr., 127, 341, 1997). Mõlemad tsütokiinid aitava kaasa ka interleukiin-5 (IL-5) suurenenud eraldumisele. Nii võib IL-2 stimuleerida IL-5 sünteesimist T-lümfotsüütides (G.P. Anderson, A.J. Coyle, TIPS, 15, 324, 1994). IL-4 juhib T-rakkude diferentseerumist, tõstmaks Th2-rakkude, mis toodavad eelistatult IL-4 ja IL-5, tekkimist (A. Mori et al., Intern. Immun., 8, 1889, 1996). Nende kolme tsütokiini toime vallandab lõppude lõpuks patogeene, mis võivad tekitada põletikku, vastase vastureaktsiooni.

Selle süsteemi häiretega seostatakse arvukaid haigusi. Nii võivad liigreaktsioonid ohutute võõrainete suhtes põhjustada allergiliselt indutseeritud haigusi, nagu näiteks astmat, riniiti, konjunktiviiti või dermatiiti. Transplanteerimisejärgsed immunoloogilised kaitsereaktsioonid võivad tuua kaasa soovimatuid hülgamisreaktsioone.

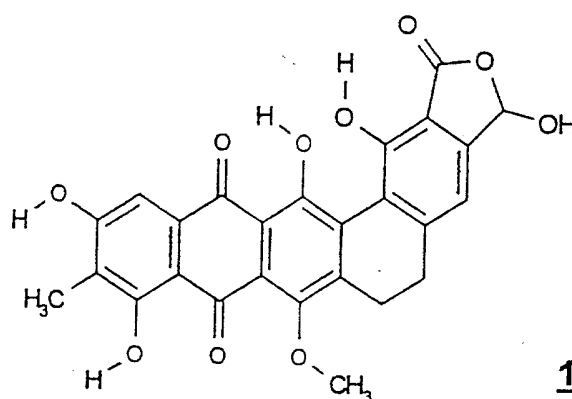
Ained, mis võimaldavad inhibeerida interleukiin-2, interleukiin-4 ja interleukiin-5, peaksid seetõttu olema suure terapeutilise tähendusega nende haiguste ravis, mis on vahendatud nende tsütokiinidega.

On näidatud, et glükokortikosteroidid, nagu näiteks beklometasoon või budesoniid, mis toimivad tugevalt põletikuvastaselt ja immunosupressiivselt, inhibeerivad IL-2, IL-4 ja IL-5 (P.J. Barnes, Eur. Respir. J., 9, lisa 22, 154, 1996 ja J. Schmidt et al., Europ. J. Pharm., 260, 247, 1994). Kõrvalnähtused, nagu silma siserõhu suurenemine, kõrgeenenud infektsioonivastuvõtlikkus, hormonaalse kontrollsüsteemi kahjustused (osteoporoos, kasvu pidurdumine lastel), võivad piirata glükokortikosteroidide kasutamist. Lõpuks leiti, et ka tsüklosporiin A (CsA) avaldab kolmele tsütokiinile inhibeerivat toimet. (B. Ryffel, Pharmacol. Rev., 41, 407, 1989). Ka sel juhul tehti kindlaks erinevate

kõrvalnähtuste (näiteks nefrotoksilisus) juuresolek (D. Faulds, K.L. Goa, P. Benfield, *Drugs*, 45, 953, 1993).

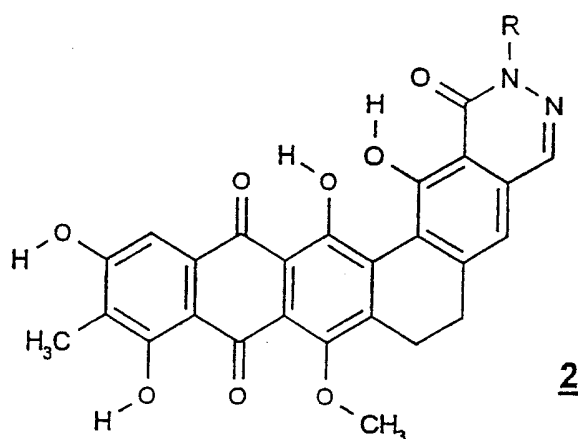
Käesoleva leiutise eesmärgiks on esitada tsütokiinide interleukiin-2, interleukiin-4 ja interleukiin-5 kõrgtoimelised inhibiitorid neist tsütokiinidest vahendatud haiguste raviks mõeldud ravimite valmistamiseks.

Maduurahape, täpsemalt maduurahüdrosülaktoon on *Actinomadura rubra*'st kääritamise teel saadud looduslik produkt (DD 285 614; W.F. Fleck, D.G. Strauss, J. Meyer, *Z. Allg. Mikrobiol.*, 18, 368-398, 1978). Selle ühendi struktuuri (valem 1) selgitas välja Paulus koos kaastöölisega (E.F. Paulus, K. Dornberger, W. Werner, D. Fenske, *Acta Cryst.*, C50, 2064-2067, 1994):

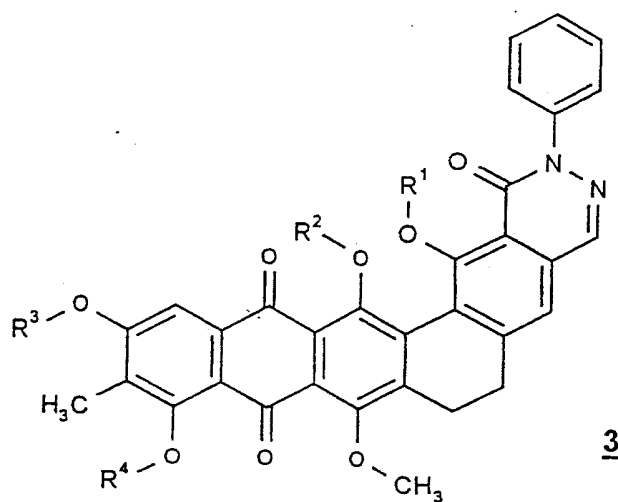


Nende ühendite, kaasa arvatud nende alküülhomoloogide, korral kirjeldati nende antibakteriaalseid, eelistatult grampositiivsete bakterite vastaseid, toimeid (W.F. Fleck et al., *Z. Allg. Mikrobiol.*, 18, 389, 1978).

Lisaks sellele on juba kirjeldatud mõningate valemile 2



- 10 kus, näiteks $-R$ on $-H$, $-CH_3$, $-(CH_2)_2CH_3$, $-(CH_2)_2OH$, $-fenüül$
samuti valemile **3**



kus, näiteks

$$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = -CH_3,$$

$$R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = -COCH_3,$$

25 $R^1 = R^2 = -H$ ja $R^3 = R^4 = -CH_3,$

$$R^1 = R^2 = -COCH_3$$
 ja $R^3 = R^4 = -CH_3,$

$$R^1 = R^2 = R^4 = -H$$
 ja $R^3 = -COOCH_3$

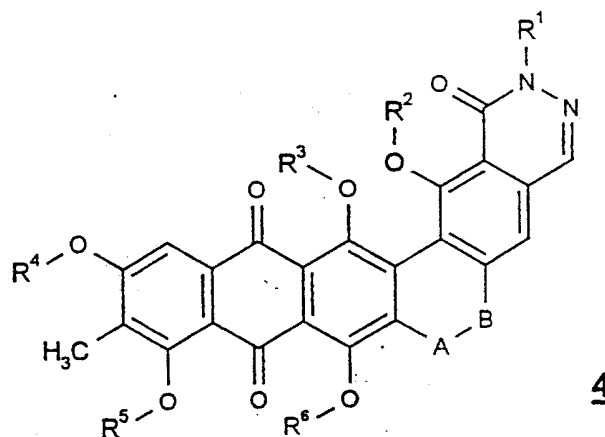
vastavate maduuraftalasiini derivaatide sünteesimist ning nende antimikroobset potentsiaali on uuritud (E. Roemer et al., 4th Int. Conf.

on Chemical Synthesis of Antibiotics and Related Microbial Products, Nashville, USA. 1994).

Leiutise kirjeldus

Üllatavalt leiti, et isegi nii varem tundud, kui ka arvukatel uudsetel maduraftalasiinidel on omadus inhibeerida tsütokiinide interleukiin-2, interleukiin-4 ja interleukiin-5 toimet. Seetõttu on need ühendid suure tähendusega nimetatud tsütokiinidest vahendatud haiguste raviks mõeldud ravimite valmistamisel. Näiteks on tõestatud, et leiutisejärgsetel ühenditel on omadus inhibeerida astmaatilisele hilisfaasi- reaktsioonile iseloomulikku eosinofiilsete granulotsüütide migreerumist kätte.

15 Niisiis on leiutis seotud valemile 4 vastavate ühenditega



25 kus

R^1 on vesinik, samuti

hargnemata või hargnenud ahelaga $C_{1...12}$ -alküül, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküüli, $-N(C_{1...6}$ -alküül) $_2$, $-NHC_{6...14}$ -arüüli, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$,
 30 $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{1...6}$ -arüül), $-NHCOR^7$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-$

$C_{1...6}$ -alküüli, $-O-C_{6...14}$ -arüüli, $-O(CO)R^7$, $-S-C_{1...6}$ -alküüli, $-S-C_{6...14}$ -arüüli, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-OSO_2C_{1...6}$ -alküüli, $-OSO_2C_{6...14}$ -arüüli, $-(CS)R^7$, $-(CO)R^9$, mono-, bi- või tritsükliliste küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 3...14 ringiliikmega karbotsükli, mono-, bi- või tritsükliliste küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 5...15 ringiliikmega ning eelistatult N, O ja S hulgast valitud 1...6 heteroaatomit sisaldava heterotsükliga asendatud, kusjuures

$C_{6...14}$ -arüülrühmad ja sissehaaratud karbotsüklilised ja heterotsüklilised asendajad on omakorda valikuliselt ühe- või mitmekordselt R^{10} -ga asendatud;

ühe- või mitmekordselt küllastumata, hargnemata või hargnenud ahelaga $C_{1...12}$ -alkenüül, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküüli, $-N(C_{1...6}$ -alküül) $_2$, $-NHC_{6...14}$ -arüüli, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$, $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{6...14}$ -arüül), $-NHCOR^7$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1...6}$ -alküüli, $-O-C_{6...14}$ -arüüli, $-O(CO)R^7$, $-S-C_{1...6}$ -alküüli, $-S-C_{6...14}$ -arüüli, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-OSO_2C_{1...6}$ -alküüli, $-OSO_2C_{6...14}$ -arüüli, $-(CS)R^7$, $-(CO)R^9$, mono-, bi- või tritsükliliste küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 3...14 ringiliikmega karbotsükli, mono-, bi- või tritsükliliste küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 5...15 ringiliikmega ning eelistatult N, O ja S hulgast valitud 1...6 heteroaatomit sisaldava heterotsükliga asendatud, kusjuures

$C_{6...14}$ -arüülrühmad ja sissehaaratud karbotsüklilised ja heterotsüklilised asendajad on omakorda valikuliselt ühe- või mitmekordselt R^{10} -ga asendatud;

mono-, bi- või tritsüklilised või ühe- või mitmekordselt küllastumata 3...14 ringiliikmega karbotsüklid, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküüli, $-N(C_{1...6}$ -alküül) $_2$, $-NHC_{6...14}$ -arüüli, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$, $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{6...14}$ -arüül),

7

-NHCOR⁷, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-alküüli, -O-C_{6...14}-arüüli, -O(CO)R⁷, -S-C_{1...6}-alküüli, -S-C_{6...14}-arüüli, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -OSO₂C_{1...6}-alküüli, -OSO₂C_{6...14}-arüüli, -(CS)R⁷, -(CO)R⁹, kusjuures C_{6...14}-arüülrühmad on omakorda valikuliselt ühe- või mitmekordselt R¹⁰-ga asendatud;

mono-, bi- või tritsüklilised küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 5...15 ringiliikmega ja N, O ja S hulgast valitud 1...6 heteroaatomit sisaldavad heterotsüklid, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-alküüli, -N(C_{1...6}-alküül)₂, -NHC_{6...14}-arüüli, -N(C_{6...14}-arüül)₂, -N(C_{1...6}-alküül)(C_{6...14}-arüül), -NHCOR⁷, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-alküüli, -O-C_{6...14}-arüüli, -O(CO)R⁷, -S-C_{1...6}-alküüli, -S-C_{6...14}-arüüli, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -OSO₂C_{1...6}-alküüli, -OSO₂C_{6...14}-arüüli, -(CS)R⁷, -(CO)R⁸-ga asendatud, kusjuures C_{6...14}-arüülrühmad on omakorda valikuliselt ühe- või mitmekordselt R¹⁰-ga asendatud;

karbo- või heterotsüklilised küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 3...10 ringiliikmega spirotsüklid, kusjuures heterotsüklilised süsteemid sisaldavad eelistatult N, O ja S hulgast valitud 1...6 heteroaatomit, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-alküüli, -N(C_{1...6}-alküül)₂, -NHC_{6...14}-arüüli, -N(C_{6...14}-arüül)₂, -N(C_{1...6}-alküül)(C_{6...14}-arüül), -NHCOR⁷, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-alküüli, -O-C_{6...14}-arüüli, -O(CO)R⁷, -S-C_{1...6}-alküüli, -S-C_{6...14}-arüüli, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -OSO₂C_{1...6}-alküüli, -OSO₂C_{6...14}-arüüli, -(CS)R⁷, -(CO)R⁸-ga asendatud, kusjuures C_{6...14}-arüülrühmad on omakorda valikuliselt ühe- või mitmekordselt R¹⁰-ga asendatud;

R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 võivad olla ühesugused või erinevad ja tähendada vesinikku, samuti

hargnemata või hargnenud ahelaga $C_{1...6}$ -alküüli, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküüli, $-N(C_{1...6}$ -
 5 alküül) $_2$, $-NHC_{6...14}$ -arüüli, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$, $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{6...14}$ -arüül), $-NHCOR^7$, $-NO_2$, $-CN$, $-(CO)R^8$, $-(CS)R^7$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1...6}$ -alküüli, $-O-C_{6...14}$ -arüüli, $-O(CO)R^7$, $-S-C_{1...6}$ -alküüli, $-S-C_{6...14}$ -arüüli, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$ -ga asendatud,

$CO-C_{1...6}$ -alküül, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt $-OH$, $-SH$,
 10 $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküüli, $-N(C_{1...6}$ -alküül) $_2$, $-NHC_{6...14}$ -arüüli, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$, $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{6...14}$ -arüül), $-NHCOR^7$, $-NO_2$, $-CN$, $-(CO)R^8$, $-(CS)R^7$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1...6}$ -alküüli, $-O-C_{6...14}$ -arüüli, $-O(CO)R^7$, $-S-C_{1...6}$ -alküüli, $-S-C_{6...14}$ -arüüli, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$ -ga asendatud,

$COO-C_{1...6}$ -alküül, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt $-OH$,
 15 $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküüli, $-N(C_{1...6}$ -alküül) $_2$, $-NHC_{6...14}$ -arüüli, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$, $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{6...14}$ -arüül), $-NHCOR^7$, $-NO_2$, $-CN$, $-(CO)R^8$, $-(CS)R^7$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1...6}$ -alküüli, $-O-C_{6...14}$ -arüüli, $-O(CO)R^7$, $-S-C_{1...6}$ -alküüli, $-S-C_{6...14}$ -arüüli, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$ -ga asendatud;

R^7 on $C_{1...6}$ -alküül, $-O-C_{1...6}$ -alküül, $-O-C_{6...14}$ -arüül, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküül, $-N(C_{1...6}$ -alküül) $_2$, $-NHC_{6...14}$ -arüül, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$, $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{6...14}$ -arüül), $-S-C_{1...6}$ -alküül, $-S-C_{6...14}$ -arüül või mono-, bi- või tritsükliline küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 3...14
 25 ringiliikmega karbotsükkel või mono-, bi- või tritsükliline küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 5...15 ringiliikmega ja eelistatult N, O ja S hulgast valitud 1...6 heteroaatomiga heterotsükkel;

R^8 on $-H$, $-C_{1...6}$ -alküül, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküül, $-N(C_{1...6}$ -alküül) $_2$,
 30 $-NHC_{6...14}$ -arüül, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$, $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{6...14}$ -arüül),

-NHCOR⁷, -OH, -O-C_{1...6}-alküül, -O-C_{6...14}-arüül), -S-C_{1...6}-alküül, -S-C_{6...14}-arüül või mono-, bi- või tritsükliline küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 3...14 ringiliikmega karbotsükkel või mono-, bi- või tritsükliline küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata

5 5...15 ringiliikmega ja eelistatult N, O ja S hulgast valitud 1...6 heteroaatomiga heterotsükkel;

R⁹ on -H, -C_{1...6}-alküül või mono-, bi- või tritsükliline küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 3...14 ringiliikmega karbotsükkel

10 või mono-, bi- või tritsükliline küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 5...15 ringiliikmega ja eelistatult N, O ja S hulgast valitud 1...6 heteroaatomiga heterotsükkel;

R¹⁰ on -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-alküül, -N(C_{1...6}-alküül)₂, -NHC_{6...14}-arüül, -N(C_{6...14}-arüül)₂, -N(C_{1...6}-alküül)(C_{6...14}-arüül), -NHCOR⁷, -NO₂, -CN, -(CO)R⁸, -(CS)R⁷, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-alküül, -O-C_{6...14}-arüül, -O(CO)R⁷, -S-C_{1...6}-alküül, -S-C_{6...14}-arüül, -SOR⁸, -SO₂R⁸; ning

15

A, B võivad olla -CH₂-, -CH(OH) või

20 A + B võib olla -CH=CH-.

Leiutisekohased ühendid on uudsed, v.a teostusnäited 1-5, kus

R², R³, R⁴, R⁵ = -H,

R⁶ = -CH₃,

25 A, B on -CH₂-

ja

R¹ on -H, -CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₂OH, -fenüül,

nagu ka järgmised valemile 4 vastavad ühendid, kus

R¹ = -fenüül, R⁶ = -CH₃, A, B = -CH₂- ja

30 a) R² = R³ = R⁴ = R⁵ = -CH₃,

- b) $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = -\text{COCH}_3$ (teostusnäide 12),
 c) $R^2 = R^3 = -\text{H}$ ja $R^4 = R^5 = -\text{CH}_3$,
 d) $R^2 = R^3 = -\text{COCH}_3$ ja $R^4 = R^5 = -\text{CH}_3$,
 e) $R^2 = R^4 = R^5 = -\text{CH}_3$ ja $R^3 = -\text{H}$,
 5 f) $R^2 = R^4 = R^5 = -\text{CH}_3$ ja $R^3 = -\text{COCH}_3$,
 g) $R^2 = R^3 = R^5 = -\text{H}$ ja $R^4 = -\text{COCH}_3$,
 h) $R^2 = R^3 = R^5 = -\text{H}$ ja $R^4 = -\text{COOCH}_3$ (teostusnäide 7),
 i) $R^2 = R^3 = R^5 = -\text{H}$ ja $R^4 = -\text{CH}_2\text{COOH}$.

- 10 Leiutis on seotud veel valemile 4 vastavate ühendite farmakoloogiliselt sobivate sooladega.

Farmakoloogiliselt sobivaid soolasid saadakse tuntud viisil aluste anorgaaniliste või orgaaniliste hapetega neutraliseerimise või hapete
 15 anorgaaniliste või orgaaniliste alustega neutraliseerimise teel. Anorgaaniliste hapetena tulevad kõne alla, näiteks soolhape, väävelhape, fosforhape või vesinikbromiidhape, orgaaniliste hapetena, näiteks karboksüülhape, sulfo- või sulfoonhape, nagu näiteks äädikhape, viinhape, piimhape, propioonhape, glükoolhape, maloonhape, malehape,
 20 fumaarhape, parkhape, merevaikhape, alghape, bensoehape, 2-fenoksübensoehape, 2-atsetoksübensoehape, kaneelhape, mandelhape, sidrunhape, õunhape, salitsüülhape, 3-aminosalitsüülhape, askorbiinhape, pamohape, nikotiinhape, isonikotiinhape, oksaalhape, aminohapped, metaansulfoonhape, etaansulfoonhape, 2-hüdroksüetaansulfoonhape,
 25 etaan-1,2-disulfoonhape, benseelsulfoonhape, 4-metüülbenseensulfoonhape või naftaleen-2-sulfoonhape. Anorgaaniliste alustena tulevad kõne alla, näiteks naatriumhüdroksiidilahus, kaaliumhüdroksiidilahus, ammoniaak, orgaaniliste alustena, näiteks amiinid, kuid eelistatult tertsiaarsed amiinid, nagu näiteks

trimetüülamiin, trietüülamiin, püridiin, N,N-dimetüülaniliin, kinoliin, isokinoliin, α -pikoliin, β -pikoliin, γ -pikoliin, kinaldiin või pürimidiin.

Sellele lisaks võib valemile 4 vastavate ühendite farmakoloogiliselt sobivaid soolasid saada tertsiarseid aminorühmi sisaldavate derivaatide tuntud viisil kvaterneerimisagensidega vastavateks kvaternaarseteks ammooniumsooladeks teisendamise. Kvaterneerimisagensidena tulevad kõne alla, näiteks alküülhalogeniidid, nagu näiteks metüüljodiid, etüülbromiid ja n-propüülkloriid, aga samuti ka arüülalküülhalogeniidid, nagu näiteks bensüülkloriid või 2-fenüületüülbromiid.

Leiutis on veel seotud asümmeetrilist süsinikuaatomit sisaldavate valemile 4 vastavate ühendite D-vormi, L-vormi ja D,L-segudega, aga samuti ka mitme süsinikuaatomi korral diastereomeersete vormidega. Neid valemile 4 vastavaid ühendeid, milles on asümmeetrilised süsinikuaatomid ja mis on reeglina ratsemaadid, võib tuntud viisil, näiteks mingi optiliselt aktiivse happega lahutada optiliselt aktiivseteks isomeerideks. Samuti on võimalik algusest peale rakendada mingit optiliselt aktiivset lähteainet, kus lõpp-produktina saadakse vastav optiliselt aktiivne või diastereomeerne ühend.

Leiutise objektiks on leiutisekohaste ühendite või nende farmakoloogiliselt sobivate soolade, kui tsütokiinide IL-2, IL-4 ja IL-5 inhibiitorite, kasutamine neist tsütokiinidest vahendatud haiguste raviks mõeldud ravimite valmistamisel.

Nendeks haigusteks on, näiteks bronhiaalastma, allergiline riniit, allergiline konjunktiviit, atoopiline dermatiit, ekseem, allergiline angiit, eosinofiilidest vahendatud põletikud, nagu näiteks eosinofiilne fastsiit, eosinofiilne pneumoonia ja PIE-sündroom, autoimmuunhaigused, nagu

näiteks reumatoidartriit, reumatoidspondüliit, *lupus erythematosus*, hulgakoldekõvastus, psoriaas, glomerulonefriit ja uveiid, insuliinist sõltuv melliitdiabeet ja sepsis.

- 5 Leiutisejärgseid ühendeid või nende farmakoloogiliselt sobivaid sooli kasutatakse veel rakkude, kudede või organite transplantatsioonile järgneva hülgamisreaktsiooni tõkestamiseks mõeldud ravimite valmistamiseks.
- 10 Ravimi valmistamiseks kasutatakse koos tavaliste abiainete, kandurite ja lisanditega leiutisejärgsete ühendite või nende soolade efektiivset doosi. Toimeaine doos on manustamisteest, patsiendi vanusest, kehakaalust, ravitava haiguse loomusest ja tõsidusest jms sarnastest teguritest sõltuvalt varieeruv. Päevase doosi võib manustada ühekordse
- 15 üksikdoosina või see võib olla jaotatud kaheks või enamaks päevaseks doosiks ning selle suurus on reeglina 0,001-100 mg.

Sobivateks manustamisvormideks on oraalsed, parenteraalsed, intravenoossed, transdermaalsed, toopilised, inhalatiivsed ja

20 intranasaalsed formulatsioonid.

Rakendamiseks sobivad tavalised galeenilised formulatsioonid, nagu näiteks tabletid, dražeed, kapslid, disperseeritavad pulbrid, graanulid, vesilahused, vesi- või õlisuspensioonid, siirupid, mahlad või tilgad.

Tahked ravimvormid võivad sisaldada inertseid ingrediente ja kandureid, nagu näiteks kaltsiumkarbonaat, kaltsiumfosfaat, naatriumfosfaat, laktoos, tärklis, mannitool, alginaat, želatiin, guarkummi, magneesium- või alumiiniumstearaat, metüültselluloos, talk, ülipeenestatud

30 ränihapped, silikoonõli, kõrgmolekulaarsed rasvhapped (näiteks

stearhape), želatiin, agar-agar või taime- või loomarasvad ja -õlid, tahked kõrgmolekulaarsed polümeerid (näiteks polüetüleenglükool); oraalseks maustamiseks sobivad formulatsioonid võivad sisaldada veel maitse- ja/või magusaineid.

Vedelad ravimvormid võivad olla steriliseeritud ja/või vajaduse korral sisaldada abiaineid, nagu näiteks säilitusainid, stabilisaatorid, niisutusagense, penetratsiooniagense, emulgaatoreid, laetusaineid, solubilisaatoreid, sooli, suhkrut või suhkrualkohole osmootilise rõhu
10 reguleerimiseks või puhverdamiseks ja/või viskoossusregulaatoreid. Sellisteks lisanditeks on, näiteks tartaat- ja tsitraatpuhvid, etanool, kompleksitekitajaid (näiteks etüleendiamiintetraädikhape ja selle mittetoksilised soolad). Viskoossuse regulaatoritena tulevad kõne alla
15 kõrgmolekulaarsed polümeerid, nagu näiteks vedel polüetüleenoksiid, mikrokristallilised tselluloosid, karboksümetüülselluloosid, polüvinüülpürrolidoon, dekstraan või želatiin. Tahketeks kanduriteks on, näiteks tärklis, laktoos, mannitool, metüülselluloos, talk, ülipeenestatud ränihapped, kõrgmolekulaarsed rasvhapped (näiteks stearhape), želatiin, agar-agar, kaltsiumfosfaat, magneesiumstearaat, looma- ja taimeraskvad,
20 tahked kõrgmolekulaarsed polümeerid, nagu näiteks polüetüleenglükool.

Parenteraalse või toopilise manustamise õlised suspensioonid võivad sisaldada taime-, sünteetilisi või polüsünteetilisi õlised, nagu näiteks 1 kuni 6 süsinikuaatomiga ühe- kuni kolmealuseliste alkoholidega, nagu
25 näiteks metanooli, etanooli, propanooli, butanooli, pentanooli või nende isomeeridega, glükooli või glütserooliga esterdatud rasvhappeahelas 8 kuni 22 süsinikuaatomiga vedelate rasvhapete, näiteks palmitiin-, lauriin-, tridetsüül-, margariin-, stear-, arahiis-, müristiin-, beheen-, pentadetsüül-, linoleen-, elaidiin-, brasidiin-, eruuk- või oleiinhape,
30 estreid. Sellisteks rasvhappeestriteks on, näiteks kaubanduslikult

saadaolevad miglööol, isopropüülmüristaat, isopropüülpalmiit, isopropüülstearaat, PEG 6-kaprhape, küllastunud rasvalkoholide kaprüül/kaprhape estrid, polüoksüetüleenglütserooltrioleaat, etüüloleaat, vahased rasvhappeestrid, nagu näiteks kunstlik pardi 5 pärani punäärmerasv, kookosrasvhape-isopropüülester, oleüüloleaat, detsüüloleaat, etüüllaktaat, dibutüülftalaat, diisopropüüladipaas, polüool-rasvhappeestrid. Samuti sobivad erineva viskoossusega silikoonõlid või rasvalkoholid, nagu näiteks isotridetsüülalkohol, 2-oktüüldodekanool, tsetüülstearüülalkohol või oleüülalkohol, rasvhapped, nagu näiteks 10 oleiinhape. Samuti võib kasutada taimeõlisisid, nagu näiteks riitsinusõli, mandliõli, oliivõli, seesamõli, puuvillaseemneõli, maapähkliõli või sojaõli.

Sobivateks lahustiteks, geelitekitajateks ja solubilisaatoriteks on vesi või 15 veega segunevad lahustid. Selleks sobivad, näiteks etanool või isopropüülalkohol, bensüülalkohol, 2-oktüüldodekanool, polüetüleenglükool, samuti ftalaat, adipaas, propüleenglükool, glütseriin, di- või tripropüleenglükool, vahad, metüülsellosolv, tsellosolv, estrid, morfoliinid, dioksaan, dimetüülsulfoksiid, dimetüülformamiid, 20 tetrahüdrofuraan, tsükloheksanoon jne.

Kiletakitajana võib kasutada tsellulooseetreid, mis lahustuvad või 25 punduvad nii vees kui orgaanilistes lahustites, nagu näiteks hüdroksüpropüülmetüülselluloos, metüülselluloos, etüülselluloos või lahustuvad tärklised.

Samuti on võimalikud geeli- ja kiletakitajate omavahelised seguvormid. Siin võib eelkõige kasutada ioonseid makromolekule, nagu näiteks naatriumkarboksümetüülselluloosi, polüakrüülhapet, 30 polümetakrüülhapet ja nende sooli, naatriumamülopektiinsemiglükolaati,

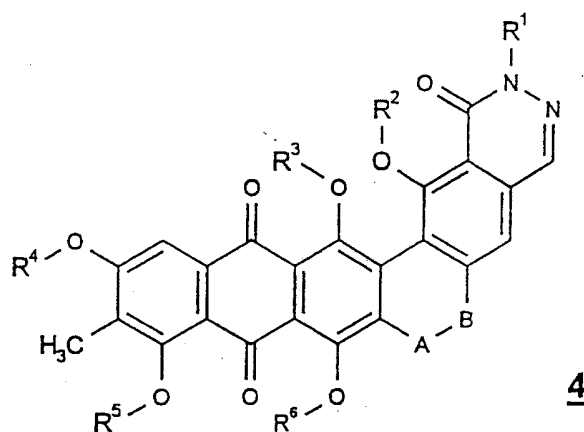
alghapet või propüleenglükoolalginaati naatriumsoolana, kummiaraabikut, ksantaankummi, guarikummi või karrageeni.

Teiste formuleerimisabivahenditena võib kasutada järgmisi aineid:
5 glütseriin, erineva viskoossusega parafiin, trietanoolamiin, kollageen, allantoiin, novantisoalhape. Samuti võib osutada vajalikuks lisada pindaktiivseid aineid, emulgaatoreid või niisutusaineid, nagu näiteks Na-laurüülsulfaat, rasvalkoholeetrisulfaadid, di-Na N-laurüül- β -iminodipropionaat, polüoksüetüülitud riitsinusõli või sorbitaan-
10 monooleaat, sorbitaanmonostearaat, polüsorbaadid (näiteks Tween), tsetüülakohol, letsitiin, glütseroolmonostearaat, poloksüetüleenstearaat, alküülfenoolpolüglükooleetrid, tsetüültrimetüülammooniumkloriid või mono/dialküülpolüglükooleetter-ortofosforhappe monoetanoolamiinsoolad. Vajaduse korral võib soovitud formulatsioonide valmistamiseks
15 kasutada stabilisaatoreid, nagu näiteks montmorilloniiti või kolloidseid ränihappeid stabiliseerimaks emulsioone või tõkestamaks aktiivsete ainete, nagu näiteks antioksidantide, näiteks tokoferoolide või butüülhüdrosüaanisooli, või säilitusainete, nagu näiteks p-hüdrosübensoehappeestrite, lagunemist.

Preparaatide valmistamine, pakendamine ja sulgemine toimub tavalistes mikroobivastastes ja mikroobivabades tingimustes.

Teostusnäited

Leiutisejärgsete ühendite seast tuuakse näidetena järgmised ühendid:

4

Ühend	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	A	B
1	H	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂
2	CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂
3	(CH ₂)CH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂
4	(CH ₂) ₂ OH	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂
5	C ₆ H ₅	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂
6	(CH ₂) ₂ OCOCH ₃	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂
7	C ₆ H ₅	H	H	COOCH ₃	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂
8	(CH ₂) ₂ NH ₂	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂
9	2-püridüül-	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂
10	C ₆ H ₅	H	H	H	H	H	CH ₂	CH ₂
11	CH ₂ CH(OC ₂ H ₅) ₂	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂
12	C ₆ H ₅	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	CH ₃	CH ₂	CH ₂
13	C ₆ H ₅	H	H	H	H	CH ₃	-CH=CH-	
14	C ₆ H ₅	H	H	H	H	CH ₃	CHOH	CHOH
15	2-imidasolüül-	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂
16	2-püridüül-	H	H	H	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂
17	C ₆ H ₅	H	H	CH ₂ CH=CH ₂	H	CH ₃	CH ₂	CH ₂

Leiutisejärgseid ühendeid võib valmistada *per se* tuntud sünteesimeetodite järgi, näiteks nende järgmiste variantide järgi:

2-fenüül-10,12,15,16-tetrahüdroksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diookso-6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (5)

Maduurahüdroksülaktooni 5%-lisele segule jäises äädikhappes lisatakse
5 2 mooliekvivalenti fenüülhüdrasiini ja seda keedetakse tagasijooksul 30 minutit. Seejärel jäetakse reaktsioonisegu umbes 12 tunniks toatemperatuuri juures seisma. Väljakristalliseerunud punane tahkis filtreeritakse imemise teel välja, see pestakse jäise äädikhappes ja kuivatatakse. Toorprodukt ekstraheeritakse Soxletis tetrahydrofuraaniga
10 (THF). Jahutamisel kristalliseerub produkt välja ning see eraldatakse imemise teel ja kuivatatakse. Saagis moodustab umbes 83% teoreetilisest väärtusest.

Sulamispunkt: 350-353 °C (laguneb), MS (C₃₂H₂₂N₂O₈, M = 562): m/z = 563,0 [M+H]⁺

Analoogselt valmistati järgmised teostusnäited:

10,12,15,16-tetrahüdroksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diookso-6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (1)

20 Sulamispunkt: >360 °C, MS (C₂₆H₁₈N₂O₈, M = 486): m/z = 487,2 [M+H]⁺

2-metüül-10,12,15,16-tetrahüdroksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diookso-6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (2)

Sulamispunkt: >350 °C, MS (C₂₇H₂₀N₂O₈, M = 500): m/z = 501,1 [M+H]⁺

25

2-propüül-10,12,15,16-tetrahüdroksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diookso-6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (3)

Sulamispunkt: 350-351 °C, MS (C₂₉H₂₄N₂O₈, M = 528): m/z = 529,1 [M+H]⁺

2-(2-hüdoksüetüül)-10,12,15,16-tetrahüdoksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetrahüdoksünaftatseen[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (4)

Sulamispunkt: >300 °C, MS (C₂₈H₂₂N₂O₉, M = 530): m/z = 531,1 [M+H]⁺

2-(2-atseetoksüetüül)-10,12,15,16-tetrahüdoksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetrahüdranaftatseen[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (6)

Sulamispunkt: >350 °C, MS (C₃₀H₂₄N₂O₁₀, M = 572): m/z = 573,1
10 [M+H]⁺

2-(2-aminoetüül)-10,12,15,16-tetrahüdoksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetrahüdranaftatseen[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (8)

Sulamispunkt: >350 °C (laguneb), MS (C₂₈H₂₅N₃O₈, M = 529): m/z =
15 530,1 [M+H]⁺

2-(2,2-dietoksüetüül)-10,12,15,16-tetrahüdoksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetrahüdranaftatseen[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (11)

20 Sulamispunkt: 285 °C, MS (C₃₂H₃₁N₂O₁₀, M = 603): m/z = 604,1 [M+H]⁺

2-(2-imidasolüül)-10,12,15,16-tetrahüdoksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetrahüdranaftatseen[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (15)

Sulamispunkt: >350 °C (laguneb), MS (C₂₉H₂₀N₄O₈, M = 552): m/z =
25 553,1 [M+H]⁺

2-(2-püridüül)-10,12,15,16-tetrahüdoksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetrahüdranaftatseen[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (16)

Sulamispunkt: >350 °C, MS (C₃₁H₂₁N₃O₈, M = 563): m/z = 564,1 [M+H]⁺

Kasutades lähteainena demetüülmaduurahüdroksülaktooni, saadi näitega (5) analoogsel viisil veel järgmised teostusnäited:

2-(2-püridüül)-8,10,12,15,16-pentahüdroksü-11-metüül-9,14-diokso-
5 6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (9)

Sulamispunkt: >350 °C, MS (C₃₀H₁₉N₃O₈, M = 549): m/z = 550,1 [M+H]⁺

2-fenüül-8,10,12,15,16-pentahüdroksü-11-metüül-9,14-diokso-
6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (11)

10 Sulamispunkt: >350 °C, MS (C₃₁H₂₀N₂O₈, M = 548): m/z = 549,1 [M+H]⁺

Demetüülmaduurahüdroksülaktooni valmistamine

400 mg (0,8 mmooli) maduurahüdroksülaktooni lahusele 50 ml jäises
15 äädikhappes lisatakse 40 ml 35%-list HBr lahust jäises äädikhappes ning
saadud segu kuumutatakse kuni keemiseni 1 tund. Pärast
toatemperatuurini jahutamist aurutatakse reaktsioonisegu kuni
kuivumiseni. Toorprodukt ekstraheeritakse THF-ga. Saadakse 280 mg
demetüülmaduurahüdroksülaktooni. Selle saagis moodustab 75%
20 teoreetilisest väärtusest.

Sulamispunkt: >350 °C, (laguneb), MS (C₂₅H₁₆O₁₀, M = 476): m/z =
477,3 [M+H]⁺.

2-fenüül-10,15,16-trihüdroksü-8-metoksü-12-metoksükarbonüüloksü-
25 11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-
ftalasiin-1-oon (7)

281,2 mg (0,5 mmooli) 2-fenüül-10,12,15,16-tetrahüdroksü-8-metoksü-
11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-
ooni (5) lahus 2 ml naatriumhüdroksiidi 2 M lahuses lahjendatakse 5 ml
30 veega. Selle lahuse temperatuur viiakse 5 °C juurde ning seda segades

lisatakse 2 ml metüülkloroformaati. Seejärel segatakse segu toatemperatuuri juures 30 minutit ning siis see neutraliseeritakse äädikhappega. Sadestunud produkt filtreeritakse imemise teel välja, saadakse 260 mg produkti. Selle saagis moodustab 84% teoreetilisest väärtusest.

Sulamispunkt: >350 °C, MS ($C_{34}H_{24}N_2O_{10}$, $M = 620$): $m/z = 621,0$ $[M+H]^+$.

2-fenüül-10,12,15,16-tetraatsetoksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-

10 diokso-6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (12)

167 mg (0,3 mmooli) 2-fenüül-10,12,15,16-tetrahüdroksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-

ooni (5) lahusele 5 ml CH_2Cl_2 -s lisatakse atseetanhüdriid ja püridiin,

kumbagi 0,5 ml. Pärast 1 mg DMAP lisamist segatakse segu 1 tund

15 toatemperatuuri juures. Värskendamiseks hapestatakse reaktsioonisegu lahjendatud soolhappega ning vesifaas ekstraheeritakse CH_2Cl_2 -ga.

Ühendatud orgaanilised faasid kuivatatakse $MgSO_4$ kohal ning

aurutatakse kuivumiseni. Saadakse 180 mg produkti. Selle saagis

moodustab 83% teoreetilisest väärtusest.

20 Sulamispunkt: 273 °C, MS ($C_{40}H_{30}N_2O_{12}$, $M = 730,7$): $m/z = 731,5$

$[M+H]^+$.

2-fenüül-12-allüül-10,15,16-trihüdroksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-

25 diokso-6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (17)

1 g (1,78 mmooli) 2-fenüül-10,12,15,16-tetrahüdroksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetrahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-

ooni (5) lahusele 10 ml CH_2Cl_2 -s lisatakse üksteise järel mõneminutiliste

ajavahemike möödudes ja segu kogu aeg segades 10 ml vett, 10 mg

tetrabutüülammooniumbromiidi, 120 mg (3 mmooli) peenestatud

30 naatriumhüdrosiidi ja 0,26 ml (2,8 mmooli) allüülbromiidi. Pärast 24-

tunnulist toatemperatuuri juures seismist lahjendatakse segu 40 ml veega ning siis see hapestatakse HCl 10%-lise vesilahusega. Lahutatakse orgaaniline faas ja vesifaasi ekstraheeritakse kaks korda 30 ml CH₂Cl₂-ga. Ühendatud orgaanilised faasid kuivatatakse MgSO₄ kohal ning ilma eelneva kontsentreerimiseta filtreeritakse läbi 20 g silikageel-60 filtri. Saadud produkti elueeritakse CH₂Cl₂-ga seni, kuni see muutub värvituks ning siis see aurutatakse kuivumiseni. Saadakse 370 mg produkti. Selle saagis moodustab 35% teoreetilisest väärtusest.

Sulamispunkt: 163 °C, MS (C₃₅H₂₆N₂O₈, M = 602): m/z = 603,0 [M+H]⁺.

2-fenüül-10,12,15,16-tetrahydroksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-9,14-dihüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (13)

1,1 g (1,5 mmooli) 2-fenüül-10,12,15,16-tetraatsetoksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetrahydro-naftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-ooni (12) ja 0,53 g (3 mmooli) N-bromosuktsinimiidi segule 120 ml tetraklorometaanis ja 30 ml 1,1,2,2-tetrakloroetaanis lisatakse spaatliotsatäis dibensoöülperoksiidi ning segu segatakse kerge tagasijooksu ajal kuni muundumine on lõppenud. Pärast reaktsioonisegu jahutamist pestakse seda Na₂S₂O₃ lahuse ja veega. Na₂SO₄ kohal kuivatatud lahus aurustatakse kuivumiseni. Jääk lahustatakse 20 ml tetrahydrofuraanis ning sellele lisatakse jääga jahutamise ajal 2,1 ml *sym*-kollidiini. Reaktsioonisegu segatakse öö läbi ning siis kallatakse see jääkülma lahjendatud sidrunhappe lahusesse. Produkt ekstraheeritakse diklorometaaniga, ühendatud orgaanilised faasid kuivatatakse Na₂SO₄ kohal ja siis aurutatakse.

112 mg (0,15 mmooli) saadud vaheprodukti, 2-fenüül-10,12,15,16-tetraatsetoksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-9,14-dihüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-ooni lahusele 2,3 ml N,N-dimetüülformamiidis lisatakse, segu samaaegselt jääga jahutades, 2,3 ml

kaaliumhüdrosiidi 1 M lahust ning saadud segu segatakse toatemperatuuri juures 2 tundi. Sidrunhappe vesilahusega hapestamisel sadestub produkt punase tahkisena (78 mg). Selle saagis moodustab 93% teoreetilisest väärtusest.

5 MS ($C_{23}H_{20}N_2O_8$, $M = 560$): $m/z = 561 [M+H]^+$.

2-fenüül-6,7,10,12,15,16-heksahüdrosü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-6,7,9,14-tetraahüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-oon (14)

516 mg (0,71 mmooli) 2-fenüül-10,12,15,16-tetraatsetoksü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-9,14-dihüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-ooni lahusele 7 ml dioksaanis lisatakse 222 mg (0,88 mmooli) osmium(VIII) tetroksiidi ja 142 μ l (1,77 mmooli) püridiini. Seejärel segatakse segu toatemperatuuri juures 6 päeva. Lagundamiseks osmiumhappeestrid, lahjendatakse segu etanooliga ning pärast $NaHSO_3$ vesilahuse lisamist segatakse seda intensiivselt 1 tund. Produkt ekstraheeritakse CH_2Cl_2 -ga, ühendatud orgaanilised faasid pestakse veega ja kuivatatakse Na_2SO_4 kohal. Toorprodukt absorbeeritakse silikageeli ja see elueeritakse tolueen/metanooliga vahekorras 5:1. Saadakse 371 mg tumekollast tahkist.

100 mg (0,13 mmooli) saadud vaheprodukti, 2-fenüül-10,12,15,16-tetraatsetoksü-6,7-dihüdrosü-8-metoksü-11-metüül-9,14-diokso-9,14-dihüdronaftatseeno[1,2-g]-ftalasiin-1-ooni lahusele 2 ml N,N-dimetüülformamiidis lisatakse, samaaegselt segu jääga jahutades, 2 ml kaaliumhüdrosiidi 1 M lahust ning siis segatakse seda segu toatemperatuuri juures 2 tundi. Sidrunhappe vesilahusega hapestamisel sadestub produkt punase tahkisena (60 mg). Selle saagis moodustab 77% teoreetilisest väärtusest.

25 MS ($C_{32}H_{22}N_2O_{10}$, $M = 594$): $m/z = 595 [M+H]^+$.

Määramaks leiutisejärgsete ühendite toimet nimetatud tsütokiinidele, uuriti IL-2, IL-4 ja IL-5 T-rakkudest vabanemise inhibeerimist *in vitro*.

Jurkat-rakkudest IL-2 vabanemise inhibeerimine

Meetod:

Jurkat-rakud (kloon E6-1, tegu F-12871, pärineb ATCC-lt, Rockville, MD) külvatakse mikrotiiterplaatidele tihedusega umbes 100000 rakku 50 µl süviku kohta ning neid eelinkubeeritakse inkubaatoris (5% CO₂/37 °C/100% õhuniiskust). Keskkonnana rakendatakse RPMI-1640 koos HEPES/10% FKS/2 mM glutamiini/100 U/ml penitsilliini/100 mg/ml streptomütsiini ja 50 µM merkaptoetanooliga. 3 tunni pärast lisatakse erinevates kontsentratsioonides uuritavad ained (100 µl süviku kohta). Määramaks spontaan- ja maksimaalväärtust lisatakse igasse süvikusse üksnes keskkond/0,2% DMSO. 30 minutit pärast ainete lisamist ja inkubeerimist alustatakse stimuleerimist süviku kohta 25 µl ionomütsiini (lõpp-kontsentratsioon 1 µM, Sigma I-0634) ja forboolmüristaatatsetaadi (PMA, lõpp-kontsentratsioon 25 ng/ml, Sigma P-8139) lisamisega. Spontaanväärtus saab ionomütsiin/PMA asemel 50 µl keskkonda. Seejärel toimub öö läbi keste inkubeerimine. Supernatante mõõdetakse lahustamata kujul IL-2-ELISA-s (Pharmingen, haarde-mab: 18951 D, avastamise-mab: 20672 D). IC₅₀ väärtust hinnati logit-log kõvera pähjal.

Ühend	IC ₅₀ (µmooli/l)
1	0,08
5	0,20

D10.G4.1-rakkudest (D10) IL-4 vabanemise inhibeerimine

Meetod:

3 päeva pärast ülessulamist ja keskkonnas (RPMI-1640 koos HEPES/10%
5 FKS/2 mM glutamiini/100 U/ml penitsilliini/100 mg/ml streptomütsiini
ja 50 μ M merkaptoetanooliga) Rat Stim^(R)-ga (Collaborative Biomedical
Products, Bedford MA) kultiveerimist D10-rakud tsentrifuugiti, pesti Rat
Stim^(R) puudavas keskkonnas, külvati kontsentratsioonis alates 40000
10 kuni 60000 rakku süviku kohta mikrotiiterplaadile ning inkubeeriti 3,5
tundi 37 °C/5% CO₂/100% õhuniiskuse juures. Seejärel lisatakse
uuritavad ained erinevates kontsentratsioonides koguse 50 μ l süviku
kohta. Maksimaal- ja spontaanväärtuse määrang saab kummalgi juhul 50
 μ l keskkonda/0,4% DMSO. Pärast jätkuvat 30-minutilist inkubeerimist
stimuleeritakse rakke 50 μ l anti-CD3-antikehaga (145-2C11, Cedarlane
15 Laboratories Limited, Hornby/Ontario) süviku kohta (lõpp-lahjendus
1:100). Spontaanväärtuse määrang saab 50 μ l keskkonda. Pärast öö läbi
kestvat inkubeerimist mõõdetakse supernatandid IL-4-ELISA-s
(Pharmingen: haarde-mab: 18031D; avastamise-mab: 18042D). IC₅₀
väärtust hinnati logit-log graafikult.

Ühend	IC ₅₀ (μ mooli/l)
1	0,86
2	1,46
3	2,91
8	2,58

D10.G4.1-rakkudest (D10) IL-5 vabanemise inhibeerimine**Meetod:**

3 päeva pärast ülessulamist ja keskkonnas (RPMI-1640 koos HEPES/10%
 5 FKS/2 mM glutamiini/100 U/ml penitsilliini/100 mg/ml streptomütsiini
 ja 50 µM merkaptoetanooliga) Rat Stim^(R)-ga (Collaborative Biomedical
 Products, Bedford MA) kultiveerimist D10-rakud tsentrifugeeriti, pesti Rat
 Stim^(R) puudavas keskkonnas, külvati kontsentratsioonides alates 40000
 10 kuni 60000 rakku süviku kohta mikrotiiterplaadile ning inkubeeriti 3,5
 tundi 37 °C/5% CO₂/100% õhuniiskuse juures. Seejärel lisatakse
 uuritavad ained erinevates kontsentratsioonides koguse 50 µl süviku
 kohta. Maksimaal- ja spontaanväärtuse määrang saab kummalgi juhul 50
 µl keskkonda/0,4% DMSO. Pärast jätkuvat 30-minutilist inkubeerimist
 stimuleeritakse rakke 50 µl anti-CD3-antikehaga (145-2C11, Cedarlane
 15 Laboratories Limited, Hornby/Ontario) süviku kohta (lõpp-lahjendus
 1:100). Spontaanväärtuse määrang saab 50 µl keskkonda. Pärast öö läbi
 kestvat inkubeerimist mõõdetakse supernatandid IL-5-ELISA-s
 (Pharmingen: haarde-mab: 18051D; avastamise-mab: 18062D). IC₅₀
 väärtust hinnati logit-log graafikult.

Ühend	IC ₅₀ (µmooli/l)
1	0,45
2	0,88
5	0,43
8	0,78
16	0,52

Tsütokiinide IL-2, IL-4 ja IL-5 leitud inhibeerimise tähendust võib tõestada *in vivo*, näiteks uurides leiutisejärgsete ühendite mõju astmaatilisele hilisfaasireaktsioonile.

5 Hilisfaasi eosinofiili inhibeerimine aktiivselt sensibiliseeritud merisigadel 24 tundi pärast inhalatiivset ovalbumiiniväljakutset

Meetod:

Ainetega eosinofiilide pulmonaarse infiltratsiooni inhibeerimist uuritakse *in vivo* testis ovalbumiini vastu aktiivselt sensibiliseeritud Dunkin-Hartley merisigadel. Sensibiliseerimisele järgnevad omavahel 14-päevase ajavahemikuga lahutatud 10 µg ovalbumiinisuspensiooni ja adjuvandina toimiva 0,5 ml füsioloogilises soolalahuses lahustatud 1 mg alumiiniumhüdrosiidi kaks subkutaanset süsti. Seitse päeva pärast teist 15 süstimist töödeldakse ovalbumiini aerosooliga käitlusele määratud kontrollrühma loomi, tõkestamaks nende anafülaktilist surma, eelnevalt mepüramiinmaleaadiga (10 mg/kg i.p.). 30 minuti pärast paigutatakse loomad 30 sekundiks plastikkasti ovalbumiini aerosooli keskkonda (0,5 mg/ml), mis tekitatakse surveõhuga (19,6 kPa) käitatava udusti abil. 20 Kontroll-loomi käideldakse füsioloogilise soolalahuse aerosooliga. 24 tundi pärast ovalbumiiniga käitlust (väljakutse) tuimestatakse loomad etüüluretaani üledoosiga (1,5 g/kehakaalu kg kohta, i.p.) ning viiakse läbi nende bronhoalveolaarne lavatsioon 2 x 5 ml füsioloogilise soolalahusega. Lavatsioonivedelik kogutakse ja seda tsentrifuugitakse 10 25 minutit kiirusega 300 pööret minutis ning saadud rakukuul resuspendeeritakse 1 ml füsioloogilises soolalahuses. Eosinofiilid värvitakse eosinofiilide Becton-Dickinsoni testkomplekti (N.5877) abil ning neid loendatakse Neubaueri kambris. Igas testis on juures 2 kontroll-rühma (aerosoolitud füsioloogilise soolalahuse ja 30 ovalbumiinilahusega).

Testained manustatakse 2 tundi enne allergeeniväljakutset suspensioonina 10%-lises polüetüleenglükool 300 ja 0,5%-lises 5-hüdroksüetüütselluloosis intraperitoneaalselt või oralselt. Kontrollrühmi töödeldakse testaine manustamisviisiga sarnaselt vehiikuliga. Loomade arv igas kontroll- ja uurimisrühmas on 3-10. Tulemused esitatakse järgnevas tabelis.

Tabel

Ühend	Doos (mg/kg)	Manustamine	Eosinofiilid 10 ⁶ /looma kohta x ± s			Inhibeerimine (%)
			A	B	C	
1	10	i.p. - 2h	1,9±0,75	0,51±0,20	0,38±0,12	112,4
5	10	i.p. -2h	1,9±0,75	0,85±0,12	0,38±0,12	85,0

A – eosinofiilid ovalbumiiniväljakutse ja vehiikuliga kontroll-rühmas;

B – eosinofiilid ovalbumiiniväljakutsega ainega käideldud rühmas;

C – eosinofiilid 0,9%-lise NaCl-väljakutse ja vehiikuliga kontroll-rühmas;

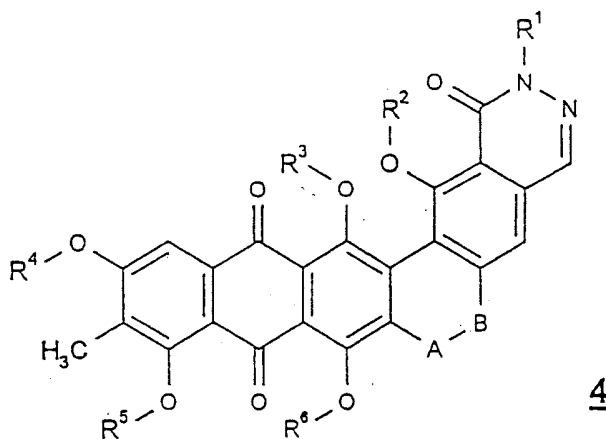
20 x – keskvaartus;

s – standardhälve.

Seega sobivad leiutisejärgsed ühendid eriti haiguste, mis on seotud eosinofiilide toimega, raviks mõeldud ravimite valmistamiseks.

Patendiõudlus

1. Ühendid vastavalt valemile 4



kus

 R^1 on vesinik, samuti

- 15 hargnemata või hargnenud ahelaga $C_{1...12}$ -alküül, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküüli, $-N(C_{1...6}$ -alküül) $_2$, $-NHC_{6...14}$ -arüüli, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$, $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{1...6}$ -arüül), $-NHCOR^7$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O$ - $C_{1...6}$ -alküüli, $-O$ - $C_{6...14}$ -arüüli, $-O(CO)R^7$, $-S$ - $C_{1...6}$ -alküüli, $-S$ - $C_{6...14}$ -arüüli, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-OSO_2C_{1...6}$ -alküüli, $-OSO_2C_{6...14}$ -arüüli,
- 20 $-(CS)R^7$, $-(CO)R^9$, mono-, bi- või tritsükliliste küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 3... 14 ringiliikmega karbotsükli, mono-, bi- või tritsükliliste küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 5...15 riniliikmega ning eelistatult N, O ja S hulgast valitud 1...6
- 25 heteroaatomit sisaldava heterotsükliga asendatud, kusjuures $C_{6...14}$ -arüülrühmad ja sissehaaratud karbotsüklilised ja heterotsüklilised asendajad on omakorda valikuliselt ühe- või mitmekordselt R^{10} -ga asendatud;

- ühe- või mitmekordselt küllastumata, hargnemata või hargnenud
- 30 ahelaga $C_{1...12}$ -alkenüül, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt

-OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-alküüli, -N(C_{1...6}-alküül)₂, -NHC_{6...14}-arüüli,
 -N(C_{6...14}-arüül)₂, -N(C_{1...6}-alküül)(C_{6...14}-arüül), -NHCOR⁷, -NO₂,
 -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-alküüli, -O-C_{6...14}-arüüli, -O(CO)R⁷, -S-
 C_{1...6}-alküüli, -S-C_{6...14}-arüüli, -SOR⁸, -SO₂R⁸, -OSO₂C_{1...6}-alküüli,
 5 -OSO₂C_{6...14}-arüüli, -(CS)R⁷, -(CO)R⁹, mono-, bi- või tritsükliliste
 küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 3...14 ringiliikmega
 karbotsükli, mono-, bi- või tritsükliliste küllastunud või ühe- või
 mitmekordselt küllastumata 5...15 ringiliikmega ning eelistatult N, O ja
 S hulgast valitud 1...6 heteroaatomit sisaldava heterotsükliga asendatud,
 10 kusjuures

C_{6...14}-arüülrühmad ja sissehaaratud karbotsüklilised ja heterotsüklilised
 asendajad on omakorda valikuliselt ühe- või mitmekordselt R¹⁰-ga
 asendatud;

15 mono-, bi- või tritsüklilised või ühe- või mitmekordselt küllastumata
 3...14 ringahelaga karbotsüklid, mis on valikuliselt ühe- või
 mitmekordselt -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-alküüli, -N(C_{1...6}-alküül)₂,
 -NHC_{6...14}-arüüli, -N(C_{6...14}-arüül)₂, -N(C_{1...6}-alküül)(C_{6...14}-arüül),
 -NHCOR⁷, -NO₂, -CN, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-alküüli, -O-C_{6...14}-
 20 arüüli, -O(CO)R⁷, -S-C_{1...6}-alküüli, -S-C_{6...14}-arüüli, -SOR⁸, -SO₂R⁸,
 -OSO₂C_{1...6}-alküüli, -OSO₂C_{6...14}-arüüli, -(CS)R⁷, -(CO)R⁹,
 kusjuures C_{6...14}-arüülrühmad on omakorda valikuliselt ühe- või
 mitmekordselt R¹⁰-ga asendatud;

25 mono-, bi- või tritsüklilised küllastunud või ühe- või mitmekordselt
 küllastumata 5...15 ringiliikmega ja N, O ja S hulgast valitud 1...6
 heteroaatomiga heterotsüklid, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt
 -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-alküüli, -N(C_{1...6}-alküül)₂, -NHC_{6...14}-arüüli,
 -N(C_{6...14}-arüül)₂, -N(C_{1...6}-alküül)(C_{6...14}-arüül), -NHCOR⁷, -NO₂, -CN,
 30 -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-alküüli, -O-C_{6...14}-arüüli, -O(CO)R⁷, -S-C_{1...6}-

alküüli, $-S-C_{6...14}$ -arüüli, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-OSO_2C_{1...6}$ -alküüli, $-OSO_2C_{6...14}$ -arüüli, $-(CS)R^7$, $-(CO)R^8$ -ga asendatud, kusjuures

$C_{6...14}$ -arüülrühmad on omakorda valikuliselt ühe- või mitmekordselt R^{10} -ga asendatud;

karbo- või heterotsükliilised küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 3...10 ringiliikmega spirotsükliid, kusjuures heterotsükliilised süsteemid sisaldavad eelistatult N, O ja S hulgast valitud 1...6 heteroaatomit, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt

10 $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküüli, $-N(C_{1...6}$ -alküül) $_2$, $-NHC_{6...14}$ -arüüli, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$, $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{6...14}$ -arüül), $-NHCOR^7$, $-NO_2$, $-CN$, $-F$, $-Cl$, $-Br$, $-I$, $-O-C_{1...6}$ -alküüli, $-O-C_{6...14}$ -arüüli, $-O(CO)R^7$, $-S-C_{1...6}$ -alküüli, $-S-C_{6...14}$ -arüüli, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$, $-OSO_2C_{1...6}$ -alküüli, $-OSO_2C_{6...14}$ -arüüli, $-(CS)R^7$, $-(CO)R^8$ -ga asendatud,

15 kusjuures

$C_{6...14}$ -arüülrühmad on omakorda valikuliselt ühe- või mitmekordselt R^{10} -ga asendatud;

20 R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 võivad olla ühesugused või erinevad ja tähendada vesinikku, samuti

hargnemata või hargnenud ahelaga $C_{1...6}$ -alküüli, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküüli, $-N(C_{1...6}$ -alküül) $_2$, $-NHC_{6...14}$ -arüüli, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$, $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{6...14}$ -arüül), $-NHCOR^7$, $-NO_2$, $-CN$, $-(CO)R^8$, $-(CS)R^7$, $-F$, $-Cl$,
25 $-Br$, $-I$, $-O-C_{1...6}$ -alküüli, $-O-C_{6...14}$ -arüüli, $-O(CO)R^7$, $-S-C_{1...6}$ -alküüli, $-S-C_{6...14}$ -arüüli, $-SOR^8$, $-SO_2R^8$ -ga asendatud,

$CO-C_{1...6}$ -alküül, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, $-NHC_{1...6}$ -alküüli, $-N(C_{1...6}$ -alküül) $_2$, $-NHC_{6...14}$ -arüüli, $-N(C_{6...14}$ -arüül) $_2$, $-N(C_{1...6}$ -alküül)($C_{6...14}$ -arüül), $-NHCOR^7$, $-NO_2$, $-CN$, $-(CO)R^8$,

-(CS)R⁷, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-alküüli, -O-C_{6...14}-arüüli, -O(CO)R⁷,
-S-C_{1...6}-alküüli, -S-C_{6...14}-arüüli, -SOR⁸, -SO₂R⁸-ga asendatud,

COO-C_{1...6}-alküül, mis on valikuliselt ühe- või mitmekordselt -OH,
-SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-alküüli, -N(C_{1...6}-alküül)₂, -NHC_{6...14}-arüüli,
5 -N(C_{6...14}-arüül)₂, -N(C_{1...6}-alküül)(C_{6...14}-arüül), -NHCOR⁷, -NO₂, -CN,
-(CO)R⁸, -(CS)R⁷, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-alküüli, -O-C_{6...14}-arüüli,
-O(CO)R⁷, -S-C_{1...6}-alküüli, -S-C_{6...14}-arüüli, -SOR⁸, -SO₂R⁸-ga
asendatud;

10 R⁷ on C_{1...6}-alküül, -O-C_{1...6}-alküül, -O-C_{6...14}-arüül, -NH₂, -NHC_{1...6}-
alküül, -N(C_{1...6}-alküül)₂, -NHC_{6...14}-arüül, -N(C_{6...14}-arüül)₂, -N(C_{1...6}-
alküül)(C_{6...14}-arüül), -S-C_{1...6}-alküül, -S-C_{6...14}-arüül või mono-, bi- või
tritsükliline küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata 3...14
ringiliikmega karbotsükkel või mono-, bi- või tritsükliline küllastunud
15 või ühe- või mitmekordselt küllastumata 5...15 ringiliikmega ja
eelistatult N, O ja S hulgast valitud 1...6 heteroaatomit sisaldav
heterotsükkel;

R⁸ on -H, -C_{1...6}-alküül, -NH₂, -NHC_{1...6}-alküül, -N(C_{1...6}-alküül)₂,
20 -NHC_{6...14}-arüül, -N(C_{6...14}-arüül)₂, -N(C_{1...6}-alküül)(C_{6...14}-arüül),
-NHCOR⁷, -OH, -O-C_{1...6}-alküül, -O-C_{6...14}-arüül, -S-C_{1...6}-alküül, -S-
C_{6...14}-arüül või mono-, bi- või tritsükliline küllastunud või ühe- või
mitmekordselt küllastumata 3...14 ringiliikmega karbotsükkel või mono-,
bi- või tritsükliline küllastunud või ühe- või mitmekordselt küllastumata
25 5...15 ringiliikmega ja eelistatult N, O ja S hulgast valitud 1...6
heteroaatomit sisaldav heterotsükkel;

R⁹ on -H, -C_{1...6}-alküül või mono-, bi- või tritsükliline küllastunud või
ühe- või mitmekordselt küllastumata 3...14 ringiliikmega karbotsükkel
30 või mono-, bi- või tritsükliline küllastunud või ühe- või mitmekordselt

küllastumata 5...15 ringiliikmega ja eelistatult N, O ja S hulgast valitud 1...6 heteroaatomit sisaldav heterotsükkel;

R^{10} on -OH, -SH, -NH₂, -NHC_{1...6}-alküül, -N(C_{1...6}-alküül)₂, -NHC_{6...14}-arüül, -N(C_{6...14}-arüül)₂, -N(C_{1...6}-alküül)(C_{6...14}-arüül), -NHCOR⁷, -NO₂, -CN, -(CO)R⁸, -(CS)R⁷, -F, -Cl, -Br, -I, -O-C_{1...6}-alküül, -O-C_{6...14}-arüül, -O(CO)R⁷, -S-C_{1...6}-alküül, -S-C_{6...14}-arüül, -SOR⁸, -SO₂R⁸; ning

A, B võivad olla -CH₂-, -CH(OH) või

10 A + B võib olla -CH=CH-, v.a üldvalemile 4 vastavate ühendite seast väljaarvatud tuntud ühendid, kus

$R^2, R^3, R^4, R^5 = -H,$

$R^6 = -CH_3,$

A, B on -CH₂-

15 X = 0 ja

R^1 on -H, -CH₃, -(CH₂)₂CH₃, -(CH₂)₂OH, CH₂CHO, -fenüül,

nagu ka järgmised valemile 4 vastavad ühendid, kus

$R^1 = -fenüül, R^6 = -CH_3, A, B = -CH_2-, X = 0$ ja

a) $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = -CH_3,$

20 b) $R^2 = R^3 = R^4 = R^5 = -COCH_3,$

c) $R^2 = R^3 = -H$ ja $R^4 = R^5 = -CH_3,$

d) $R^2 = R^3 = -COCH_3$ ja $R^4 = R^5 = -CH_3,$

e) $R^2 = R^4 = R^5 = -CH_3$ ja $R^3 = -H,$

f) $R^2 = R^4 = R^5 = -CH_3$ ja $R^3 = -COCH_3,$

25 g) $R^2 = R^3 = R^5 = -H$ ja $R^4 = -COCH_3,$

h) $R^2 = R^3 = R^5 = -H$ ja $R^4 = -COOCH_3,$

i) $R^2 = R^3 = R^5 = -H$ ja $R^4 = -CH_2COOH.$

2. Füsioloogiliselt sobivad soolad, nii *per se* tuntud kui nõudluspunktile

30 1 vastava valemile 4 vastavate ühendite soolad, mida iseloomustab

aluste neutraliseerimine anorgaaniliste või orgaaniliste hapetega või hapete neutraliseerimine anorgaaniliste või orgaaniliste alustega või tertsiarsete amiinide kvaterneerimine kvaternaarseteks ammooniumsooladeks.

3. Valemile 4 vastavate ühendite ja nende soolade kasutamine terapeutiliste toimeainetena tsütokiinidest IL-2, IL-4 ja IL-5 vahendatud haiguste raviks mõeldud ravimite valmistamisel.
- 10 4. Valemile 4 vastavate ühendite ja nende soolade eriti eelistatud nõudluspunktile 3 vastav kasutamine terapeutiliste toimeainetena haiguste, mis on seotud eosinofiilide mõjuga, raviks mõeldud ravimite valmistamisel.
- 15 5. Ravim, mis sisaldab ühte või mitut nõudluspunktile 3 vastavat ühendit koos tavaliste füsioloogiliselt sobivate kandurite ja/või lahustite või abiainetega.
- 20 6. Meetod nõudluspunktile 5 vastava ravimi valmistamiseks, **mis erineb** selle poolest, et üks või mitu nõudluspunktile 3 vastavat ühendit koos tavaliste farmatseutiliste kandurite ja/või lahustitega või muude abiainetega on töödeldud farmatseutilisteks preparaatideks või esitatud terapeutiliselt rakendatavas vormis.
- 25 7. Nõudluspunktile 3 vastavate üldvalemile 4 vastavate ühendite ja/või nõudluspunktidele 5 ja 6 vastavate farmatseutiliste preparaatide kasutamine üksikuna või omavahel kombineeritult või kombinatsioonis kandurite ja/või lahustite või muude abiainetega.