

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 1998 - 1905

(22) Přihlášeno: 20.12.1996

(30) Právo přednosti:
20.12.1995 US 1995/575648

(40) Zveřejněno: 11.11.1998

(Věstník č. 11/1998)

(47) Uděleno: 05.09.2003

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 12.11.2003
(Věstník č. 11/2003)

(86) PCT číslo: PCT/US96/20370

(87) PCT číslo zveřejnění: WO 97/022618

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

C 07 K 5/00
A 61 K 38/55
A 61 P 19/02
A 61 P 11/06
A 61 P 17/06
A 61 P 3/10
A 61 P 29/00

(73) Majitel patentu:

VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED,
Cambridge, MA, US;

(72) Původce vynálezu:

Bemis Guy W., Arlington, MA, US;
Duffy John P., Brighton, MA, US;
Fridman Wolf Herman, Paris, FR;
Golec Julian M. C., Swindon, GB;
Livingston David J., Newtonville, MA, US;
Mullican Michael D., Needham, MA, US;
Murcko Mark A., Holliston, MA, US;
Zelle Robert E., Stow, MA, US;

(74) Zástupce:

Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

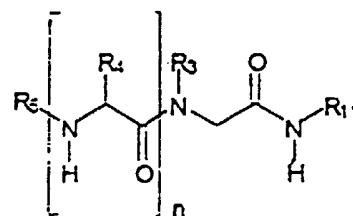
(54) Název vynálezu:

**Inhibitory enzymu konvertujícího interleukin-1 β ,
způsob jejich přípravy a prostředek, který je
obsahuje**

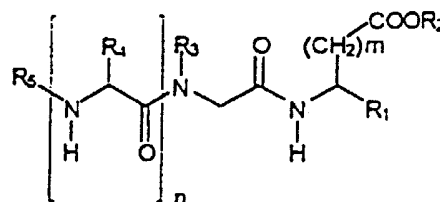
(57) Anotace:

Řešení se týká nových tříd derivátů karboxylových kyselin obecných vzorců α a β , které jsou inhibitory enzymu konvertujícího interleukin-1 β a farmaceutických přípravků, které je obsahují. Sloučeniny a farmaceutické přípravky podle předkládaného řešení jsou zvláště výhodné pro inhibici aktivity ICE a proto se mohou výhodně užít jako činidla proti nemocem zprostředkovaným interleukinem-1 nebo apoptózou, včetně závažných onemocnění, autoimunitních chorob, poruch proliferace, infekčních a degenerativních onemocnění.

(α)



(β)



Inhibitory enzymu konvertujícího interleukin-1 β , způsob jejich přípravy a prostředek, který je obsahuje

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových tříd sloučenin, které jsou inhibitory enzymu konvertujícího interleukin-1 β (ICE, interleukin-1 β converting enzyme). Vynález se také týká farmaceutických přípravků, které obsahují tyto sloučeniny. Sloučeniny a farmaceutické přípravky podle předkládaného vynálezu jsou zvláště výhodné pro inhibici aktivity ICE a proto se mohou výhodně užít jako
 10 činidla proti onemocněním zprostředkovaným interleukinem-1 (IL-1) nebo apoptózou, včetně zánětlivých onemocnění, autoimunitních chorob, poruch proliferace, infekčních a degenerativních onemocnění. Vynález se také týká způsobů inhibice aktivity ICE a použití sloučenin podle vynálezu pro výrobu léků k léčení onemocnění zprostředkovaných interleukinem-1 (IL-1) nebo
 15 apoptózou.

Dosavadní stav techniky

20 Interleukin-1 (IL-1) je hlavním prozánětlivým a imunoregulačním proteinem, který stimuluje diferenciaci a proliferaci fibroblastů, tvorbu prostaglandinů, kolagenázy a fosfolipázy v synoviálních buňkách a chondrocytech, degranulaci basofilů a eosinofilů a aktivaci neutrofilů (Oppenheim, J.H. et al., Immunology Today 7, 45-55, 1986). Jako takový se tudíž účastní v patogenezi chronických a akutních zánětlivých a autoimunitních onemocnění. Například u revmatoidní
 25 artritidy je IL-1 mediátorem jak zánětlivých symptomů, tak i destrukce proteoglykanu v chrupavce postižených kloubů. IL-1 je také velmi účinné činidlo resorpce v kostech. Alternativně se také nazývá „faktor aktivující osteoklasty“ u destruktivních onemocnění kostí jako je například osteoartritida a mnohočetný myelom. (Bataille, R. et al., Int. J. Clin. Lab. Res. 21, 283, 1992). U určitých poruch proliferace, jako je akutní myeloidní leukémie a mnohočetný myelom, může
 30 IL-1 podporovat růst nádorových buněk a adhezi. U těchto poruch IL-1 také stimuluje tvorbu dalších cytokinů jako je IL-6, který moduluje vývoj nádoru (Tartour et al., Cancer Res. 54, 6243, 1994).

IL-1 je produkován převážně v monocytech periferní krve jako součást zánětlivé reakce
 35 a existuje ve dvou odlišných agonistických formách, a to IL-1 α a IL-1 β (Mosely, B.S. et al., Proc. Nat. Acad. Sci. 84, 4572-4576, 1987, Lonnemann, G. et al., Eur. J. Immunol. 19, 1531-1536, 1989).

IL-1 β je syntetizován jako biologicky neaktivní prekurzor pIL-1 β . pIL-1 β nemá konvenční vedoucí sekvenci (leader sequence) a není upravován signální peptidázou (March, C.J. et al., Nature 315, 641-647, 1985). Místo toho je pIL-1 β štěpen enzymem konvertujícím interleukin-1 β (ICE), a to mezi Asp-116 a Ala-117, čímž vzniká biologicky aktivní fragment C-konce, který lze nalézt v lidském séru a synoviální tekutině (Sleath, P.R. et al., J. Biol. Chem. 265, 14526-14528, 1992, Howard, A.D. et al., J. Immunol. 147, 2964-2969, 1991).
 45

ICE je cysteinová protáza, která je lokalizována primárně v monocytech. Konvertuje prekurzor IL-1 β do maturované (zralé) formy (Black, R.A. et al., FEBS Lett. 247, 386-390, 1989, Kostura, M.J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86, 5227-5231, 1989). Úprava pomocí ICE je také nezbytná pro transport maturovaného IL-1 β přes buněčnou membránu. ICE nebo jeho homology
 50 se zřejmě podílí na regulaci buněčné smrti nebo apoptózy (Yuan, J. et al., Cell 75, 641-652, 1993, Miura, M. et al., Cell 75, 653-660, 1993, Nett-Fiordalisi, M.A. et al., J. Cell Biochem. 17B, 117, 1993). Zvláště se má zato, že ICE nebo jeho homology jsou spojeny s regulací apoptózy u neurodegenerativních onemocnění jako je Alzheimerova choroba nebo Parkinsonova nemoc (Marx, J. a Baringa, M., Science 259, 760-762, 1993, Gagliardini, V. et al., Science 263, 826-828, 1994).

Bylo prokázáno, že ICE zprostředkovává apoptózu (programovanou buněčnou smrt) v určitých typech tkání (Steller, H., Science 267, 1445, 1995, Whyte, M. a Evan, G., Nature 376, 17, 1995, Martin, S.J. a Green, D.R., Cell 82, 349, 1995, Alnemri E.S. et al., J. Biol. Chem. 270, 4312, 1995, Yuan, J., Curr. Opin. Cell Biol. 7, 211, 1995).

Terapeutické použití pro inhibici apoptózy může zahrnovat léčení Alzheimerovy a Parkinsonovy nemoci, mrtvice, infarktu myokardu, spinální atrofie a stárnutí. Transgenní myš s porušeným genem pro ICE je deficientní v apoptóze zprostředkované Fas (Kuida et al., 1995). Tato aktivita ICE je odlišná od její role jako enzymu, který upravuje pro-IL-1 β . Lze si představit, že v určitých typech tkání inhibice ICE nemusí ovlivnit sekreci maturovaného IL-1 β , ale inhibuje apoptózu.

ICE byl dříve popsán jako heterodimer složený ze dvou podjednotek p20 a p10 (o molekulové hmotnosti 20 kDa a 10 kDa). Tyto podjednotky vznikají z proenzymu velikosti 45 kDa (p45) cestou formy p30 prostřednictvím aktivačního mechanismu, který je autokatalytický (Thornberry, N.A. et al., Nature 356, 768-774, 1992). Proenzym ICE je rozdělen na několik funkčních domén: prodoménu (p14), podjednotku p22/20, polypeptidovou spojku a podjednotku p10 (Thornberry, viz výše, Casano et al., Genomics 20, 474-481, 1994).

Úplný p45 byl charakterizován příslušnou cDNA v plné délce a sekvencí aminokyselin (příhlášky PCT WO 91/15577 a WO 94/00154). cDNA pro p20 a p10 a jejich sekvence aminokyselin jsou také známy (Thornberry et al., viz výše). ICE z myši a krysy byly sekvencovány a klonovány. Vykazují vysokou sekvenční homologii, jak pro aminokyseliny tak i nukleové kyseliny, s lidským ICE (Miller, D.K. et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 696, 133-148, 1993, Molineaux, S.M. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 90, 1809-1813, 1993). Trojrozměrná struktura ICE byla určena s atomovým rozlišením pomocí rentgenové krystalografie (Wilson, K.P. et al., Nature 370, 270-275, 1995). Aktivní enzym existuje jako tetramer ze dvou podjednotek p20 a dvou podjednotek p10. Navíc existují lidské homology ICE, které mají podobné úseky sekvencí v aktivním místě enzymu. Tyto homology zahrnují TX (nebo ICE_{rel-II} nebo ICH-2, Faucheu et al., EMBO J. 14, 1914, 1995, Kamens, J. et al., J. Biol. Chem. 270, 15250, Nicholson et al., J. Biol. Chem. 270, 15870, 1995), TY (nebo ICE_{rel-III}, Nicholson et al., J. Biol. Chem. 270, 15870, 1995), ICH-1 (nebo nedd-2, Wang, L. et al., Cell 78, 739, 1994), MCH-2 (Fernandes-Alnemri, T. et al., Cancer Res. 55, 2737, 1995), CPP32 (nebo YAMA nebo Apopain, Fernandes-Alnemri, T. et al., J. Biol. Chem. 269, 30761, 1994, Nicholson, D.W. et al., Nature 376, 37, 1995) a CMH-1 (nebo MCH-3, Lippke et al., J. Biol. Chem., 1996, Fernandes-Alnemri, T. et al., Cancer Res. 55, 2737, 1995). Každý z homologů stejně jako samotný ICE je schopen indukovat apoptózu, jestliže je nadměrně exprimován v transfekované buněčné linii. Inhibice jednoho nebo více takových homologů peptidilovým inhibitorem ICE Tyr-Val-Ala-Asp-chlormethylketonem vede k inhibici apoptózy v primárních buňkách nebo buněčných liniích (Lazebnik et al., Nature 371, 346, 1994). Zde popsané sloučeniny jsou také schopny inhibovat jeden nebo více homologů ICE (viz příklady). Lze si tedy představit použití těchto sloučenin k inhibici apoptózy v typech tkání, které obsahují homology ICE, ale které neobsahují aktivní ICE ani netvoří maturovaný IL-1 β .

Inhibitory ICE představují skupinu sloučenin užitečných pro kontrolu zánětů nebo apoptózy nebo obou. Peptidové a peptidylové inhibitory ICE již byly popsány (patentové příhlášky PCT WO 91/15577, WO 93/05071, WO 93/09135, WO 93/14777, WO 93/16710 a evropská patentová příhláška 0 547 699). Bylo pozorováno, že takové peptidylové inhibitory ICE blokují produkci maturovaného IL-1 β u myšího modelu zánětu (Ku et al. nebo viz výše) a potlačují růst leukemických buněk in vitro (Estrov et al., Blood 84, 380, 1994).

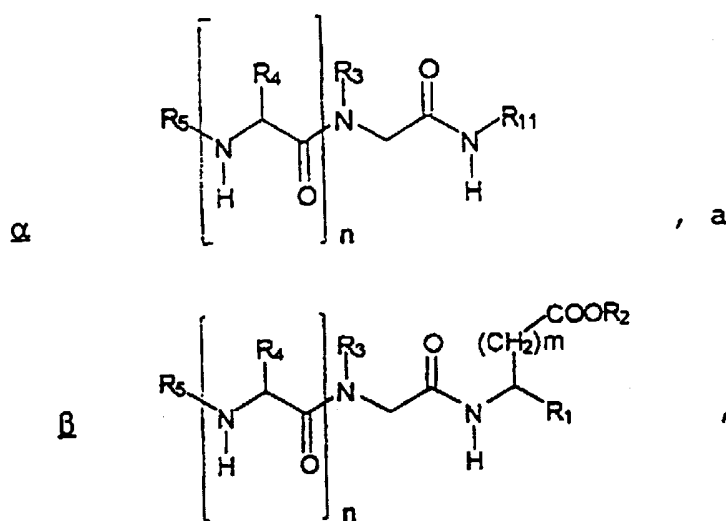
Existuje tudíž potřeba sloučenin, které mohou účinně inhibovat činnost ICE in vivo, pro použití jako agens pro prevenci a léčení chronických a akutních forem nemocí zprostředkovaných IL-1 nebo zprostředkovaných apoptózou, stejně jako zánětlivých a autoimunitních onemocnění, dest-

ruktivních onemocnění kostí, proliferativních, infekčních, degenerativních anebo nekrotických chorob.

5 Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje nové třídy sloučenin a jejich farmaceuticky přijatelných derivátů, které jsou použitelné jako inhibitory ICE. Tyto sloučeniny se mohou užít samotné nebo v kombinaci s dalšími terapeutickými nebo profylaktickými činidly, jako jsou například antibiotika, imunomodulátory nebo jiná protizánětlivá činidla, pro léčení nebo profylaxi onemocnění zprostředkovaných IL-1 nebo apoptózou. Podle výhodného provedení jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu schopny se vázat k aktivnímu místu ICE a inhibovat aktivitu tohoto enzymu.

Základním předmětem tohoto vynálezu je nová skupina inhibitorů ICE, vyjádřených obecnými vzorci:



kde význam jednotlivých substituentů je popsán dále v textu.

Zkratky a definice termínů používaných v tomto textu

20	Zkratka	Činidlo nebo zbytek
	Ala	alanin
	Arg	arginin
	Asn	asparagin
25	Asp	kyselina asparagová
	Cys	cystein
	Gln	glutamin
	Glu	kyselina glutamová
	Gly	glycin
30	His	histidin
	Ile	isoleucin
	Leu	leucin
	Lys	lysin
	Met	methionin
35	Phe	fenylalanin
	Pro	prolin
	Ser	serin

	Thr	threonin
	Trp	tryptofan
	Tyr	tyrosin
	Val	valin
5	Ac ₂ O	anhydrid kyseliny octové
	n-Bu	normální butyl
	DMF	dimethylformamid
	DIEA	N,N-diisopropylethylamin
	EDC	hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu
10	Et ₂ O	diethylether
	EtOAc	ethylacetát
	Fmoc	9-fluorenylmethyloxykarbonyl
	HBTU	O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorofosfát
	HOBT	1-hydroxybenzotriazolhydrát
15	MeOH	methanol
	TFA	kyselina trifluoroctová
	i-PR	isopropyl
	Et	ethyl
	t-Bu	terc-butyl
20	Boc	terc-butoxykarbonyl
	Alloc	allyloxykarbonyl
	NMP	N-methylpyrrolidinon

Definice:

25

V textu se používají následující termíny:

30

Termín „aktivní místo“ označuje kterékoliv nebo všechna z následujících míst v ICE: místo, kde se váže substrát, místo, kde se váže inhibitor a místo, kde se uskutečňuje štěpení substrátu.

35

Termín „alkenylová skupina“, buď sám nebo ve spojení, označuje přímý, nerozvětvený nebo rozvětvený řetězec alkenylového zbytku, který obsahuje 2 až 10 atomů uhlíku. Příklady takových zbytků zahrnují, ale neomezují se pouze na ně, ethenylovou skupinu, E- a Z-propenylovou skupinu, isopropenylovou skupinu, E- a Z-butenylovou skupinu, E- a Z-isobutenylovou skupinu, E- a Z-pentylovou skupinu, decenylovou skupinu a další.

40

Termín „alkinylová skupina“, buď samotný nebo ve spojení, označuje přímý nerozvětvený nebo rozvětvený řetězec alkinylového zbytku, který obsahuje 2 až 10 atomů uhlíku. Příklady takových zbytků zahrnují, ale neomezují se pouze na ně, ethynylovou skupinu (acetylenylovou skupinu), propinylovou skupinu, propargylovou skupinu, butinylovou skupinu, hexinylovou skupinu, decinylovou skupinu a další.

Termín „substituovat“ označuje nahrazení atomu vodíku ve sloučenině substituentovou skupinou.

45

Termín „K_i“ je číselnou mírou účinnosti sloučeniny v inhibování aktivity cílového enzymu jako je ICE. Nižší hodnoty K_i odrážejí vyšší účinnost. Hodnota K_i se určí proložením experimentálně stanovených hodnot rychlosti pomocí standardní rovnice enzymové kinetiky (viz I.H. Segel, *Enzyme kinetics*, Willey-Interscience, 1975).

50

Termín „pacient“ se užívá v této přihlášce k označení jakéhokoliv savce, zejména člověka.

Termín „farmaceuticky účinné množství“ znamená množství účinné pro léčení nebo zlepšení onemocnění zprostředkovaného IL-1 nebo apoptózou u pacienta.

Termín „farmaceuticky přijatelný nosič nebo adjuvant“ označuje netoxický nosič nebo adjuvant, který se může podat pacientovi společně se sloučeninou podle vynálezu, a který nepoškozuje farmakologickou aktivitu této sloučeniny.

- 5 Termín „farmaceuticky přijatelný derivát“ znamená jakoukoliv farmaceuticky přijatelnou sůl, ester, nebo sůl takového esteru, sloučeniny podle vynálezu, nebo jakoukoliv jinou sloučeninu, která je po podání příjemci schopna poskytnout (ať přímo nebo nepřímo) sloučeninu podle vynálezu nebo její metabolit nebo zbytek s anti-ICE aktivitou.
- 10 K farmaceuticky přijatelným solím sloučenin podle vynálezu patří například soli odvozené od farmaceuticky přijatelných anorganických a organických kyselin aází. Mezi příklady vhodných kyselin patří kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina chloristá, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina fosforečná, kyselina glykolová, kyselina mléčná, kyselina salicylová, kyselina jantarová, kyselina toluen-p-sulfonová, kyselina vinná, kyselina octová, kyselina citronová, kyselina methansulfonová, kyselina mravenčí, kyselina benzoová, kyselina malonová, kyselina naftalen-2-sulfonová a kyselina benzensulfonová. Další kyseliny, jako je například kyselina šťavelová, i když samy nejsou farmaceuticky přijatelné, se mohou použít k přípravě solí vhodných jako meziprodukty pro získání sloučenin podle vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelných kyselých adičních solí. Soli odvozené od vhodnýchází jsou například soli s alkalickými kovy (např. sodíkem), s kovy alkalických zemin (např. hořčíkem), amonné soli a soli tetraalkylamoniové s 1 až 4 uhlíky, N-(C₁₋₄ alkyl)⁴⁺.

- 25 Vynález také zahrnuje „kvarternizaci“ libovolných bazických skupin obsahujících dusík ve sloučeninách popsaných ve vynálezu. Bazický dusík lze kvarternizovat jakýmkoliv činidlem známým odborníkovi, včetně např. nižších alkyhalogenidů, jako je např. methyl-, ethyl-, propyl- a butylchlorid, -bromid a -jodid, dialkylsulfátů včetně dimethyl-, diethyl-, dibutyl a diamylsulfátů, halogenidů s dlouhým řetězcem jako např. decyl-, lauryl-, myristyl- a stearylchlorid, -bromid a -jodid, a arylalkylhalogenidů, včetně benzyl- a fenylethylbromidu. Takovouto kvarternizací lze získat produkty rozpustné nebo dispergovatelné ve vodě nebo v oleji.

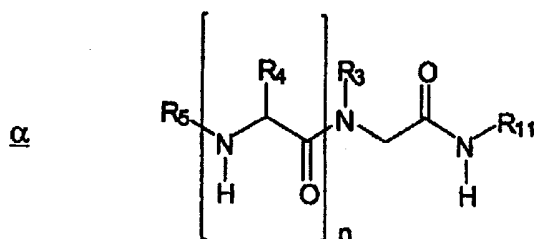
- 35 Inhibitory ICE podle vynálezu mohou obsahovat jeden nebo více „asymetrických“ atomů uhlíku, a tudíž se mohou vyskytovat jako racemáty nebo racemické směsi, jednotlivé enantiomery, diastereomerické směsi nebo jednotlivé diastereomery. Všechny takové isomerní formy těchto sloučenin jsou výslovně zahrnuty do vynálezu. Každý stereogenní atom uhlíku může být v R nebo S konfiguraci. Přestože určité sloučeniny a kostry, uvedené jako příklady v této přihlášce, mohou být zobrazeny v určité stereochemické konfiguraci, přihláška se týká také sloučenin a koster buď s opačnou stereochemií v kterémkoliv daném chirálním centru nebo jejich směsi.

- 40 Inhibitory ICE podle vynálezu mohou obsahovat struktury, které mohou být volitelně substituovány různými substituenty na atomech uhlíku, dusíku nebo jiných atomech. Takové struktury mohou být substituovány jednou nebo vícenásobně. Výhodně struktury obsahují mezi 0 až 3 substituenty. V případě vícečetné substituce může být každý substituent vybrán nezávisle na ostatních substituentech, pokud taková kombinace substituentů vede ke vzniku stabilní sloučeniny.

- 45 Předkládaný vynález uvažuje pouze ty kombinace substituentů a proměnných, které vedou k vytvoření stabilních sloučenin. Termín „stabilní“, jak je zde užíván, označuje sloučeninu dostatečně stabilní k tomu, aby byla možná její výroba a podávání savci způsoby známými v oboru. Typicky jsou takové sloučeniny stabilní při teplotě 40 °C nebo nižší, za nepřítomnosti vlhkosti nebo jiných chemicky reaktivních podmínek, a to alespoň po dobu jednoho týdne.

Aby bylo možné plně porozumět předkládanému vynálezu, uvádí se následující podrobný popis vynálezu.

Inhibitory ICE podle jednoho provedení předkládaného vynálezu (A) jsou inhibitory popsané obecným vzorcem (α):

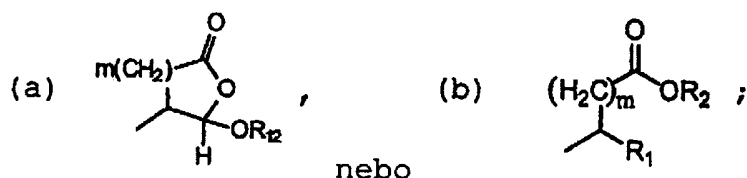


kde:

5

n je 0, 1 nebo 2;

R_{11} je:



10 m je 1 nebo 2;

R_1 je skupina vybraná ze skupiny obsahující skupiny:

15

$-C(O)-H$,

$-C(O)-R_8$ a

$-CH(OR_{13})(OR_{12})$;

20

R_{12} a R_{13} jsou nezávisle skupiny vybrané z množiny, kterou tvoří skupina $-R_7$, skupina $-C(O)-R_7$, a skupina $-C(O)-N(H)-R_7$;

25

R_2 je atom vodíku nebo přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$, hydroxylovou skupinou, skupinou $-OR_7$, skupinou $-C(O)-OH$, skupinou $C(O)-NH_2$, nebo skupinou $-OR_5$;

30

R_7 je vybrána z množiny, kterou tvoří skupina $-Ar$, přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$, přímá nebo rozvětvená alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$ a přímá nebo rozvětvená alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$;

R_5 je vybrána z množiny, kterou tvoří:

35

skupina $-C(O)-R_7$,

skupina $-C(O)-OR_9$,

skupina $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$,

skupina $-S(O)_2-R_7$,

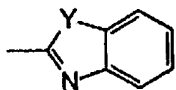
skupina $-C(O)C(O)-R_7$,

skupina $-R_7$, a

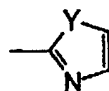
atom vodíku;

- 5 R_8 je vybrána z následujících skupin, ve kterých může být jakýkoliv kruh popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný aminoskupinou, skupinou $-C(O)-OH$, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, perfluoralkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, skupinou $-R_5$, skupinou $-OR_5$, skupinou $-OR_7$, skupinou $-N(H)-R_5$, skupinou $-N(H)R_7$, 1,2-methylenedioxykupinou
10 nebo skupinou $-SR_7$:

(hh)



(ii)



nebo

;

kde každá skupina Y je nezávisle vybrána z množiny, kterou tvoří atom kyslíku a atom síry;

- 15 každá skupina $-Ar$ je cyklická skupina nezávisle vybraná z množiny, kterou tvoří fenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, indenylová skupina, azulenylová skupina, fluorenylová skupina, anthracenylová skupina a heterocyklická aromatická skupina z množiny, kterou tvoří 2-furylová skupina, 3-furylová skupina, 2-thienylová skupina, 3-thienylová skupina, 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina, 4-pyridylová skupina, pyrrolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, 2-pyrazolinylová skupina, pyrazolidinylová skupina, isoxazolylová skupina, isotriazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,3,4-thiadiazolylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,3,5-trithianylová skupina, indolizinylová skupina, indolylová skupina, isoindolylová skupina, 3H-indolylová skupina, indolinylová skupina, benzo[b]furanylová skupina, benzo[b]-thiofenylová skupina, 1H-indazolylová skupina, benzimidazolylová skupina, benzthiazolylová skupina, purinylová skupina, 4H-chinolizinylová skupina, chinolinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina, isochinolinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina, cinnolinylová skupina, ftalazinylová skupina, chinazolinylová skupina, chinoxalinylová skupina, 1,8-naftyridinylová skupina, pteridinylová skupina, karbazolylová skupina, akridinylová skupina, fenazinylová skupina, fenothiazinylová skupina a fenoxazinylová skupina
20 a cyklická skupina je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou $-OR_{14}$, nitroskupinou, skupinou $-S(O_2)-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(H)-C(O)N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-OR_9$, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-OCF_3$, přímou nebo
35 rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 1,2-methylenedioxykupinou, kyanoskupinou, skupinou $-N(H)C(NR_9)N(R_9)(R_{10})$;

každá skupina R_{14} je atom vodíku nebo přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

40

každá skupina R_9 a R_{10} je nezávisle vybrána z množiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-Ar$, a přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$;

45

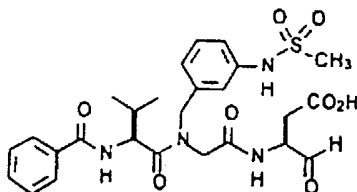
každá skupina R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$ nebo $-W$;

W je skupina $-OR_9$, skupina $-SR_9$, skupina $-N(H)C(NR_9)N(R_9)(R_{10})$, skupina $-C(O)-OR_9$, nebo skupina $-N(R_9)(R_{10})$; a

R_3 je skupina $-\text{CH}_2\text{Ar}$ nebo 5 až 15členná nearomatická cyklická skupina, která obsahuje 1 až 3 kruhy a která popřípadě obsahuje 0 až 2 endocyklické atomy kyslíku, atomy síry nebo atomy dusíku, a kde cyklická skupina je popřípadě spojena se skupinou $-\text{Ar}$;

pod podmínkou, že pokud skupina $-\text{Ar}$ je substituovaná skupinou obsahující R_9 nebo R_{10} , která obsahuje jednu nebo více dalších skupin $-\text{Ar}$, tyto další skupiny $-\text{Ar}$ nejsou substituovány skupinou obsahující R_9 nebo R_{10} ;

10 a vzorcem:



Výhodně sloučeniny tohoto provedení vynálezu jsou takové, kde:

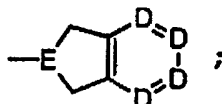
R_5 je skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$ nebo skupina $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$;

každá skupina R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku volitelně substituovaná skupinou Ar ;

m je 1,

n je 1,

R_3 je skupina $-\text{CH}_2\text{Ar}$ nebo skupina

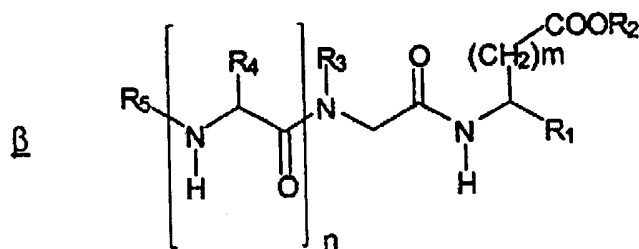


E je skupina CH nebo atom dusíku,

každá skupina D je nezávisle atom dusíku nebo atom uhlíku, přičemž atom uhlíku je volitelně substituován skupinou $-\text{OR}_{14}$, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, nitroskupinou, skupinou $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $\text{C}(\text{O})-\text{OR}_9$, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 1,2-methylenedioxykupinou, kyanoskupinou nebo skupinou $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{NR}_9)(\text{R}_{10})$,

každá skupina R_9 a R_{10} se nezávisle vybere ze souboru obsahujícího atom vodíku, skupinu $-\text{Ar}$ a přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu volitelně substituovanou skupinou $-\text{Ar}$.

Inhibitory ICE podle jiného provedení tohoto vynálezu jsou popsány obecným vzorcem (β):



kde:

5 m je 1 nebo 2;

 n je 0, 1, nebo 2;

 R₁ je vybrána z množiny, kterou tvoří:

10

 skupina -C(O)-H a

 skupina -C(O)-R₈;

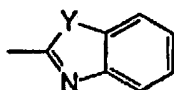
15 R₇ je vybrána z množiny, kterou tvoří skupina -Ar, přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou -Ar, přímá nebo rozvětvená alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou -Ar, a přímá nebo rozvětvená alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou -Ar;

20

 R₈ je vybrána z následujících skupin, ve kterých může být jakýkoli kruh popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný aminoskupinou, skupinou -C(O)-OH, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, perfluoralkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, skupinou -R₅, skupinou -OR₅, skupinou -OR₇, skupinou -N(H)-R₅, skupinou -N(H)R₇, 1,2-methylenedioxykupinou nebo skupinou -SR₇:

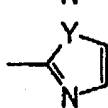
25

(hh)



;

(ii)



;

kde každá skupina Y je nezávisle vybrána z množiny, kterou tvoří atom kyslíku a atom síry;

30 každá skupina -Ar je cyklická skupina nezávisle vybraná z množiny obsahující karbocyklickou aromatickou skupinu vybranou z množiny, kterou tvoří fenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, indenylová skupina, azulenyllová skupina, fluorenylová skupina, anthracenylová skupina a heterocyklická aromatická skupina vybraná z množiny, kterou tvoří 2-furylová skupina, 3-furylová skupina, 2-thienylová skupina, 3-thienylová skupina, 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina, 4-pyridylová skupina, pyrrolylová skupina, oxazolylová skupina, 35 thiazolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, 2-pyrazolinylová skupina, pyrazolidinylová skupina, isoxazolylová skupina, isotriazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,3,4-thiadiazolylová skupina, pyridazinylová skupina,

pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,3,5-trithianylová skupina, indolizinylová skupina, indolylová skupina, isoindolylová skupina, 3H-indolylová skupina, indolinylová skupina, benzo[b]furanylová skupina, benzo[b]thiofenylová skupina, 1H-indazolylová skupina, benzimidazolylová skupina, benzthiazolylová skupina, purinylová skupina, 4H-chinolizinylová skupina, chinolinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina, isochinolinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina, cinnolinylová skupina, ftalazinylová skupina, chinazolinylová skupina, chinoxalinylová skupina, 1,8-naftyridinylová skupina, pteridinylová skupina, karbazolylová skupina, akridinylová skupina, fenazinylová skupina, fenothiazinylová skupina a fenoxazinylová skupina, a cyklická skupina je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná skupinou $-OR_{14}$, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, nitroskupinou, skupinou $-S(O)_2$, skupinou $N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(H)-C(O)N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-OR_9$, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-OCF_3$, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 1,2-methylenedioxykupinou, kyanoskupinou, skupinou $-N(H)C(NR_9)N(R_9)(R_{10})$;

každá skupina R_9 a R_{10} je nezávisle vybraná z množiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-Ar$, a přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$;

každá skupina R_{14} je atom vodíku nebo přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R_5 je vybrána z množiny, kterou tvoří:

skupina $-C(O)-R_7$,

skupina $-C(O)-OR_9$,

skupina $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$,

skupina $-S(O)_2-R_7$,

skupina $-C(O)C(O)-R_7$,

skupina $-R_7$, a

atom vodíku;

R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$ nebo skupinou W ;

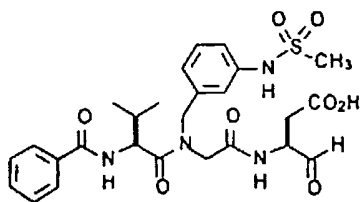
W je skupina $-OR_9$, skupina $-SR_9$, skupina $-N(H)C(NR_9)N(R_9)(R_{10})$, skupina $-C(O)-OR_9$, nebo skupina $-NR_9(R_{10})$;

R_3 je skupina $-CH_2Ar$ nebo pětičlenná až patnáctičlenná nearomatická cyklická skupina, která obsahuje 1 až 3 kruhy, a která popřípadě obsahuje 0 až 2 endocyklické atomy kyslíku, atomy síry nebo atomy dusíku, a kde cyklická skupina je popřípadě spojená se skupinou $-Ar$; a

R_2 je atom vodíku nebo přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkyl skupina je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$, hydroxylovou skupinou, skupinou $-OR_7$, skupinou $-C(O)-OH$, skupinou $-C(O)-NH_2$, nebo skupinou $-OR_5$;

pod podmínkou, že pokud skupina $-\text{Ar}$ je substituovaná skupinou obsahující skupinu R_9 nebo skupinu R_{10} , která obsahuje jednu nebo více dalších skupin $-\text{Ar}$, tyto další skupiny $-\text{Ar}$ nejsou substituované skupinou obsahující R_9 nebo R_{10} ;

5 a vzorcem:



Výhodné sloučeniny tohoto provedení vynálezu jsou takové, kde:

10 R_1 je skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{H}$

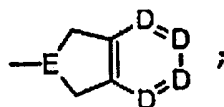
R_5 je skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$ nebo skupina $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})-\text{R}_7$,

R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku volitelně substituovaná skupinou Ar ,

15 m je 1,

n je 1,

20 R_3 je skupina $-\text{CH}_2\text{Ar}$ nebo skupina



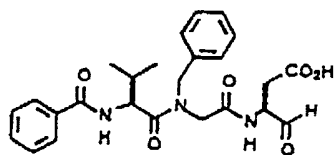
E je CH nebo atom dusíku,

25 každá skupina D je nezávisle atom dusíku nebo atom uhlíku, přičemž atom uhlíku je volitelně substituován skupinou $-\text{OR}_{14}$, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, nitroskupinou, skupinou $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $\text{C}(\text{O})-\text{OR}_9$, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 1,2-methyldioxyskupinou, kyanoskupinou nebo skupinou $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{NR}_9)\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$,

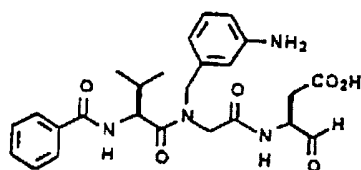
30 každá skupina R_9 a R_{10} se nezávisle vybere ze souboru obsahujícího atom vodíku, skupinu $-\text{Ar}$ a přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku volitelně substituovanou skupinou $-\text{Ar}$.

Výhodné sloučeniny tohoto provedení vynálezu jsou uvedeny v následujícím seznamu, přičemž tento výčet není omezující:

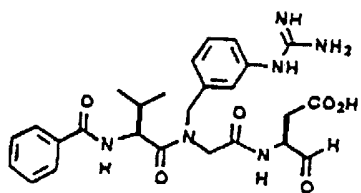
706



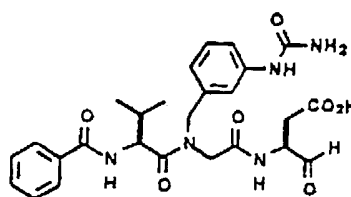
737



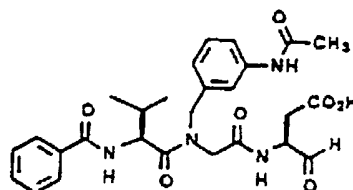
739



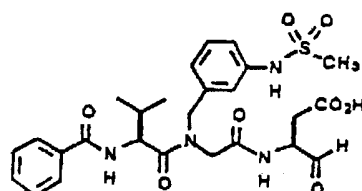
741



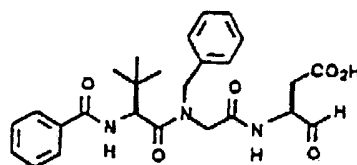
743



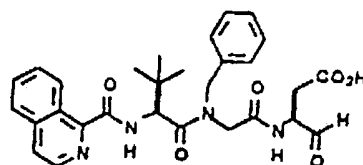
745



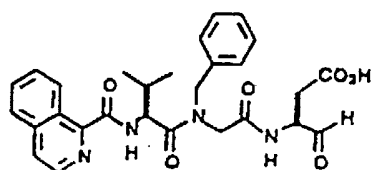
746



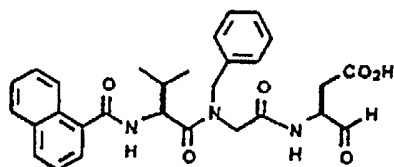
747



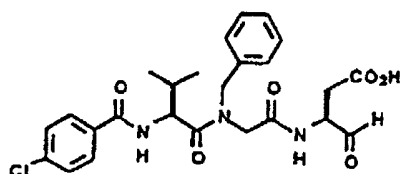
748



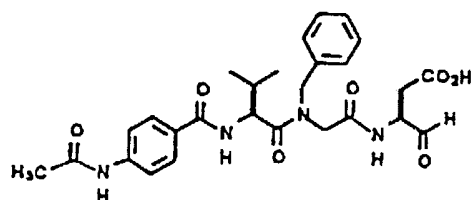
749



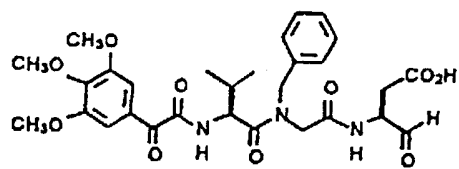
750



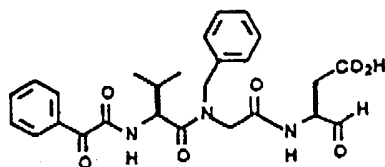
751



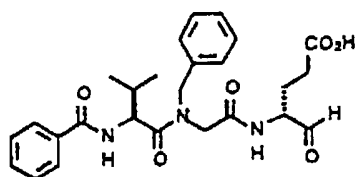
752



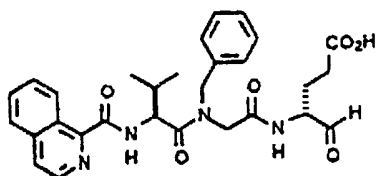
753



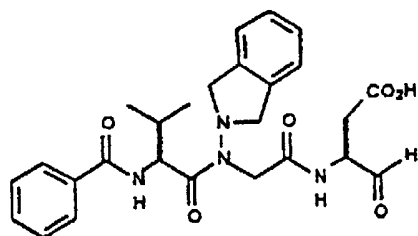
754



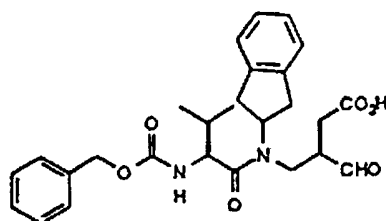
755



756



757



K dalším výhodným provedením vynálezu patří takové sloučeniny, kde:

R_1 je skupina $-C(O)-R_8$,

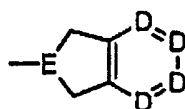
R_5 je skupina $-C(O)-R_7$ nebo skupina $-C(O)C(O)-R_7$.

R_4 je přímá nebo rozvětvená alylová skupina volitelně substituovaná skupinou $-Ar$,

10 m je l,

n je 1,

R_3 je skupina $-\text{CH}_2\text{Ar}$ nebo



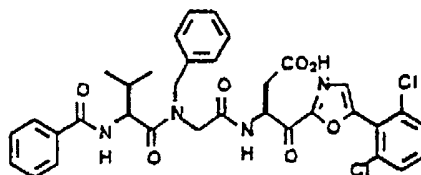
E je skupina CH nebo atom dusíku,

každá skupina D je nezávisle atom dusíku nebo atom uhlíku, přičemž atom uhlíku je volitelně substituován skupinou $-OR_{14}$, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, nitroskupinou., skupinou $-S(O)_2-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(H)-C(O)-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $C(O)-OR_9$, skupinou CF_3 , skupinou OCF_3 , přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 1,2-methylen-dioxyskupinou, kyanoskupinou nebo skupinou $-N(H)C(NR_9)(R_9)(R_{10})$,

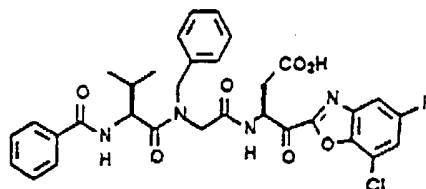
každá skupina R₉ a R₁₀ se nezávisle vybere ze souboru obsahujícího atom vodíku, skupinu –Ar a přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 5 atomů uhlíku volitelně substituovanou skupinou –Ar.

Výhodné sloučeniny tohoto provedení vynálezu jsou uvedeny v následujícím seznamu, přičemž tento výčet není omezující:

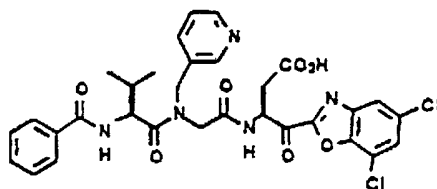
710



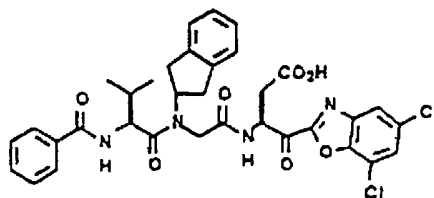
719



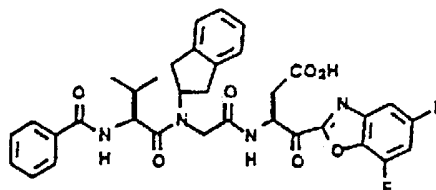
720



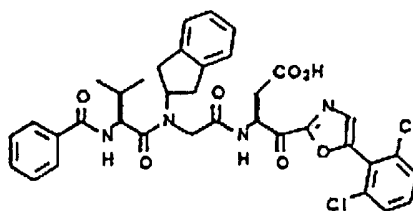
725



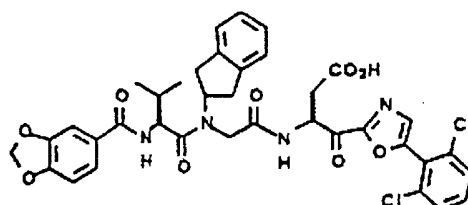
726



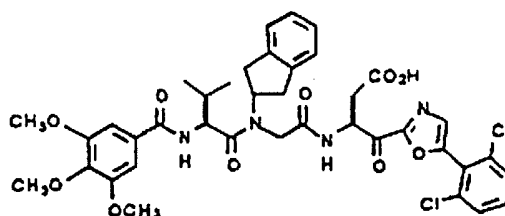
727



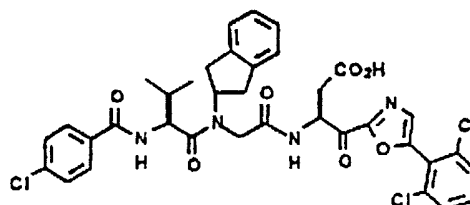
729



731



733



Další výhodné sloučeniny tohoto provedení vynálezu jsou takové sloučeniny, kde R_1 je skupina $-C(O)-CH_2XR_6$.

5

Inhibitory ICE podle předkládaného vynálezu se mohou syntetizovat obvyklými způsoby. Výhodně jsou takové sloučeniny pohodlně syntetizovány z lehce dostupného výchozího materiálu.

10

Sloučeniny podle tohoto vynálezu patří mezi nejsnadněji syntetizovatelné inhibitory ICE dosud známé. Inhibitory ICE popsané dříve často obsahují čtyři nebo více chirálních center a četné peptidové vazby. Relativní snadnost s jakou mohou být sloučeniny podle vynálezu syntetizovány představuje značnou výhodu pro výrobu takových sloučenin ve velkém měřítku.

15

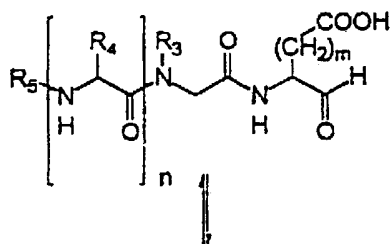
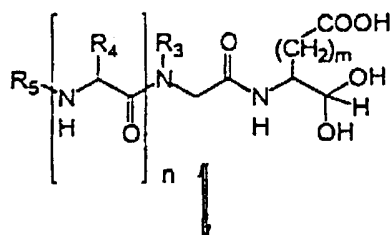
Je třeba chápat, že sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat v různých rovnovážných formách v závislosti na podmínkách včetně výběru rozpouštědla, pH a dalších, jak je odborníkovi dobře známo. Všechny takové formy těchto sloučenin jsou výslovně součástí předkládaného vynálezu. Zejména mnoho sloučenin podle tohoto vynálezu, především ty, které obsahují aldehydovou nebo ketonovou skupinu v R_1 a skupinu karboxylové kyseliny ($R_2=H$), se může vyskytovat

20

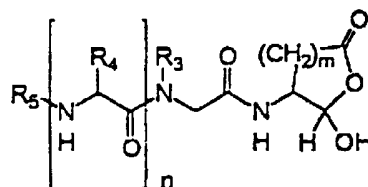
v poloketalové (nebo poloacetalové) nebo hydratované formě. Např. jestliže R_1 je skupina

$-\text{C}(\text{O})-\text{H}$ a R_2 je atom vodíku, sloučeniny podle vynálezu se mohou vyskytovat ve formě vyjádřené následujícími vzorci:

Hydratovaná forma

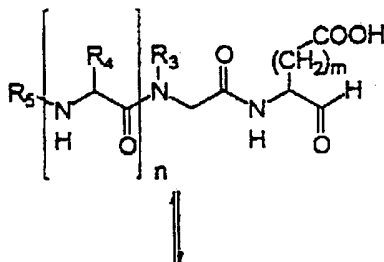
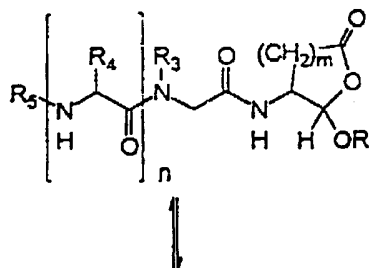


Poloketalová nebo
poloacetalová forma

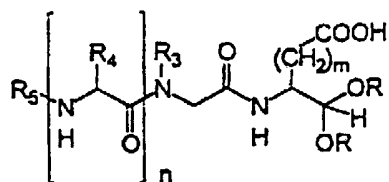


- 5 V závislosti na výběru rozpouštědla a dalších podmínek známých odborníkovi, sloučeniny podle předkládaného vynálezu se mohou vyskytovat v acyloxyketalové, acyloxyacetalové, ketalové nebo acetalové formě, které popisují následující vzorce:

Acyloxyketalová nebo
acyloxyacetalová forma



Ketalová nebo
acetalová forma



Kromě toho je třeba chápat, že rovnovážné formy sloučenin podle vynálezu mohou také zahrnovat tautomerní formy. Předkládaný vynález výslovně zahrnuje i všechny takové formy těchto sloučenin.

- 5 Je třeba také chápat, že sloučeniny podle vynálezu se mohou modifikovat vhodnými funkcemi tak, aby se zlepšily selektivní biologické vlastnosti. Takové modifikace jsou v oboru známé a zahrnují modifikace, které zvyšují biologickou penetraci do daného biologického systému (např. krve, lymfatického systému nebo centrálního nervového systému), zvyšují orální dostupnost, zvyšují rozpustnost aby bylo možné injekční podávání, mění metabolismus a mění rychlost vylučování. Navíc sloučeniny mohou být změněny do podoby předléku, takže žádaná sloučenina se vytváří až v těle pacienta jako výsledek metabolických nebo jiných biochemických pochodů, kterým proléčivo podléhá. Takové předlékové formy typicky vykazují malou nebo žádnou aktivitu v testech in vitro. Mezi příklady takových proléčiv patří ketalové, acetalové, oximové a hydrazonové formy sloučenin, obsahující ketonové nebo aldehydové skupiny, zejména pokud se vyskytují ve skupině R, sloučeniny podle vynálezu. K dalším příkladům předlékových forem patří formy poloketalové, poloacetalové, acyloxyketalové, acyloxyacetalové a ketalové a acetalové formy.

- 20 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou vynikajícími ligandy ICE. Tudíž jsou tyto sloučeniny schopné zacílení a inhibice dějů při onemocněních zprostředkovaných IL-1 a apoptózou, tedy hlavní aktivity tohoto proteinu v zánětlivých onemocněních, autoimunitních chorobách, proliferativních poruchách, infekčních a degenerativních nemocech. Např. sloučenina podle tohoto vynálezu inhibuje konverzi prekurzoru IL-1 β na maturovaný IL-1 β tím, že inhibuje ICE. Jelikož ICE je nezbytný pro vznik maturovaného IL-1 β , inhibice tohoto enzymu účinně blokuje 25 zahájení fyziologických jevů a symptomů zprostředkovaných IL-1, jako je např. zánět, a to tím, že inhibuje vznik maturovaného IL-1. Takže tím, že inhibují aktivitu prekurzoru IL-1 β , působí sloučeniny podle vynálezu účinně jako inhibitory IL-1.

- 30 Sloučeniny podle vynálezu se mohou použít obvyklým způsobem pro léčení nemocí zprostředkovaných IL-1 nebo apoptózou. Takové způsoby léčení, dávkové hladiny a požadavky může odborník stanovit pomocí běžně dostupných způsobů a technik. Např. sloučenina podle vynálezu se může kombinovat s farmaceuticky přijatelným adjuvantem pro podávání pacientovi, který trpí nemocí zprostředkovanou IL-1 nebo apoptózou, farmaceuticky přijatelným způsobem a v množství, které účinně sníží závažnost nemoci.

- 35 Alternativně mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu použity v prostředcích nebo způsobech pro léčbu nebo ochranu pacientů proti onemocněním zprostředkovaným IL-1- nebo apoptózou po delší časový úsek. Sloučeniny mohou být v těchto prostředcích použity buď samotné nebo společně s jinými sloučeninami podle předkládaného vynálezu způsobem, který 40 odpovídá běžnému použití inhibitorů ICE ve farmaceutických prostředcích. Například sloučenina podle předkládaného vynálezu může být kombinována s farmaceuticky přijatelným adjuvantem, který se běžně používá ve vakcínách a může být podávána v profylakticky účinném množství pro ochranu pacienta v prodlouženém časovém úseku proti onemocněním zprostředkovaným IL-1- nebo apoptózou.

- 45 Sloučeniny podle vynálezu mohou být také podávány společně s jinými inhibitory ICE, aby se zvýšil účinek léčby nebo profylaxe proti různým onemocněním zprostředkovaným IL-1- nebo apoptózou.

- 50 Dále mohou být sloučeniny podle vynálezu použity v kombinaci s běžným protizánětlivým činidlem nebo s inhibitory matricové metaloproteázy, inhibitory lipogenázy a antagonisty cytokinů jiných než IL-1 β .

- 55 Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také podávány v kombinaci s imunomodulátory (například bropiriminem, protilátkou proti lidskému interferonu alfa, IL-2, GM-CSF,

methionin enkefalinem, interferonem alfa, diethyldithiokarbamátem, nádorovým nekrotickým faktorem, naltrexonem a rEPO) nebo s prostaglandiny, pro prevenci nebo pro potírání symptomů onemocnění zprostředkovaných IL-1- nebo apoptózou, jako jsou záněty.

- 5 Pokud se sloučeniny podle vynálezu podávají v kombinované léčbě s jinými činidly, mohou být pacientům podávány postupně nebo současně. Alternativně mohou být farmaceutické nebo profylaktické prostředky podle předkládaného vynálezu součástí kombinace inhibitoru ICE podle předkládaného vynálezu a jiného léčebného nebo profylaktického činidla.
- 10 Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu zahrnují jakékoli sloučeniny podle předkládaného vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné soli s jakýmkoli farmaceuticky přijatelným nosičem, adjuvantem nebo vehikulem. Farmaceuticky přijatelné nosiče, adjuvanty a vehikula, která mohou být použita ve farmaceutických prostředcích podle předkládaného vynálezu zahrnují měniče jontů, stearat oxidu hlinitého, lecitin, krevní proteiny jako je lidský
- 15 sérový albumin, pufrovací látky jako jsou fosforečnany, glycin, kyselinu sorbovou, sorban draselný, dílčí glyceridové směsi nasycených rostlinných mastných kyselin, vodu, soli, nebo elektrolyty jako je protamin sulfát, hydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, soli zinku, koloidní oxid křemičitý, trikřemičitan hořečnatý, polyvinylpyrrolidon, látky založené na celulóze, polyethylenglykol, karboxymethylcelulózu, polyakryláty, vosky, polymery
- 20 obsahující bloky polyethylen-polyoxypropylen, polyethylenglykol a lanolin, tyto příklady ale provedení vynálezu neomezují.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být podávány orálně, parenterálně, pomocí inhalačního spreje, místně, rektálně, nasálně, bukálně, vaginálně nebo pomocí

- 25 implantovaného zásobníku. Dáváme přednost orálnímu podávání. Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat jakékoli běžné nejedovaté farmaceuticky přijatelné nosiče, adjuvanty nebo vehikula. Termín parenterální, který se zde používá, znamená podkožní, nitrokožní, nitrožilní, nitrosvalové, nitrokloubní, intrasynoviální, intrasternální, intra-thekální, intralesionální a intrakraniální injekční nebo infuzní techniky.

- 30 Farmaceutické prostředky mohou být ve formě sterilních prostředků pro injekční podávání, například jako sterilní roztoky pro injekční podávání nebo olejové suspenze. Tyto suspenze mohou být připraveny podle technik známých v této oblasti za použití vhodných dispergačních a zvlhčujících činidel (jako je například Tween 80) a suspendujících činidel. Sterilní injektovatelné prostředky mohou být také sterilní injektovatelné roztoky nebo suspenze v netoxických,
- 35 parenterálně přijatelných ředidel nebo rozpouštědel, například jako je roztok v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla, která mohou být použita patří mannitol, voda, Ringerův roztok a isotonický roztok chloridu sodného. Dále se jako rozpouštědla nebo suspendující média běžně používají sterilní stabilizované oleje. Pro tento účel může být použit nedráždivý stabilizovaný olej, mezi které patří syntetické monoglyceridy nebo diglyceridy. Mastné kyseliny, jako je
- 40 kyselina olejová a její glyceridové deriváty, jsou vhodné při přípravě injektovatelných prostředků jako jsou přírodní farmaceuticky přijatelné oleje, jako je olivový olej nebo ricinový olej, zejména v jejich polyoxyethylovaných formách. Tyto olejové roztoky nebo suspenze mohou také obsahovat jako ředidlo nebo dispergační činidlo alkoholy s dlouhým řetězcem, jako jsou ty, které jsou
- 45 popsány v Pharmacopoeia Helvetica nebo podobné alkoholy.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být orálně podávány v jakékoli orálně přijatelné dávkové formě, jako jsou tobolky, tablety a vodné suspenze a roztoky, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady. V případě tablet pro orální použití jsou vhodnými

- 50 nosiči běžná činidla jako je laktóza a kukuřičný škrob. Běžně se také přidávají zvlhčující činidla jako je stearat hořečnatý. Pro orální podávání ve formě tobolek jsou vhodnými ředidly laktóza a sušený kukuřičný škrob. Pokud se orálně podávají vodné suspenze, aktivní složka se spojí s emulgačním a suspendujícím činidlem. Pokud je to nutné, mohou se přidat určitá sladidla a/nebo příchutě a/nebo barviva.

55

- Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu se mohou také podávat ve formě čípků pro rektální podávání. Tyto prostředky se mohou připravit smísením sloučeniny podle předkládaného vynálezu s vhodným nedráždivým činidlem usnadňujícím podávání, které je pevné při teplotě místnosti, ale kapalné při rektální teplotě, a proto taje v rektu a uvolňuje aktivní složky.
- 5 Mezi takové látky patří kakaové máslo, včelí vosk a polyethylenglykoly, ale vynález se neomezuje pouze na tyto příklady.

- Místní podávání farmaceutických prostředků podle předkládaného vynálezu je zejména využitelné, pokud požadovaná léčba zasahuje místa nebo orgány, které jsou snadno dostupné pro místní aplikaci. Pro místní aplikaci na pokožku mohou být farmaceutické prostředky upraveny s vhodnou masťou obsahující aktivní sloučeninu suspendovanou nebo rozpuštěnou v nosiči. Nosiči pro místní podávání sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou minerální oleje, kapalná vazelína, bílá vazelína, propylenglykol, polyoxyethylenpolyoxypropylenové sloučeniny, emulgovaný vosk a voda. Alternativně mohou být farmaceutické prostředky upraveny s vhodným roztokem nebo krémem obsahujícím aktivní sloučeninu suspendovanou nebo rozpuštěnou v nosiči. Mezi vhodné nosiče patří minerální olej, sorbitan monostearát, polysorbát 60, cetylsterové vosky, cetylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol a vody, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady. Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být také místně aplikovány do nižšího intestinálního traktu pomocí rektálních čípků nebo ve formě vhodného klystýrového prostředku. Mezi prostředky podle předkládaného vynálezu patří také místní transdermální náplasti.
- 10
15
20

- Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být také podávány pomocí nasálního aerosolu nebo inhalačně. Takové prostředky se připravují pomocí známých postupů při přípravě těchto farmaceutických prostředků a mohou být připraveny jako roztoky v solance, s využitím benzylalkoholu nebo jiných vhodných konzervačních látek, látek podporujících absorpci pro zvýšení biologické využitelnosti, fluorovaných uhlovodíků a/nebo jiných solubilizčních nebo dispergačních činidel.
- 25

- Množství v dávce se mezi 0,01 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti na den, s výhodou mezi 1 až 50 mg/kg tělesné hmotnosti na den aktivní složky sloučeniny je vhodné pro prevenci a léčbu onemocnění zprostředkovaných IL-1 a apoptózou, včetně zánětlivých onemocnění, autoimunních onemocnění, destruktivních chorob kostí, poruch proliferace, infekčních onemocnění, degenerativních onemocnění, osteoartrity, pankreatitidy, astmatu, syndromu akutní dechové tísně dospělých, glomerulonefritidy, revmatoidní artritidy, systémového lupus erythematosus, sklerodermatu, tyreoiditidy, Gravesovy choroby, autoimunní gastritidy, diabetu mellitus závislého na inzulinu (typ I), autoimunní homeolytické anémie, autoimunní neuropenie, trombocytopenie, chronické aktivní hepatitidy, myasthenie gravis, zánětlivé střevní choroby, Crohnovy choroby, psoriázy, onemocnění hostitel versus host, osteoporosy, kostních onemocnění spojených s mnohočetným myelomem, akutní myeloidní leukémie, chronické myeloidní leukémie, metastazujícího melanomu, Kaposiho sarkomu, sepse při mnohočetném myelomu, septického šoku, Shigelliózy, Alzheimerovy nemoci, Parkinsonovy nemoci, cerebrální ischemie, ischemie myokardu, spinální muskulární atrofie, roztroušené sklerózy mozkomíšni, encefalitidy spojené s AIDS, encefalitidy spojené s HIV, a neurologického poškození způsobeného mozkovou mrtvicí.
- 30
35
40
45
- Typicky se farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu podávají 1 až 5krát za den nebo alternativně pomocí kontinuální infuze. Toto podávání může být použito při chronické i akutní léčbě. Množství aktivní složky, která může být kombinována s nosiči, pro přípravu jednotlivé dávkové formy se bude měnit v závislosti na léčeném pacientovi a konkrétním způsobu podávání. Typický přípravek obsahuje 5 až 95 % aktivní sloučeniny (hmotnostně). S výhodou tyto prostředky obsahují 20 až 80 % aktivní sloučeniny.
- 50

- Pokud je to nezbytné, při zlepšení stavu pacienta je možné podávat udržovací dávku sloučeniny, prostředku nebo kombinace podle předkládaného vynálezu. Postupně může být dávkování nebo frekvence podávání nebo obojí sníženo podle symptomů na úroveň, při které se udržuje zlepšený stav, pokud se symptomy sníží na požadovanou úroveň, léčba může být ukončena. Pacienti však
- 55

mohou vyžadovat občasnou léčbu po dlouhou dobu při jakémkoli opakování symptomů onemocnění.

5 Jak je odborníkům v této oblasti zřejmé, může se požadovat vyšší nebo nižší dávka než bylo uvedeno výše. Specifické dávkování a léčba jakéhokoli pacienta bude záviset na mnoha faktorech včetně aktivity použité sloučeniny, věku, tělesné hmotnosti, celkovém zdravotním stavu, pohlaví, dítě, době podávání, rychlosti vylučování, kombinaci s jinými léky, závažnosti a průběhu onemocnění a pacientovým dispozicím k onemocnění a rozhodnutí lékaře.

10 Mezi onemocněním zprostředkované IL-1 nebo apoptózou, která mohou být léčena nebo předcházena sloučeninami podle předkládaného vynálezu patří zánětlivá onemocnění, autoimunní onemocnění, poruchy proliferace, infekční onemocnění, degenerativní a nekrotická onemocnění, ale vynález se neomezuje pouze na tyto příklady.

15 Mezi zánětlivá onemocnění, která mohou být léčena nebo předcházena patří osteoartritis, akutní pankreatitis, chronická pankreatitis, astma a syndrom akutní dechové tísně dospělých, ale vynález se neomezuje pouze na tyto příklady.

20 Mezi autoimunní onemocnění, která mohou být léčena nebo předcházena patří glomerulonefritida, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, skleroderma, chronická tyreoiditis, Gravesova choroba, autoimunní gastritis, diabetes mellitus závislý na inzulinu (typ I), autoimunní hemolytická anémie, autoimunní neutropenie, trombocytopenie, chronická aktivní hepatitis, myasthenia gravis, zánětlivá střevní onemocnění, Crohnova nemoc, psoriáza, a onemocnění host versus hostitel, ale vynález se neomezuje pouze na tyto příklady. S výhodou
25 mezi autoimunní onemocnění patří revmatoidní artritida, zánětlivá střevní onemocnění, Crohnova nemoc nebo psoriáza.

30 Mezi destruktivní poruchy kosti, které mohou být léčeny nebo předcházeny, patří osteoporosa a mnohočetný myelom spojený s kostní poruchou, ale vynález se neomezuje pouze na tyto příklady.

Mezi proliferativní onemocnění, která mohou být léčena nebo předcházena patří akutní myelogenní leukémie, chronická myelogenní leukémie, metastazující melanom, Kaposiho sarkom a mnohočetný myelom, ale vynález se neomezuje pouze na tyto příklady.

35 Mezi infekční onemocnění, která mohou být léčena nebo předcházena, patří sepse, septický šok a Shigelloza, ale vynález se neomezuje pouze na tyto příklady.

40 Mezi degenerativní nebo nekrotická onemocnění zprostředkovaná IL-1, která mohou být léčena nebo předcházena pomocí sloučenin podle předkládaného vynálezu, patří Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, cerebrální ischemie a ischemie myokardu, ale vynález se neomezuje pouze na tyto příklady.

45 S výhodou mezi degenerativní onemocnění patří Alzheimerova nemoc.

Mezi degenerativní onemocnění způsobená apoptózou, která mohou být léčena nebo předcházena pomocí sloučenin podle předkládaného vynálezu, patří Alzheimerova nemoc, Parkinsonova nemoc, cerebrální ischemie, ischemie myokardu, spinální svalová atrofie, roztroušená skleróza, encefalitis spojená s AIDS, encefalitis spojená s HIV, stárnutí, alopecie, a neurologické
50 poškození způsobené mozkovou mrtvicí.

Ačkoli se tento vynález zaměřuje na použití sloučenin podle vynálezu pro prevenci a léčbu onemocnění zprostředkovaných IL-1 a apoptózou, sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být také použity jako inhibiční činidla pro jiné cysteinové proteázy.

55

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou také vhodné jako komerční reagenty, které se účinně váží k ICE nebo jiným cysteinovým proteázám. Jako komerční činidla mohou být sloučeniny podle vynálezu a jejich deriváty použity pro blokování proteolýzy cílových peptidů v biochemických nebo buněčných testech na ICE a homology ICE nebo mohou být derivatizovány a vázány k pryskyřici jako koncové látky pro afinitní chromatografii. Tato a jiná použití, která charakterizují komerční inhibitory cysteinové proteázy, jsou odborníkům v této oblasti zřejmá.

Za účelem lepšího pochopení tohoto vynálezu následují příklady. Tyto příklady jsou uvedeny pouze za účelem ilustrace a nemohou být v žádném případě považovány za omezení rozsahu předkládaného vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

15

Příklad 1

Inhibice ICE

Pomocí tří metod popsanych níže jsme získali pro několik sloučenin v souladu s předkládaným vynálezem inhibiční konstanty (K_i) a hodnoty IC_{50} :

1. Enzymový test s UV–viditelným substrátem

Tento test se provádí za použití succinyl–Tyr–Val–Ala–Asp–p–nitroanilidového substrátu. Syntéza analogických substrátů je popsána L. A. Reiterem (Int. J. Peptid Protein Res. 43, 87-96 (1994)). Testovací směs obsahuje:

65 μ l pufru (10 mm Tris, 1 mm DTT, 0,1 % CHAPS pH 8,1)

30

1 μ l ICE (konečná koncentrace 50 nm za získání řady ~ 1 mOD/min)

5 μ l směsi DMSO/inhibitor

35 20 μ l 400 μ M substrátu (konečná koncentrace 80 μ M)

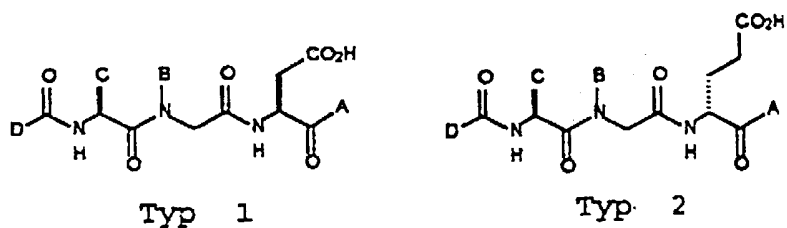
100 μ l celkový objem reakční směsi

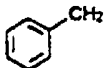
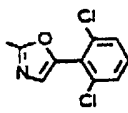
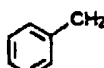
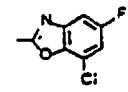
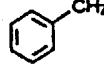
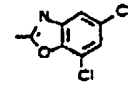
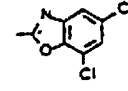
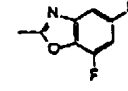
ICE test ve viditelném spektru se provádí na 96-jamkové mikrotitrační desce. Do jednotlivých jamek se nanese pufr, ICE a DMSO (v případě přítomnosti inhibitoru) v uvedeném pořadí. Složky se nechají inkubovat při teplotě místnosti 15 minut od doby, kdy byly ve všech jamkách všechny složky. Snímač mikrotitrační desky se nastaví na inkubaci 37 °C. Po 15 min inkubace se přímo do jamek přidá substrát a reakce se sleduje přes následující uvolňování chromoforu (pNA) při 405-603 nm a 37 °C po dobu 20 minut. Pak se provede linearizace hodnot a vypočítá se měřítko v mOD/min. DMSO je přítomen pouze u pokusů zahrnujících inhibitory v ostatních pokusech se pro doplnění objemu na 100 μ l používá pufr.

45

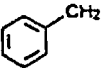
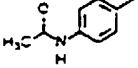
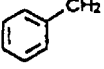
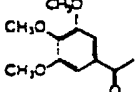
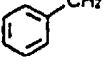
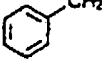
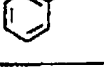
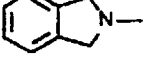
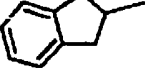
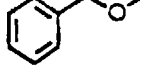
Příklad 2

- 5 Pomocí testu popsaného v příkladu 1 se stanoví hodnoty následující hodnoty K_i pro sloučeniny 706, 710, 719, 720, 725-727, 729, 731, 733, 743, 745, a 747-757. Struktury sloučenin příkladu 2 jsou uvedeny v následující tabulce a příkladu 3.



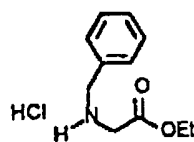
Slouč.	Typ	A	B	C	D	K_i (nM)
706	1	H		i-Pr		69
710	1			i-Pr		20
719	1			i-Pr		20
720	1			i-Pr		33
725	1			i-Pr		1.9
726	1			i-Pr		15

727	1			i-Pr		9.0
729	1			i-Pr		4.7
731	1			i-Pr		26
733	1			i-Pr		7.5
737	1	H		i-Pr		
739	1	H		i-Pr		
741	1	H		i-Pr		
743	1	H		i-Pr		60
745	1	H		i-Pr		45
746	1	H		t-Bu		
747	1	H		t-Bu		24
748	1	H		i-Pr		6
749	1	H		i-Pr		7
750	1	H		i-Pr		90

751	1	H		i-Pr		71
752	1	H		i-Pr		62
753	1	H		i-Pr		53
754	2	H		i-Pr		2500
755	2	H		i-Pr		390
756	1	H		i-Pr		
757	1	H		i-Pr		170

Příklad 3

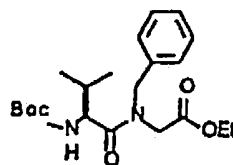
Sloučeniny z příkladu 2 se syntetizují následovně:



701

Ethylester N-benzylglycinu (701):

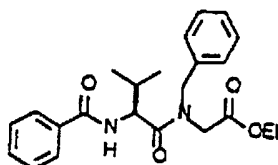
K roztoku benzaldehydu (14,0 g, 0,132 mol) v absolutním ethanolu (500 ml) se přidá hydrochlorid ethylesteru glycinu (37,0 g, 0,256 mol), octan sodný (32,5 g, 0,396 mol) a kyanoborohydrid sodný (9,8 g, 0,158 mol) a výsledná směs se zahřívá k varu. Po 1 hodině varu se směs ochladí a zahustí ve vakuu. Zbytek se roztřepe mezi 1N hydroxid sodný a ethylacetát. Vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje 1N hydroxidem sodným, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu (150 ml) a zavádí se plynný chlorovodík. Vzniklá pevná látka se oddělí, promyje diethyletherem a vysuší za získání 23,4 g sloučeniny 701 jako hydrochloridu.



702

Ethylester ((2(S)-t-butoxykarbonylamino-3-methylbutyryl)benzylamino)octové kyseliny (702):

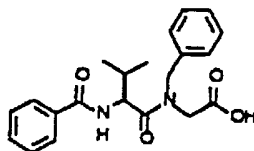
K roztoku N-Boc-valinu (2,18 g, 10 mmol) a DIEA (4,4 ml, 25,3 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se při -20 °C přidá trimethylacetylchlorid (1,2 ml, 9,7 mmol). Směs se míchá 30 min, pak se přidá sloučenina 701 (2,18 g, 10 mmol) a směs se nechá vytemperovat na teplotu místnosti a míchá se 5 hodin. Pak se zahustí ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Vrstvy se oddělí a organická se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem hydrogensíranu draselného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu za získání 3,45 g sloučeniny 702.



703

Ethylester ((2(S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)benzylamino)octové kyseliny (703):

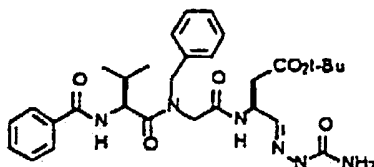
Do roztoku sloučeniny 702 (3,45 g, 8,8 mmol) v ethylacetátu se při 0 °C zavádí do nasycení plynný chlorovodík. Směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se 3 hodiny. Potom se přebytek chlorovodíku odstraní zaváděním dusíku, a pak se směs zahustí ve vakuu. Zbytek se suspenduje v dichlormethanu (50 ml), přidá se DIEA (3,4 ml, 19,5 mmol) a pak benzoylchlorid (1,2 ml, 10,3 mmol) a směs se míchá přes noc. Potom se zahustí ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Vrstvy se oddělí a organická se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem hydrogensíranu draselného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu za získání 3,45 g sloučeniny 703.



704

((2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)benzylamino)octová kyselina (704):

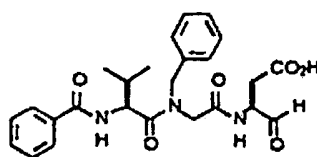
K roztoku sloučeniny 703 (3,45 g, 8,8 mmol) v methanolu (9 ml) se přidá 1N LiOH (9 ml) a směs se míchá přes noc. Potom se zahustí ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Vrstvy se oddělí a vodná se okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou. Produkt se extrahuje ethylacetátem (2x). Extrakty se spojí, promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují a zahustí ve vakuu za získání 3,0 g sloučeniny 704.



705

Semikarbazone t-butylesteru 3(S)-(2-((2(S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)benzyl-amino)-acetylamino)-4-oxomásečné kyseliny (705):

- 5 K roztoku semikarbazonu t-butylesteru 3(S)-(1-fluorenylmethoxykarbonylamino)-4-oxomásečné kyseliny (678 mg, 1,5 mmol; připraveného benzyloxykarbonylový analog v práci Graybill a další, Int. J. Protein Res., 44, 173-82 (1994)) v acetonitrilu (5,0 ml) se přidá diethylamin (780 ml, 7,5 mmol) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se zahustí ve vakuu a zbytek se odpaří s toluenem (3x). K suspenzi zbytku, sloučeniny 704 (555 mg, 1,5 mmol) a HOBT (224 mg, 1,66 mmol) ve směsi 1:1 dichlormethan:dimethylformamid (10 ml) se při 0 °C
10 přidá EDC (318 mg, 1,66 mmol). Směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Potom se přidá ethylacetát a voda, oddělí se vrstvy a organická se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem hydrogensíranu draselného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluze 2-6% methanol:dichlormethan) a získá se 600 mg
15 sloučeniny 705.

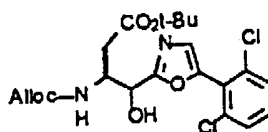


706

3(S)-(2-((2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)benzylamino)acetylamino)-4-oxomásečná kyselina (706):

- 20 K suspenzi sloučeniny 705 (600 mg, 1,04 mmol) v dichlormethanu (10 ml) se přidá trifluoroctová kyselina (4,0 ml) a směs se 4 hodiny míchá. Potom se zahustí ve vakuu a zbytek se odpaří s toluenem (3x). Zbytek se rozpustí v methanolu (10 ml) a přidá se kyselina octová (2,0 ml) a formaldehyd (2,0 ml). Směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, a pak se zahustí ve vakuu. Preparativní HPLC poskytne 89 mg sloučeniny 706:

- 25 ¹H NMR (500 MHz, perdeuteromethanol) δ 8,34-8,21 (m), 7,80-7,69 (m), 7,51-7,02 (m), 4,99-4,81 (m), 4,73-4,59 (m), 4,57-4,56 (m), 4,35-4,12 (m), 4,07-3,96 (m), 3,93-3,84 (m), 2,64-2,51 (m), 2,49-2,31 (m), 2,29-2,13 (m), 1,02-0,80 (m).

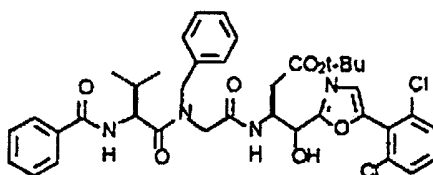


707

- 30 t-Butylester 3(S)-(allyloxykarbonyl)-amino-4-((2,6-dichlorfenyl)-oxazol-2-yl)-4-hydroxy-másečné kyseliny (707).

- Roztok 5-(2,6-dichlorfenyl)oxazolu (2,71 g, 12,7 mmol; připraví se podobně jako v Tet. Lett. 2369 (1972)) v THF (65 ml) se pod dusíkovou atmosférou ochladí na -78 °C. K tomuto roztoku se přidá n-butyllithium (1,5M roztok v hexanu, 8,5 ml, 13,3 mmol). Po 30 min se přidá etherát
35 bromidu hořečnatého (3,6 g, 13,9 mmol) a roztok se na 15 min ohřeje na -45 °C. Reakční směs opět ochladí na -78 °C a po kapkách se přidá roztok t-butylesteru 3(S)-(1-allyloxykarbonyl-amino)-4-oxomásečné kyseliny (3,26 g, 12,7 mmol; Graybill a další, Int. J. Protein Res. 44, 173-182 (1993)) v THF (65 ml). Směs se míchá 25 min, pak se zahřeje na -40 °C a míchá se 3 hodiny
40 a pak při teplotě místnosti další 1 hodinu. Směs se pak rozloží 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (12 ml) a míchá se 3 hodiny. THF se odstraní ve vakuu a zbytek se extrahuje dichlor-

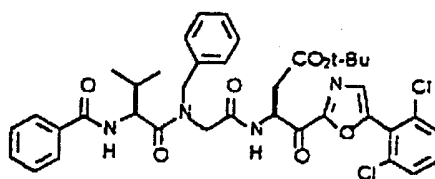
methanem. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného a vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu za získání 6,14 g zbytku, jehož čištěním bylo získáno 4,79 g sloučeniny 707.



708

- 5 t-Butylester 3(S)-(2-((2(S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)benzylamino)acetylamino)-4-(4-(2,6-dichlorophenyl)-oxazol-2-yl)-4-hydroxymásečné kyseliny (708):

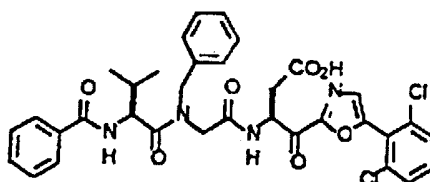
K suspenzi sloučeniny 704 (318 mg, 0,86 mmol) a sloučeniny 707 (370 mg, 0,78 mmol) ve směsi
1:1 dichlormethan:dimethylformamid (8,0 ml) se přidá bis(trifenyfosfín)palladiumdichlorid
10 (10 mg) a pak po kapkách tri-n-butylcínhydrid (320 ml, 1,19 mmol). Po dokončení přidávání se
přidá HOBT (212 mg, 1,57 mmol) a směs se ochladí na 0 °C. Pak se přidá EDC (180 mg,
0,94 mmol), směs se zahřeje na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Potom se zahustí ve vakuu
a zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a nasycený roztok hydrogensíranu draselného. Vrstvy se
oddělí a organická se promyje nasyceným roztokem uhličitany sodného, nasyceným roztokem
15 chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chroma-
tograficky čistí na silikagelu (eluze 2% methanol:dichlormethan) za získání 150 mg sloučeniny
708.



709

- 20 t-Butylester 3(S)-(2-((2(S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)benzylamino)acetylamino)-4-(4-(2,6-dichlorophenyl)-oxazol-2-yl)-4-oxomásečné kyseliny (709):

K suspenzi Dessmarten (259 mg, 0,61 mmol) v dichlormethanu (4,0 ml) se po kapkách přidá
roztok sloučeniny 708 (150 mg, 0,20 mmol) v dichlormethanu (2,0 ml). Směs se míchá 1 hodinu,
a pak se zahustí ve vakuu. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a promyje se směsí 1:1 nasyceného
25 roztoku disířičitanu sodného:nasyceného roztoku hydrogenuhličitany sodného, nasyceným rozto-
kem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se
chromatograficky čistí na silikagelu (eluze 2-5% methanol:dichlormethan) a získá se 74 mg
sloučeniny 709.

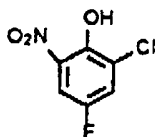


710

3(S)-(2-((2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)benzylamino)acetylamino)-4-(4-(2,6-dichlor-fenyl)-oxazol-2-yl)-4-oxomáselná kyselina (710):

5 K roztoku sloučeniny 709 v dichlormethanu (4,0 ml) se přidá trifluoroctová kyselina (2,0 ml) a směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti. Pak se zahustí ve vakuu a zbytek se odpaří s toluenem. Preparativní HPLC poskytne 35 mg sloučeniny 710:

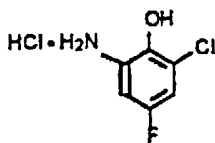
10 ¹H NMR (500 MHz, perdeuteromethanol) δ 8,90 (m), 6,52 (m), 8,35 (m), 7,83 (m), 7,62-7,39 (m), 7,38-7,16 (m), 5,52 (m), 5,01 (m), 5,01 (m), 4,99-4,53 (m), 4,42 (m), 4,33-3,82 (m), 3,16-2,93 (m), 2,91-2,48 (m), 2,24 (m), 1,09-0,85 (m).



711

2-Chlor-4-fluor-6-nitrofenol (711):

15 Ke směsi 2-chlor-4-fluorfenolu (25 g, 0,171 mol) ve vodě (100 ml) a diethyletheru (300 ml) se při 0 °C po kapkách přidá koncentrovaná kyselina dusičná (25 ml). Po dokončení přidávání se reakční směs zahřeje na teplotu místnosti a míchá se 3 hodiny. Potom se oddělí vrstvy a organická se promyje směsí 1:1 nasyceného roztoku chloridu sodného:voda, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu na kaši, která se zředí hexanem. Žlutá sraženina se oddělí a vysuší za získání 23,6 g sloučeniny 711.

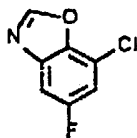


712

20

Hydrochlorid 2-chlor-4-fluor-6-aminofenolu (712):

25 Směs sloučeniny 711 (23,4 g, 0,122 mol) a oxidu platičitého (2,3 g) v absolutním ethanolu (120 ml) se umístí pod 1 atm vodíku a míchá se až do kompletní redukce. Vodík se vymění za dusík a směs se zfiltruje přes křemelinu. Filtrát se zředí diethyletherem (300 ml) a začne se zavádět plynný chlorovodík za vzniku bílé sraženiny. Pevná látka se oddělí a vysuší ve vakuu za získání 17,1 g sloučeniny 712 jako pevné bílé látky.



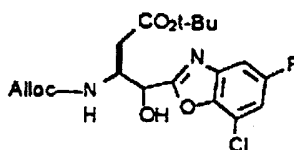
713

6-Chlor-4-fluorbenzoxazol (713):

30

Směs sloučeniny 712 (17,0 g, 86,3 mmol) a trimethylorthoformátu (18,9 ml, 0,173 mol) v absolutním methanolu (90 ml) se zahřeje k varu, čímž vznikne roztok. Směs se míchá 24 hodin za varu, pak se ochladí a zahustí za získání oranžové pevné látky, která se rozpustí v diethyletheru,

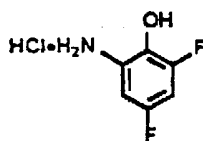
promyje 1N hydroxidem sodným, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí za získání žlutooranžové pevné látky. Rekrystalizace z horkého vodného ethanolu s rychlým ochlazením a filtrace poskytne 10,0 g sloučeniny 713 jako bílých jehel. (pozor - delší stání s vodným ethanolom vede k rozkladu sloučeniny 713).



714

t-Butylester 3(S)-(allyloxykarbonyl)-amino-4-(6-chlor-4-fluorbenzoxazol-2-yl)-4-hydroxy-máselné kyseliny (714):

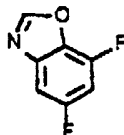
K roztoku sloučeniny 713 (2,06 g, 12,0 mmol) v THF (24 ml) se při -78 °C po kapkách přidá butyllithium (1,6 M v hexanu, 7,0 ml, 12,1 mmol) a směs se míchá 1 hodinu. Potom se přidá roztok bromidu hořečnatého (1M ve směsi benzen:diethylether 1:4, 13,2 ml) a směs se zahřeje na -40 °C. Potom se míchá 1 hodinu, ochladí se na -78 °C a přidá se roztok t-butylesteru 3(S)-(1-allyloxykarbonylamino)-4-oxomáselné kyseliny (2,57 g, 10 mmol) v THF (12 ml). Směs se pomalu nechá zahřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Potom se rozloží nasyceným vodným roztokem chloridu amonného, zředí se ethylacetátem a přidá se dostatek vody, aby byla vodná fáze čirá. Vrstvy se oddělí a organická se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluze 15-45% ethylacetát:hexan) a získá se 2,0 g sloučeniny 714.



715

Hydrochlorid 2,4-difluor-6-aminofenolu (715):

Směs 2,4-difluor-6-nitrofenolu (28,4 g, 0,162 mol; připraví se podobně jako 711, ale 2-chlor-4-fluorfenol se zamění 2,4-difluorfenolem) a 10% palladia na uhlí (3,5 g) v absolutním methanolu (120 ml) se umístí pod 1 atm vodíku a míchá se do úplné redukce. Vodík se zamění za dusík a směs se zfiltruje přes křemelinu. Do filtrátu se zavádí plyný chlorovodík a výsledný roztok se zahustí. Zbytek se převede do vody, promyje se diethyletherem (2x), zneutralizuje se pevným hydrogenuhlíčanem sodným a produkt se extrahuje diethyletherem. Extrakty se spojí, vysuší síranem hořečnatým a zfiltrují. Do filtrátu se zavádí plyný chlorovodík a výsledná sraženina se oddělí a vysuší ve vakuu za získání 12,9 g sloučeniny 715 jako béžové pevné látky.

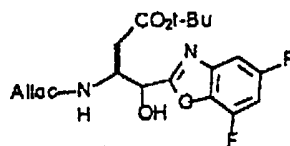


716

4,6-Difluorbenzoxazol (716):

Směs sloučeniny 715 (12,8 g, 70,7 mmol) a trimethylorthoformiátu (23 ml, 0,212 mol) v absolutním methanolu (90 ml) se zahřeje k varu, čímž vznikne roztok, který se 24 hodin míchá za varu.

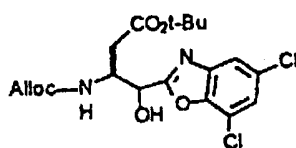
Potom se ochladí a zahustí. Zbytek se rozpustí v diethyletheru, promyje 1N hydroxidem sodným, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí. Destilace za sníženého tlaku poskytne 5,0 g sloučeniny 716 jako čiré kapaliny, která stáním tuhne.



717

- 5 t-Butylester 3(S)-(allyloxykarbonyl)-amino-4-(4,6-difluorbenzoxazol-2-yl)-4-hydroxy-máselné kyseliny (717).

Sloučenina 717 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 714, ale sloučenina 713 se nahradí sloučeninou 716.

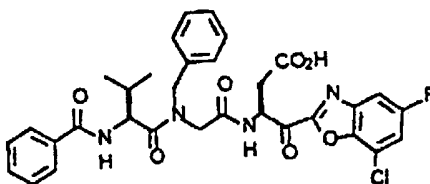


718

10

- t-Butylester 3(S)-(allyloxykarbonyl)-amino-4-(4,6-dichlorbenzoxazol-2-yl)-4-hydroxy-máselné kyseliny (718).

- 15 Sloučenina 718 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 714, ale sloučenina 711 se nahradí 2,4-dichlor-6-nitrofenolem.

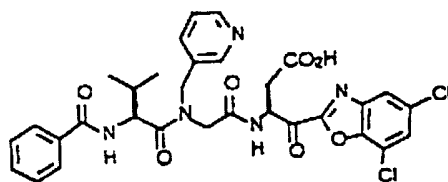


719

- 3(S)-(2-((2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)benzylamino)acetylamino)-4-(6-chlor-4-fluor-benzoxazol-2-yl)-4-oxomáselná kyselina (719):

- 20 Sloučenina 719 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 710, ale v přípravě sloučeniny 708 se sloučenina 707 nahradí sloučeninou 714:

- 25 ^1H NMR (500 MHz, perdeuteromethanol) δ 8,70-6,54 (m), 8,48-8,35 (m), 8,34-8,08 (m), 7,98-7,87 (m), 7,75-7,67 (m), 7,63 (m), 7,58 (m), 7,51-7,44 (m), 7,43-7,29 (m), 7,28-7,03 (m), 6,97 (m), 5,51 (m), 4,99-4,66 (m), 4,65-4,26 (m), 4,25-3,61 (m), 3,42 (m), 3,13-2,83 (m), 2,68-2,42 (m), 2,23-2,00 (m), 1,02-0,69 (m).

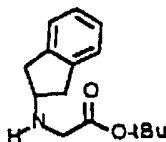


720

3(S)-(2-((2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)-3-pikolylamino)acetylamino)-4-(4,6-dichlor-benzoxazol-2-yl)-4-oxomáselná kyselina (720):

- 5 Sloučenina 720 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 710, ale v přípravě sloučeniny 701 se benzaldehyd nahradí 3-pyridinkarboxaldehydem a v přípravě sloučeniny 708 se sloučenina 707 nahradí sloučeninou 718:

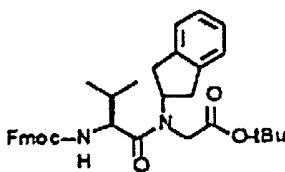
- 10 ^1H NMR (500 MHz, perdeuteromethanol) δ 6,88-8,44 (m), 8,42-8,20 (m), 7,91-7,58 (m), 7,55-7,30 (m), 5,51 (m), 4,72-4,11 (m), 3,92-3,52 (m), 3,26-2,92 (m), 2,72-2,51 (m), 2,32-1,91 (m), 1,46-1,21 (m), 1,11-0,68 (m).



721

t-Butylester N-indan-2-ylglycinu (721):

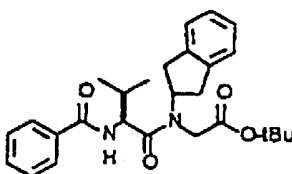
- 15 K suspenzi hydrochloridu 2-aminoindanu (5,0 g, 29,5 mmol) a práškového K_2CO_3 (8,3 g, 60,0 mmol) v absolutním ethanolu (30 ml) se přidá t-butylbromacetát (4,4 ml, 29,5 mmol). Směs se 10 minut míchá, a pak se zahřeje na 45 °C a míchá se další 2 hodiny. Potom se ochladí na teplotu místnosti, zředí se ethylacetátem, zfiltruje a zahustí. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluze 20% ethylacetát:hexan) a získá se 4,7 g sloučeniny 721 jako bílé krystalické
- 20 látky.



722

t-Butylester ((2(S)-fluorenylmethyloxykarbonylamino-3-methylbutyryl)indan-2-ylamino)-octové kyseliny (722):

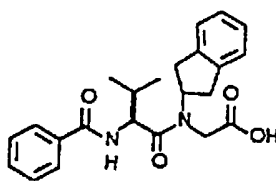
- 25 K roztoku N-Fmoc-valinu (9,08 g, 26,8 mmol) v dichlormethanu (50 ml) obsahujícímu dimethylformamid (100 ml) se pomalu přidá oxalylchlorid (3,5 ml, 40,2 mmol), což vyvolá uvolnění plynu a tvorbu žlutého roztoku. Směs se míchá 30 min, zahustí ve vakuu, zbytek se rozpustí v dichlormethanu (25 ml) a přidá se DIEA (2,3 ml, 13,4 mmol). Potom se přidá roztok sloučeniny 721 (3,31 g, 13,4 mmol) v dichlormethanu. Směs se míchá přes noc, zředí se ethylacetátem,
- 30 promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluze 10-20% ethylacetát:hexan) a získá se 7,2 g sloučeniny 722.



723

t-Butylester ((2(S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)indan-2-ylamino)octové kyseliny (723):

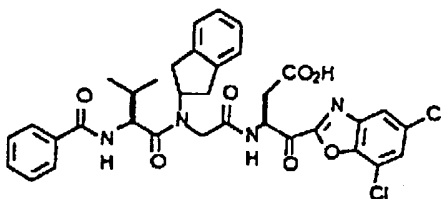
- 5 K roztoku sloučeniny 722 (500 mg, 0,88 mmol) v acetonitrilu (6,0 ml) se přidá diethylamin (455 ml, 4,4 mmol) a směs se míchá 2 hodiny. Potom se zahustí a zbytek se odpaří s toluenem (2x) za získání viskózního oleje. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (5 ml) obsahujícím dimethylformamid (2 ml), přidá se kyselina benzoová (161 mg, 1,32 mmol) a pak EDC (252 mg, 1,32 mmol). Směs se míchá přes noc, pak se zředí ethylacetátem a promyje vodou. Vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se spojí a promyjí 5% hydrogensíranem draselným, zfiltrují a zahustí ve vakuu. Zbytek se chromatograficky čistí na silikagelu (eluce 10% ethylacetát:hexan) a získá se 240 mg sloučeniny 723.



724

((2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)indan-2-ylamino)octová kyselina (724):

- 15 K roztoku sloučeniny 723 (240 mg, 0,53 mmol) v dichlormethanu (4,0 ml) se přidá trifluorooctová kyselina (2,0 ml) a směs se míchá při teplotě místnosti 1 hodinu. Potom se zahustí a zbytek se odpaří s toluenem. Látka se použije do dalšího kroku přímo bez dalšího čištění:

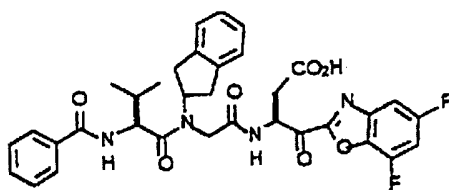


725

- 20 3(S)-(2-((2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)indan-2-ylamino)acetylamino)-4-(4,6-dichlor-benzoxazol-2-yl)-4-oxomáselná kyselina (725):

Sloučenina 725 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 710, ale sloučenina 704 se nahradí sloučeninou 724 a v přípravě sloučeniny 708 se sloučenina 707 nahradí sloučeninou 718:

- 25 ¹H NMR (500 MHz, perdeuteromethanol) δ 8,7-8,6 (m), 8,6-8,4 (m), 8,1 (d), 8,0-7,8 (m), 7,6-7,5 (m), 7,5-7,4 (m), 7,2-7,0 (m), 7,0-6,9 (m), 5,5-5,3 (m), 5,3-5,2 (m), 4,6-4,5 (m), 4,5-4,3 (m), 4,2-4,0 (m), 3,8-3,6 (m), 3,3 (s) 3,2-3,1 (m), 3,1-3,0 (m) 3,0-2,8 (m), 2,7-2,6 (m), 2,4-2,0 (m), 1,2-0,6 (m).

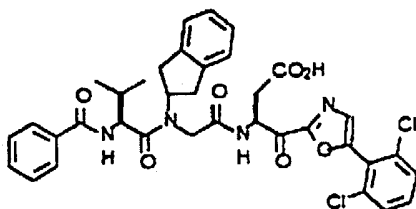


726

3(S)-(2-(2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)indan-2-ylamino)acetylamino-4-(4,6-difluor-benzoxazol-2-yl)-4-oxomáselná kyselina (726):

- 5 Sloučenina 726 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 710, ale sloučenina 704 se nahradí sloučeninou 724 a v přípravě sloučeniny 708 se sloučenina 707 nahradí sloučeninou 717:

- 10 ^1H NMR (500 MHz, perdeuteromethanol) δ 8,7-8,6 (m), 8,6-8,4 (m), 8,1 (d), 8,0-7,8 (m), 7,6-7,5 (m), 7,5-7,4 (m), 7,2-7,0 (m), 7,0-6,9 (m), 5,5-5,3 (m), 5,3-5,2 (m), 4,6-4,5 (m), 4,5-4,3 (m), 4,2-4,0 (m), 3,8-3,6 (m), 3,3 (s), 3,2-3,1 (m), 3,1-3,0 (m), 3,0-2,8 (m), 2,7-2,6 (m), 2,4-2,0 (m), 1,2-0,6 (m).

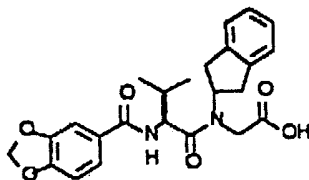


727

- 15 3(S)-(2-((2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)indan-2-ylamino)acetylamino)-4-(4-(3,5-dichlorofenyl)oxazol-2-yl)-4-oxomáselná kyselina (727):

Sloučenina 727 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 710, ale v přípravě sloučeniny 708 se sloučenina 704 nahradí sloučeninou 724:

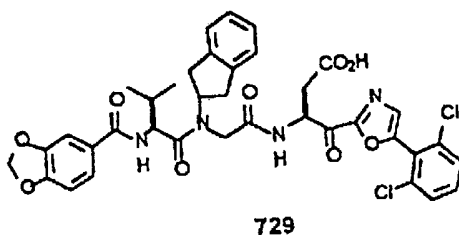
- 20 ^1H NMR (500 MHz, perdeuteromethanol) δ 8,73 (d), 8,38-8,21 (m), 8,20-8,11 (m), 7,81-7,72 (m), 7,50-7,32 (m), 7,14-8,93 (m), 5,52-5,40 (m), 5,22-5,13 (m), 5,08 (m), 4,96 (d), 4,56 (d), 4,48-4,37 (m), 4,21-4,10 (m), 3,98 (t), 3,82 (d), 3,26-3,11 (m), 3,10-2,88 (m), 2,25-2,12 (m), 1,04-0,83 (m).



728

- 25 ((2(S)-Benzo(1,3)dioxol-5-karbonylamino-3-methylbutyryl)indan-2-ylamino)octová kyselina (728):

Sloučenina 728 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 724, ale v přípravě sloučeniny 723 se benzoová kyselina nahradí piperonylovou kyselinou.

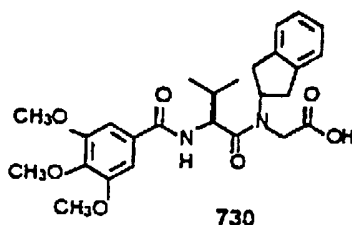


3(S)-(2-((2(S)-((Benzo(1,3)dioxol-5-karbonyl)amino)-3-methylbutyryl)indan-2-ylamino)-acetylamino)-4-(4-(3,5-dichlorofenyl)oxazol-2-yl)-4-oxomáselná kyselina (729):

- 5 Sloučenina 729 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 710, ale v přípravě sloučeniny 708 se sloučenina 704 nahradí sloučeninou 728:

¹H NMR (500 MHz, perdeuteromethanol) δ 8,36 (m), 8,22-8,03 (m), 7,58-7,37 (m), 7,36-7,23 (m), 7,22-7,01 (m), 6,89 (m), 6,00 (s), 5,51 (m), 5,29-5,04 (m), 4,97 (d), 4,61-4,49 (m), 4,48-4,31 (m), 4,27-4,19 (m), 4,09-3,78 (m), 8,28-3,19 (m), 3,18-2,93 (m), 2,90-2,59 (m), 2,51 (m), 2,22 (m), 1,12-0,83 (m).

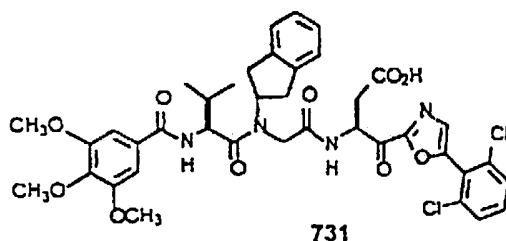
10



((2(S)-(3,4,5-Trimethoxybenzoylamino)-3-methylbutyryl)indan-2-ylamino)octová kyselina (730):

15

Sloučenina 730 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 724, ale v přípravě sloučeniny 723 se benzoová kyselina nahradí 3,4,5-trimethoxybenzoovou kyselinou.

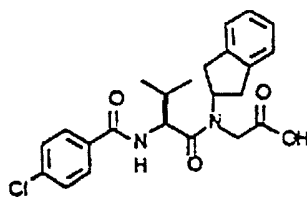


- 20 3(S)-(2-((2(S)-(3,4,5-Trimethoxybenzoylamino)-3-methylbutyryl)indan-2-ylamino)acetylamino)-4-(4-(3,5-dichlorofenyl)oxazol-2-yl)-4-oxomáselná kyselina (731):

Sloučenina 731 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 710, ale v přípravě sloučeniny 708 se sloučenina 704 nahradí sloučeninou 730:

25

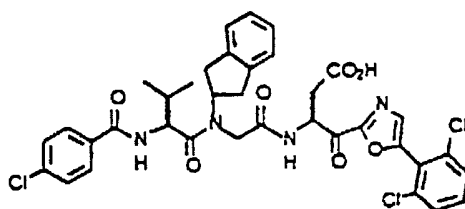
¹H NMR (500 MHz, perdeuteromethanol) δ 8,51-8,32 8,31-8,22 (m), 7,60-7,03 (m), 5,62-5,49 (m), 5,32-5,02 (m), 4,97 (m), 4,64-4,53 (m), 4,48-4,21 4,09-3,72 (m), 3,28-2,89 (m), 2,85-2,42 (m), 2,25 (m), 1,38-1,24 (m), 1,11-0,83 (m).



732

((2S)-(3,4,5-Trimethoxybenzoylamino)-3-methylbutyryl)indan-2-ylamino)octová kyselina (732):

- 5 Sloučenina 732 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 724, ale v přípravě sloučeniny 723 se benzoová kyselina nahradí 4-chlorbenzoovou kyselinou.

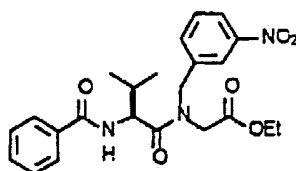


733

3(S)-(2-((2S)-(4-Chlorbenzoylamino)-3-methyl-butyl)indan-2-ylamino)acetylamin)-4-(4-(3,5-dichlorfenyl)oxazol-2-yl)-4-oxomáselná kyselina (733):

- 10 Sloučenina 733 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 710, ale v přípravě sloučeniny 708 se sloučenina 704 nahradí sloučeninou 732:

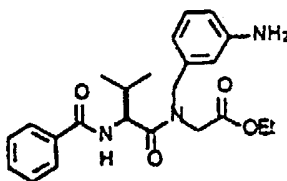
- 15 ^1H NMR (500 MHz, perdeuteromethanol) δ 8,99, 6,4-6,2 (m), 5,8-6,0 (m), 5,7-5,4 (m), 4,0-3,9 (m), 3,7-3,6 (m), 3,6-3,5 (m), 3,5-3,4 (m), 3,4-3,2 (m), 3,0 (m), 2,8 (m), 2,7 (m), 2,5-2,3 (m), 1,8-1,6 (m), 1,3-1,6 (m), 1,2 (m), 0,6 (m).



734

Ethylester ((2S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)-(3-nitrobenzyl)amino)octové kyseliny (734):

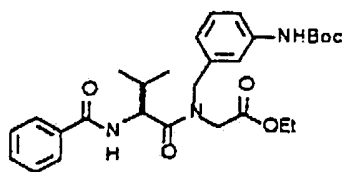
- 20 Sloučenina 734 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 703, ale v přípravě sloučeniny 701 se benzaldehyd nahradí 3-nitrobenzaldehydem.



735

Ethylester ((2(S)-benzoylamino-8-methylbutyryl)-(3-aminobenzyl)amino)octové kyseliny (735):

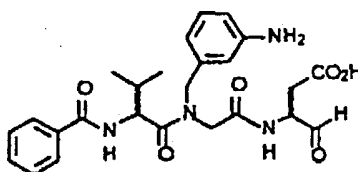
- 5 Směs sloučeniny 734 (1,5 g, 3,4 mmol) a 10% Pd/C (150 mg) v methanolu (35 ml) se umístí do atmosféry vodíku (1 atm) a míchá se do úplné redukce. Vodík se nahradí dusíkem a reakční směs se zfiltruje. Filtrát se zahustí za získání 1,38 g sloučeniny 735.



736

- 10 Ethylester ((2(S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)-(3-bocaminobenzyl)amino)octové kyseliny (703):

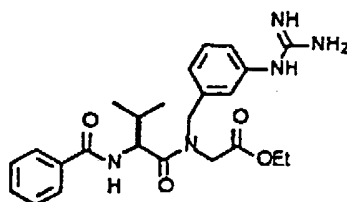
- 15 K roztoku sloučeniny 735 (1,45 g, 3,5 mmol) a DIEA (740 ml, 4,25 mmol) v dichlormethanu (7,0 ml) obsahujícímu a katalytické množství N,N-dimethylaminopyridinu se přidá di-t-butyldi-karbonát (850 mg, 3,9 mmol). Po 1 hodině se směs zředí ethylacetátem, promyje se vodou, nasyceným roztokem hydrogensíranu draselného, nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí ve vakuu za získání 1,78 g sloučeniny 736.



737

- 20 3(S)-(2-((2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)-(3-aminobenzyl)amino)acetyl)amino-4-oxo-máselná kyselina (737):

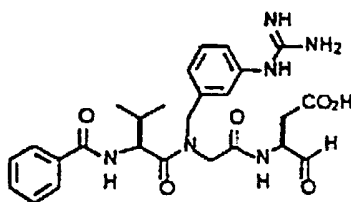
Sloučenina 737 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 706, ale sloučenina 703 se nahradí sloučeninou 736.



738

- 25 Ethylester ((2(S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)-(3-guanidinobenzyl)amino)octové kyseliny (738):

Sloučenina 738 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 742.

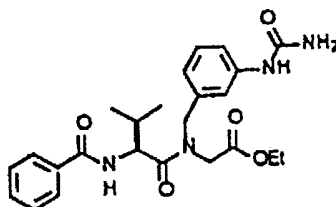


739

3(S)-(2-((2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)-(3-guanidinobenzyl)amino)acetyl-amino)-4-oxomásečná kyselina (739):

5

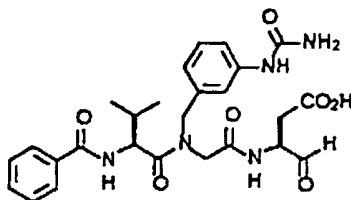
Sloučenina 739 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 706, ale sloučenina 703 se nahradí sloučeninou 738.



740

10 Ethylester ((2(S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)-(3-ureidobenzyl)amino)octové kyseliny (740):

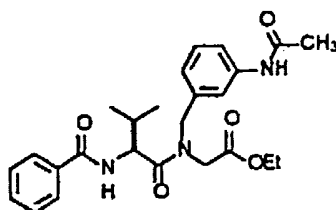
Sloučenina 740 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 742.



741

15 3(S)-(2-((2(S)-Benzoylamino-3-methylbutyryl)-(3-ureidobenzyl)amino)acetyl-amino)-4-oxomásečná kyselina (741):

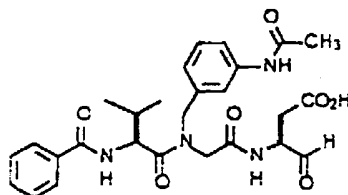
Sloučenina 741 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 706, ale sloučenina 703 se nahradí sloučeninou 740.



742

Ethylester (3-acetylaminobenzyl-(2(S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)-amino)octové kyseliny (742):

- 5 K roztoku sloučeniny 735 (435,0 mg, 1,06 mmol) v pyridinu (3,0 ml) se přidá acetanhydrid (50 ml, 1,59 mmol) a směs se míchá přes noc. Potom se zředí ethylacetátem a 1N kyselinou chlorovodíkovou. Vrstvy se oddělí a organická se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a odpaří do sucha za získání 460 mg sloučeniny 742.

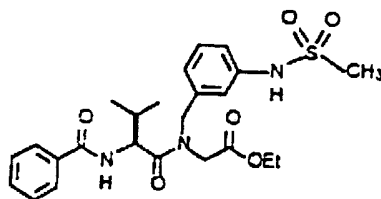


743

- 10 3(S)-(2-((3-Acetylaminobenzyl)-(2(S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)amino)acetyl-amino)-4-oxomásečná kyselina (743):

Sloučenina 743 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 706, ale sloučenina 703 se nahradí sloučeninou 742.

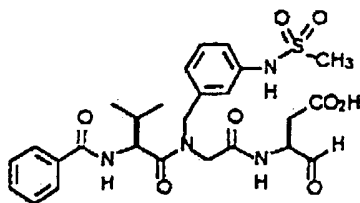
- 15 ^1H NMR (perdeuteromethanol) δ 8,31-8,27 (m), 7,82-7,73 (m), 7,51-7,36 (m), 7,28-7,13 (m), 6,99 (d), 6,91 (d), 4,96-4,69 (m), 4,66-4,46 (m), 4,37-4,28 (m), 4,11-3,98 (t), 3,97-3,89 (m), 3,31-3,19 (m), 2,67-2,52 (m), 2,48-2,32 (m), 2,0 (d), 1,01-0,86 (m).



744

- 20 Ethylester ((2(S)-benzoylamino-3-methylbutyryl)-(3-methansulfonylbenzyl)amino)octové kyseliny (744):

- 25 K roztoku sloučeniny 735 (476,0 mg, 1,16 mmol) v pyridinu (3,0 ml) se přidá methansulfonylchlorid (135 ml, 1,75 mmol) a směs se míchá přes noc. Potom se zředí ethylacetátem a 1N kyselinou chlorovodíkovou. Vrstvy se oddělí a organická fáze se promyje nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší síranem hořečnatým, zfiltruje a zahustí za získání 550 mg sloučeniny 744:

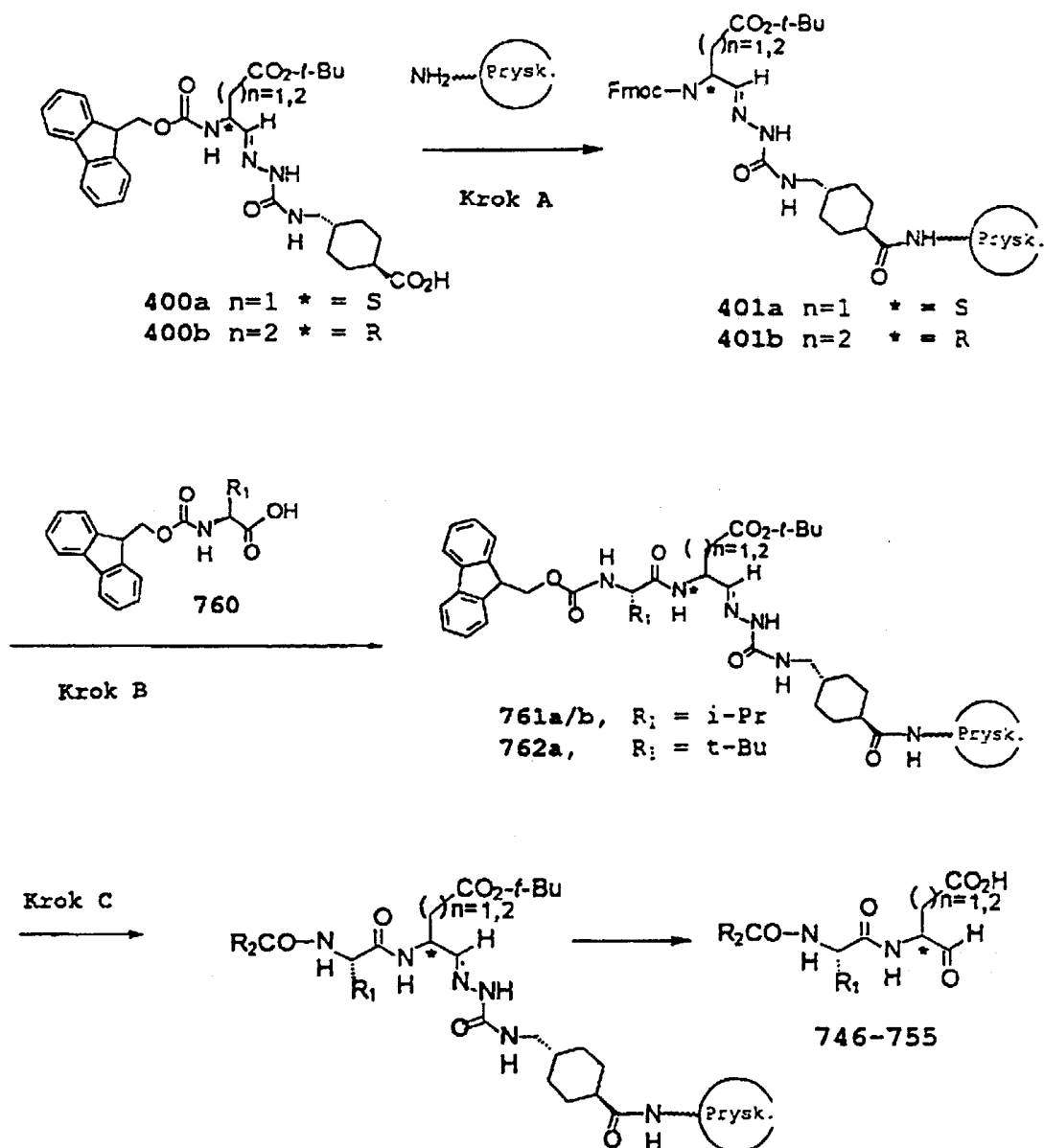


745

3(S)-(2-((2(S)-Benzoylaminoethylbutyryl)-(3-methansulfonylbenzyl)amino)acetyl-amino)-4-oxomásečná kyselina (745):

5 Sloučenina 745 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 706, ale sloučenina 703 se nahradí sloučeninou 744.

^1H NMR (perdeuteromethanol) δ 8,29 (m), 8,02 (m), 7,82-7,69 (m), 7,51-7,32 (m), 7,29-7,01 (m), 6,98 (d), 4,94-4,38 (m), 4,36 (d), 4,34 (d), 4,30-4,13 (m), 4,04 (d), 3,31-3,19 (m), 2,88-2,77 (m), 2,64-2,48 (m), 2,44-2,32 (m), 2,21 (m), 1,00-0,83 (m).



10

Krok A. Syntéza sloučenin 401 a/b

15 TentaGel S[®] NH₂ pryskyřice (0,16 mmol/g, 10,0 g) se nanese na fritu a promyje se dimethylformamidem (3x50 ml), 10% (objemově) DIEA v dimethylformamidu (2x50 ml) a nakonec dimethylformamidem (4x50 ml). K pryskyřici se přidá dostatek dimethylformamidu, aby vznikla

- ředká kaše, a pak se přidá sloučenina 713a (1,42 g, 2,4 mmol, připravená z t-butylesteru (3S) 3-(fluorenylmethoxykarbonyl)-4-oxomáselné kyseliny podle A.M. Murphy a další, J. Am. Chem. Soc., 114, 3156-3157 (1992)) nebo sloučenina 713b (1,42 g, 2,4 mmol, připravená z t-butylesteru (3R) 3-(fluorenylmethoxykarbonyl)-4-oxopentanové kyseliny podle A.M. Murphy a další, J. Am. Chem. Soc., 114, 3156-3157 (1992)), HOBT (HOBT H₂O; 0,367 g, 2,4 mmol), O-benzotriazol-N,N,N,N'-tetramethyluroniumhexafluorofosfát (HBTU; 0,91 g, 2,4 mmol) a DIEA (0,55 ml, 3,2 mmol). Reakční směs se míchá přes noc za použití třepačky. Pryskyřice se odsaje na fritě a promyje se dimethylformamidem (3x50 ml). Nezreagované aminové skupiny se pak ochrání reakcí pryskyřice s 20% (objemových) směsí acetanhydrid/dimethylformamid (2x25 ml) přímo v nálevce (10 min/promytí). Pryskyřice se promyje dimethylformamidem (3x50 ml) a dichlormethanem (3x50 ml) a přes noc se vysuší ve vakuu.

Krok B. Způsob 1: Syntéza sloučenin 761a/b a 762a

- Pryskyřice 761a a 762a se připraví z pryskyřice 401a (0,24 g, 0,038 mmol) a Fmoc-valinu nebo Fmoc-t-leucinu. Pryskyřice 761b se připraví z pryskyřice 401b a Fmoc-valinu za použití syntetizátoru Advanced ChemTech 396 Multiple Peptide synthesizer. Automatizované cykly sestávají z promývání pryskyřice dimethylformamidem (3x1 ml), odchránění pomocí 25 % (objemových) piperidinu v dimethylformamidu (1 ml) po dobu 3 min a reakce s čerstvým reagentem (1 ml) po dobu 10 min. Pryskyřice se promyje dimethylformamidem (3x1 ml) a N-methylpyrrolidonem (3x1 ml). Pryskyřice se pak acyluje roztokem 0,4M Fmoc-l-valinu (nebo Fmoc-t-leucinu) a 0,4M HOBT v N-methylpyrrolidonu (1 ml) a roztokem 0,4M HBTU v N-methylpyrrolidonu (0,5 ml) a roztokem 1,6M DIEA v N-methylpyrrolidonu (0,35 ml). Reakční směs se třepe 2 hodiny při teplotě místnosti, a pak se acylační krok opakuje. Nakonec se pryskyřice promyje dimethylformamidem (3x1 ml).

Krok C. Způsob 1. Syntéza sloučenin 747, 748, 752, 753, a 755

- Vhodná karboxylová kyselina (0,4M v 0,4M HOBT/NMP) se připojí k pryskyřici, jak je popsáno v kroku B. Z pryskyřice se odštěpí aldehyd a celkově se odchrání působením směsi 95 % trifluoroctová kyselina/5 % vody (objemově, 1,5 ml) po dobu 30 min při teplotě místnosti. Po promytí pryskyřice štěpicím činidlem (1 ml) se spojené filtráty přidají do chladné směsi 1:1 diethylether:pentan (12 ml) a výsledná sraženina se oddělí odstředěním a dekantací. Vzniklé kuličky se rozpustí ve směsi 10 % acetonitril/90 % voda/0,1 % trifluoroctová kyselina (15 ml) a lyofilizují se za získání surového produktu jako bílého prášku. Sloučenina se čistí semipreparativní HPLC s reverzní fází na Rainin MicrosorbTM C18 koloně (5 mm, 21,4x250 mm) za eluce lineárním gradientem acetonitril (10%-60%) obsahujícím 0,1 % trifluoroctové kyseliny (objemově) během 45 min při průtoku 12 ml/min. Frakce obsahující požadovaný produkt se slíjí a lyofilizují.

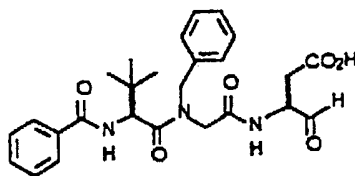
Krok C. Způsob 1A. Syntéza sloučeniny 751.

- Podobným postupem jako ve způsobu 1, se pryskyřice 761a acyluje 4-(1-fluorenylmethoxykarbonylamino)benzoovou kyselinou. Fmoc skupina se odstraní, jak je popsáno v kroku C, a volný amin se acyluje 20% (objemově) acetanhydridem v dimethylformamidu (1 ml) a 1,6M DIEA v N-methylpyrrolidonu (0,35 ml) po dobu 2 hodin při teplotě místnosti. Acetylační krok se opakuje. Odštěpení aldehydu z pryskyřice poskytne sloučeninu 751.

Analytické podmínky HPLC:

- (1) Waters DeltaPak C18, 300A (5 mm, 3,9x150 mm). Lineární acetonitril-gradient (10%-60%) (s 0,1% trifluoroctové kyseliny objemově) během 14 min při průtoku 1 ml/min.

Sloučeniny 746-755 se připraví následujícími kombinačními postupy.

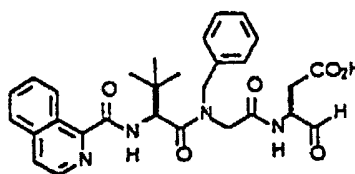


746

3(S)-(2-((2(S)-Benzoylamino-3,3-dimethylbutyryl)benzylamino)acetyl-amino)-4-oxomásečná kyselina (746):

5

0,7 mg (4 %) jako bílá pevná látka: Rt(1) = 11,14 min (87 %); (M+H) + = 482 (pro C₂₆H₃₁N₃O₆ vypočteno 481,6).

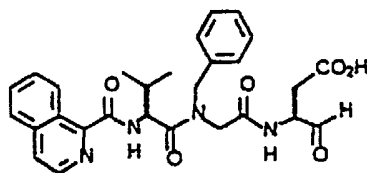


747

3(S)-(2(S)-(Benzyl-(2-((isochinolin-1-karbonyl)amino)-3,3-dimethylbutyryl)amino)acetyl-amino)-4-oxomásečná kyselina (747):

10

2,0 mg (8 %) jako bílá pevná látka: Rt(1) = 12,27 min (98 %); (M+H)+ = 533 (pro C₂₉H₃₂N₄C₆ vypočteno 532,6).

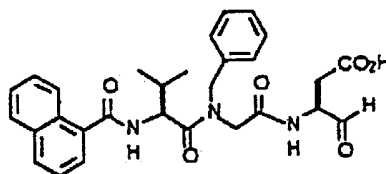


748

3(S)-(2(S)-(Benzyl-(2-((isochinolin-1-karbonyl)amino)-3-methylbutyryl)amino)acetyl-amino)-4-oxomásečná kyselina (748):

15

9,2 mg (38 %) jako bílá pevná látka: Rt(1) = 11,05 min (98 %); (M+H)+ = 519 (pro C₂₈H₃₀N₄O₆ vypočteno 518,6).

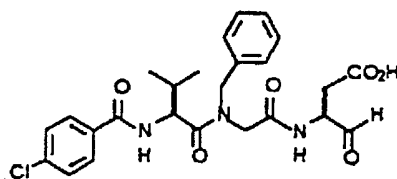


749

20

3(S)-(2(S)-(Benzyl-(2-((naftalen-1-karbonyl)amino)-3-methylbutyryl)amino)acetyl-amino)-4-oxomásečná kyselina (749):

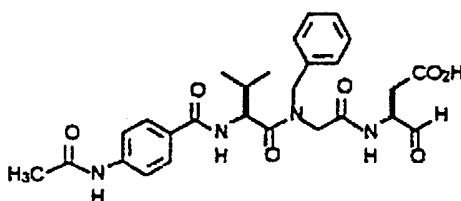
7,9 mg (40 %) jako bílá pevná látka: Rt(1) = 11,78 min (98 %); (M+H)⁺ = 518 (pro C₂₉H₃₁N₃O₆ vypočteno 517,6).



750

5 3(S)-(2-((2(S)-(4-Chlorobenzoyl)amino-3-methylbutyryl)benzylamino)acetyl)amino-4-oxomásečná kyselina (750):

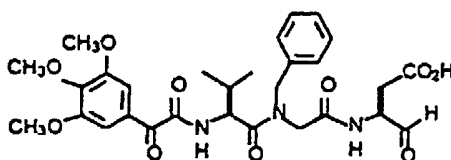
5,9 mg (31 %) jako bílá pevná látka: Rt(1) = 11,63 min (98 %); (M+H)⁺ = 502 (pro C₂₅H₂₈N₃O₆ vypočteno 501,5).



751

10 3(S)-(2-((2(S)-(4-Acetylamino)benzoyl)amino-3-methylbutyryl)benzylamino)acetyl)amino-4-oxomásečná kyselina (751):

3,8 mg (19 %) jako bílá pevná látka: Rt(1) = 8,50 min (98 %) (M+H)⁺ = 525 (pro C₂₇H₃₂N₄O₇, vypočteno 524,6).

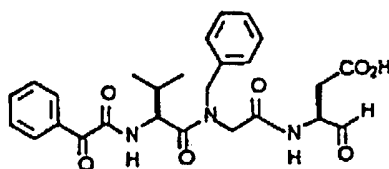


752

15

3(S)-(2(S)-(Benzyl(3-methyl-2-(2-oxo-2-(3,4,5-trimethoxyacetyl)amino)butyryl)amino)-acetyl)amino-4-oxomásečná kyselina (752):

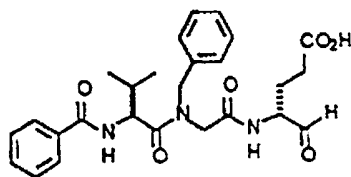
20 5,0 mg (22 %) jako bílá pevná látka: Rt(1) = 11,09 min (97 %); (M+Na)⁺ = 608 (pro C₂₉H₃₅N₃O₁₀ vypočteno 585,6).



753

3(S)-(2(S)-(Benzyl(3-methyl-2-(2-oxo-2-fenylacetyl)amino)butyryl)amino)-acetyl)amino-4-oxomásečná kyselina (753):

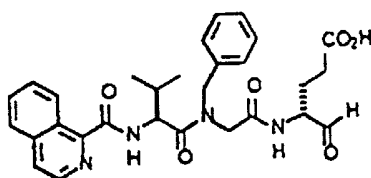
3,0 mg (16 %) jako bílá pevná látka: Rt(1) = 11,02 min; 96 %; (M+Na)⁺ = 518 (pro C₂₆H₂₉N₃O₇, vypočteno 495,5).



754

5 4(R)-(2(S)-((2-Benzoylamino)-3-methylbutyryl)benzylamino)acetyl- amino)-5-oxopentanoic acid (754):

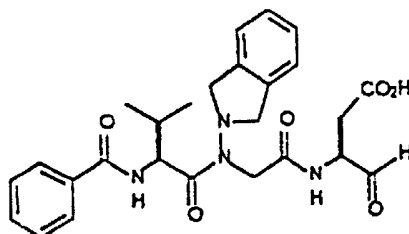
3,5 mg (19 %) jako bílá pevná látka: Rt(1) = 9,56 min (94 %); (M+H)⁺ = 482 (pro C₂₆H₃₁N₃O₆, vypočteno 481,6).



755

10 4(R)-(2(S)-((2-((isochinolin-1-yl)carbonyl)amino)-3-methylbutyryl)amino)acetyl- amino)-5-oxopentanoic acid (755):

6,0 mg (24 %) jako bílá pevná látka: Rt(1) = 10,53 min (93 %); (M+H)⁺ = 533 (pro C₂₉H₃₂N₄O₆, vypočteno 532,6).

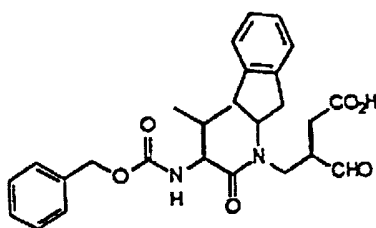


756

15

3(S)-(2-((2(S)-((2-Benzoylamino)-3-methylbutyryl)-(1,3-dihydroisoindol-2-yl)amino)acetyl- amino)-4-oxomásečná kyselina (756):

20 Sloučenina 756 se připraví postupem podobným postupu použitému pro přípravu sloučeniny 724 a sloučenina 706, ale 2-aminoindan se nahradí 2-aminoisindolinem (připraveným podle Eloy, F., Moussebois, C., Bull. Soc. Chim. Belg. 68, 409-421 (1959)).



757

3(S)-(2-((2(S)-(Benzyloxykarbonylamino-3-methylbutyryl)-indan-2-yl)amino)acetyl-amino)-4-oxomáselná kyselina (757):

5 Přípraví se z ((2(S)-benzyloxykarbonyl-3-methylbutyryl)indan-2-yl)amino)octové kyseliny způsobem popsaným pro přípravu sloučeniny 706:

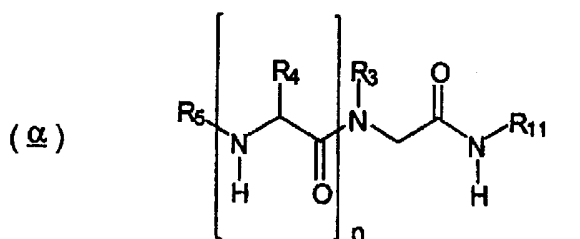
^1H NMR (perdeuteromethanol) δ 7,4-7,5 (m), 7,1-7,2 (m), 5,0-5,2 (m), 4,8-4,95 (dd), 4,5-4,7 (m), 3,8-4,4 (m), 3,5 (m), 2,9-3,4 (m), 2,4-2,8 (m), 2,0-2,2 (m), 0,90-1,15 (m).

10

PATENTOVÉ NÁROKY

15

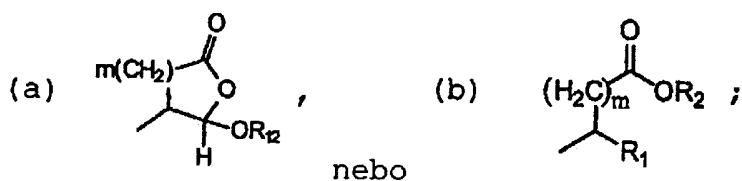
1. Derivát karboxylové kyseliny obecného vzorce α :



kde:

20 n je 0, 1 nebo 2;

R_{11} je:



25 m je 1 nebo 2;

R_1 je skupina vybraná ze skupiny obsahující skupiny:

-C(O)-H,

30 -C(O)- R_8 a

-CH(OR₁₃)(OR₁₂);

35 R_{12} a R_{13} jsou nezávisle skupiny vybrané z množiny, kterou tvoří skupina - R_7 , skupina -C(O)- R_7 , a skupina -C(O)-N(H)- R_7 ;

R_2 je atom vodíku nebo přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou -Ar, hydroxylovou skupinou, skupinou -OR₇, skupinou -C(O)-OH, skupinou C(O)-NH₂, nebo skupinou -OR₅;

R_7 je vybrána z množiny, kterou tvoří skupina $-Ar$, přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$, přímá nebo rozvětvená alkenylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$ a přímá nebo rozvětvená alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$;

R_5 je vybrána z množiny, kterou tvoří:

skupina $-C(O)-R_7$,

skupina $-C(O)-OR_9$,

skupina $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$,

skupina $-S(O)_2-R_7$,

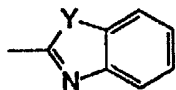
skupina $-C(O)C(O)-R_7$,

skupina $-R_7$, a

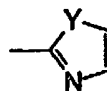
atom vodíku;

R_8 je vybrána z následujících skupin vzorce hh nebo ii, ve kterých může být jakýkoliv kruh popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný aminoskupinou, skupinou $-C(O)-OH$, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, perfluoralkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku, skupinou $-R_5$, skupinou $-OR_5$, skupinou $-OR_7$, skupinou $-N(H)-R_5$, skupinou $-N(H)R_7$, 1,2-methylenedioxykupinou nebo skupinou $-SR_7$;

(hh)



(ii)



nebo

30

kde každá skupina Y je nezávisle vybrána z množiny, kterou tvoří atom kyslíku a atom síry;

každá skupina $-Ar$ je cyklická skupina nezávisle vybraná z množiny, kterou tvoří fenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, indenylová skupina, azulenyllová skupina, fluorenylová skupina, anthracenylová skupina a heterocyklická aromatická skupina z množiny, kterou tvoří 2-furylová skupina, 3-furylová skupina, 2-thienylová skupina, 3-thienylová skupina, 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina, 4-pyridylová skupina, pyrrolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, 2-pyrazolinylová skupina, pyrazolidinylová skupina, isoxazolylová skupina, isotriazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,3,4-thiadiazolylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,3,5-trithianylová skupina, indolizinylová skupina, indolylová skupina, isoindolylová skupina, 3H-indolylová skupina, indolinylová skupina, benzo[b]furylová skupina, benzo[b]-thiofenylová skupina, 1H-indazolylová skupina, benzimidazolylová skupina, benzthiazolylová skupina, purinylová skupina, 4H-chinolizinylová skupina, chinolinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina, isochinolinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina, cinnolinylová skupina, ftalazinylová skupina, chinazolylová skupina, chinoxalinylová skupina, 1,8-naftiridinylová skupina, pteridinylová skupina, karbazolylová skupina, akridinylová skupina, fenazinylová skupina, fenothiazinylová skupina a fenoxazinylová skupina

- a cyklická skupina je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná atomem fluoru, atomem chlóru, atomem bromu, atomem jodu, skupinou $-OR_{14}$, nitroskupinou, skupinou $-S(O_2)-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(H)-C(O)N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-OR_9$, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-OCF_3$, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 1,2-methylenedioxykupinou, kyanoskupinou nebo skupinou $-N(H)C(NR_9)N(R_9)(R_{10})$;

každá skupina R_{14} je atom vodíku nebo přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

každá skupina R_9 a R_{10} je nezávisle vybrána z množiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-Ar$, a přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$;

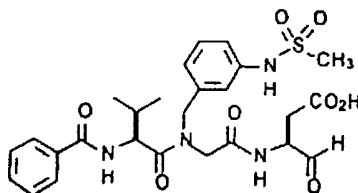
každá skupina R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$ nebo $-W$;

W je skupina $-OR_9$, skupina $-SR_9$, skupina $-N(H)C(NR_9)N(R_9)(R_{10})$, skupina $-C(O)-OR_9$, nebo skupina $-N(R_9)(R_{10})$; a

R_3 je skupina $-CH_2Ar$ nebo 5 až 15členná nearomatická cyklická skupina, která obsahuje 1 až 3 kruhy a která popřípadě obsahuje až 2 endocyklické atomy kyslíku, atomy síry nebo atomy dusíku, a kde cyklická skupina je popřípadě spojena se skupinou $-Ar$;

pod podmínkou, že pokud skupina $-Ar$ je substituovaná skupinou obsahující R_9 nebo R_{10} , která obsahuje jednu nebo více dalších skupin $-Ar$, tyto další skupiny $-Ar$ nejsou substituovány skupinou obsahující R_9 nebo R_{10} ;

nebo derivát karboxylové kyseliny vzorce



30

2. Derivát karboxylové kyseliny podle nároku 1 vzorce α ,

kde:

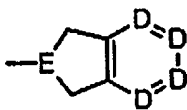
R_5 je skupina $-C(O)-R_7$ nebo skupina $-C(O)C(O)-R_7$;

každá skupina R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$;

m je 1;

n je 1;

R_3 je skupina $-\text{CH}_2\text{Ar}$ nebo skupina



E je skupina CH nebo atom dusíku;

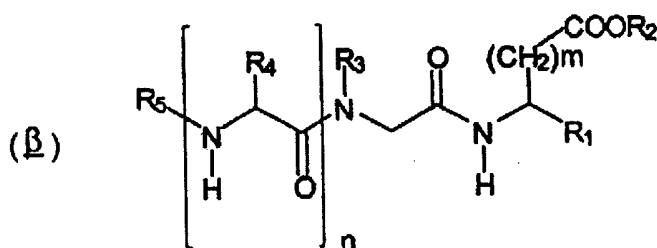
- 5 každá skupina D je nezávisle atom dusíku nebo atom uhlíku, kde atom uhlíku je popřípadě substituovaný skupinou $-\text{OR}_{14}$, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, nitroskupinou, skupinou $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $-\text{N}(\text{H})-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $-\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$, skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}_9$, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-\text{OCF}_3$, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 10 1,2-methyldioxyskupinou, kyanoskupinou nebo skupinou $-\text{N}(\text{H})\text{C}(\text{NR}_9)\text{N}(\text{R}_9)(\text{R}_{10})$;

každá skupina R_9 a R_{10} je nezávisle vybraná z množiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-\text{Ar}$, a přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-\text{Ar}$;

15

a Ar , R_{14} a R_7 mají významy uvedené v nároku 1.

3. Derivát karboxylové kyseliny obecného vzorce β :



20 kde:

m je 1 nebo 2;

n je 0, 1, nebo 2;

25

R_1 je vybrána z množiny, kterou tvoří:

skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{H}$ a

30

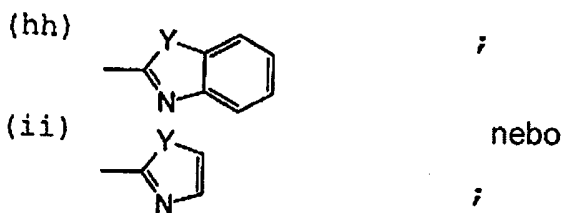
skupina $-\text{C}(\text{O})-\text{R}_8$;

R_7 je vybrána z množiny, kterou tvoří skupina $-\text{Ar}$, přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-\text{Ar}$, přímá nebo rozvětvená alkenylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-\text{Ar}$, a přímá nebo rozvětvená alkinylová skupina obsahující 2 až 6 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-\text{Ar}$;

R_6 je vybrána z následujících skupin vzorců hh nebo ii, ve kterých může být jakýkoli kruh popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaný aminoskupinou, skupinou $-\text{C}(\text{O})-\text{OH}$, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, hydroxylovou skupinou, nitroskupinou, kyanoskupinou, perfluoralkylovou skupinou obsahující v alkylové části 1 až 3 atomy uhlíku,

40

skupinou $-R_5$, skupinou $-OR_5$, skupinou $-OR_7$, skupinou $-N(H)-R_5$, skupinou $-N(H)R_7$, 1,2-methylenedioxy skupinou nebo skupinou $-SR_7$:



kde každá skupina Y je nezávisle vybrána z množiny, kterou tvoří atom kyslíku a atom síry;

5 každá skupina $-Ar$ je cyklická skupina nezávisle vybraná z množiny obsahující karbocyklickou aromatickou skupinu vybranou z množiny, kterou tvoří fenylová skupina, 1-naftylová skupina, 2-naftylová skupina, indenylová skupina, azulenyllová skupina, fluorenylová skupina, anthracenylová skupina a heterocyklická aromatická skupina vybraná z množiny, kterou tvoří 2-furylová skupina, 3-furylová skupina, 2-thienylová skupina, 3-thienylová skupina, 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina, 4-pyridylová skupina, pyrrolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, 2-pyrazolinylová skupina, pyrazolidinylová skupina, isoxazolylová skupina, isotriazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,3,4-thiadiazolylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,3,5-trithianylová skupina, indolizinylová skupina, indolylová skupina, isoindolylová skupina, 3H-indolylová skupina, indolinylová skupina, benzo[b]furanylová skupina, benzo[b]thiofenylová skupina, 1H-indazolylová skupina, benzimidazolylová skupina, benzthiazolylová skupina, purinylová skupina, 4H-chinolizinylová skupina, chinolinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina, isochinolinylová skupina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolinylová skupina, cinnolinylová skupina, ftalazinylová skupina, chinazolylová skupina, chinoxalinylová skupina, 1,8-naftyridinylová skupina, fenothiazinylová skupina a fenoxazinylová skupina, a cyklická skupina je popřípadě jednou nebo vícekrát substituovaná skupinou $-OR_{14}$, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, nitroskupinou, skupinou $-S(O)_2$, skupinou $N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(H)C(O)-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-OR_9$, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-OCF_3$, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 1,2-methylenedioxy skupinou, kyanoskupinou, nebo skupinou $-N(H)C(NR_9)N(R_9)(R_{10})$;

30 každá skupina R_9 a R_{10} je nezávisle vybraná z množiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-Ar$, a přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$;

35 každá skupina R_{14} je atom vodíku nebo přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku;

R_5 je vybrána z množiny, kterou tvoří:

40 skupina $-C(O)-R_7$,

skupina $-C(O)-OR_9$,

skupina $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$,

45 skupina $-S(O)_2-R_7$,

skupina $-C(O)C(O)-R_7$,

skupina $-R_7$, a

5 atom vodíku;

R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$ nebo skupinou W ;

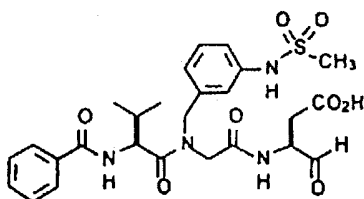
10 W je skupina $-OR_9$, skupina $-SR_9$, skupina $-N(H)C(NR_9)N(R_9)(R_{10})$, skupina $-C(O)-OR_9$, nebo skupina $-NR_9(R_{10})$;

15 R_3 je skupina $-CH_2Ar$ nebo pětičlenná až patnáctičlenná nearomatická cyklická skupina, která obsahuje 1 až 3 kruhy, a která popřípadě obsahuje až 2 endocyklické atomy kyslíku, atomy síry nebo atomy dusíku, a kde cyklická skupina je popřípadě spojená se skupinou $-Ar$; a

R_2 je atom vodíku nebo přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkyl skupina je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$, hydroxylovou skupinou, skupinou $-OR_7$, skupinou $-C(O)-OH$, skupinou $-C(O)-NH_2$, nebo skupinou $-OR_5$;

20 pod podmínkou, že pokud skupina $-Ar$ je substituovaná skupinou obsahující skupinu R_9 nebo skupinu R_{10} , která obsahuje jednu nebo více dalších skupin $-Ar$, tyto další skupiny $-Ar$ nejsou substituované skupinou obsahující R_9 nebo R_{10} ;

25 nebo derivát karboxylové kyseliny vzorce:



4. Derivát karboxylové kyseliny podle nároku 3 vzorce β ,

kde:

30

R_1 je skupina $-C(O)-H$;

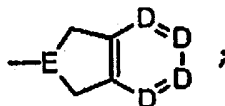
R_5 je skupina $-C(O)-R_7$ nebo skupina $-C(O)C(O)-R_7$;

35 R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$;

m je 1;

40 n je 1;

R_3 je skupina $-CH_2Ar$ nebo skupina



E je skupina CH nebo atom dusíku;

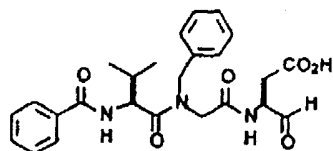
5 každá skupina D je nezávisle atom dusíku nebo atom uhlíku, kde atom uhlíku je popřípadě substituovaný skupinou $-OR_{14}$, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, nitroskupinou, skupinou $-S(O)_2-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(H)-C(O)N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-OR_9$, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-OCF_3$, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 1,2-methyldioxyskupinou, kyanoskupinou nebo skupinou $-N(H)C(NR_9)N(R_9)(R_{10})$;

10 každá skupina R_9 a R_{10} je nezávisle vybraná z množiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-Ar$, a přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$;

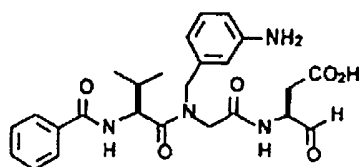
a Ar , R_{14} a R_7 mají významy uvedené v nároku 3.

15

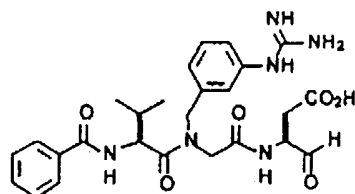
5. Derivát karboxylové kyseliny podle nároku 4 vybraný z množiny, kterou tvoří:



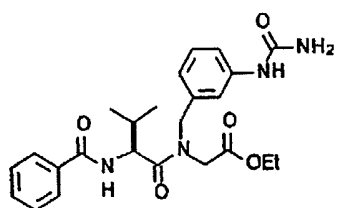
;



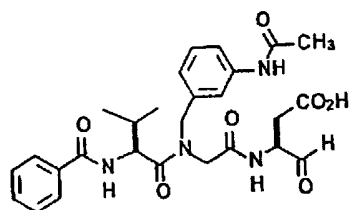
;



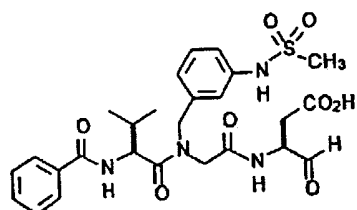
;



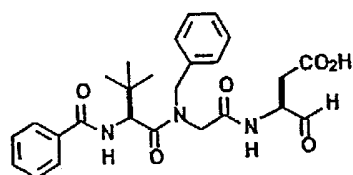
;



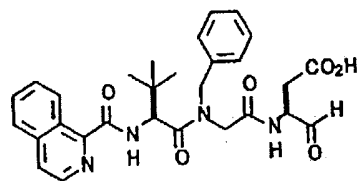
;



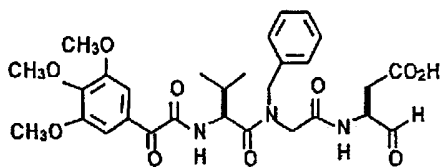
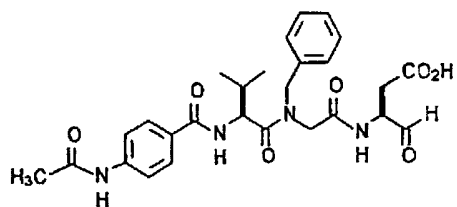
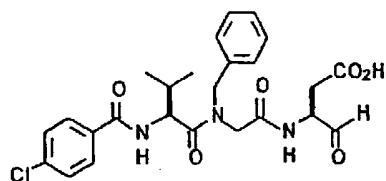
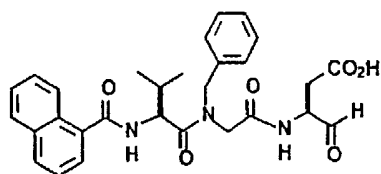
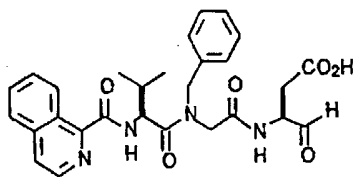
;

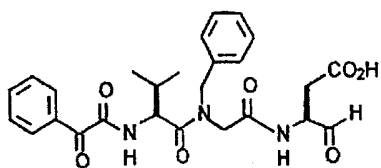


;

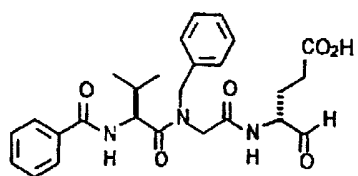


;

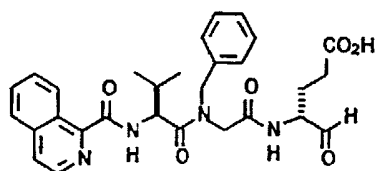




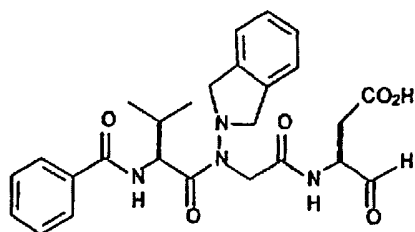
i



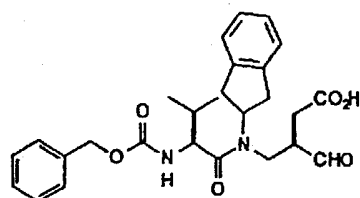
i



i



i



6. Derivát karboxylové kyseliny podle nároku 3 vzorce β ,

kde

5

R_1 je skupina $-C(O)-R_8$;

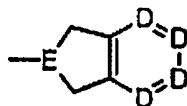
R_5 je skupina $-C(O)-R_7$ nebo skupina $-C(O)C(O)-R_7$;

10 R_4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$;

m je 1;

15 n je 1;

R_3 je skupina $-CH_2Ar$ nebo skupina



E je skupina CH nebo atom dusíku;

20

každá skupina D je nezávisle atom dusíku nebo atom uhlíku, kde atom uhlíku je popřípadě substituovaný skupinou $-OR_{14}$, atomem fluoru, atomem chloru, atomem bromu, atomem jodu, nitroskupinou, skupinou $-S(O)_2-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(H)-C(O)N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-N(R_9)(R_{10})$, skupinou $-C(O)-OR_9$, trifluormethylovou skupinou, skupinou $-OCF_3$, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, 1,2-methylenedioxy skupinou, kyanoskupinou nebo skupinou $-N(H)C(NR_9)N(R_9)(R_{10})$;

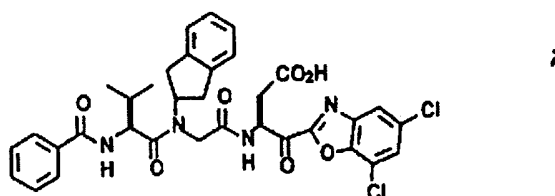
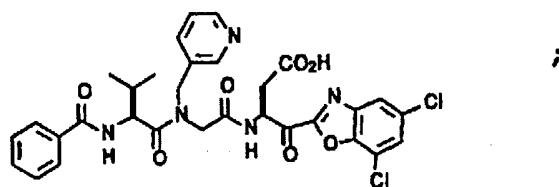
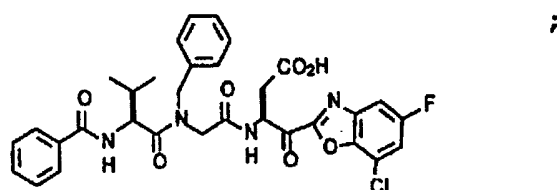
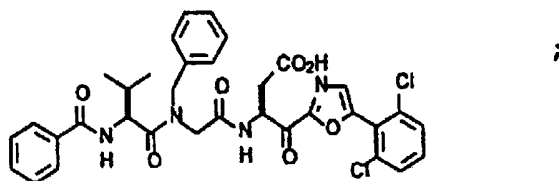
25

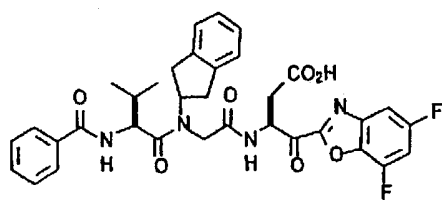
každá skupina R_9 a R_{10} je nezávisle vybraná z množiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina $-Ar$, a přímá nebo rozvětvená alkylová skupina obsahující 1 až 5 atomů uhlíku, která je popřípadě substituovaná skupinou $-Ar$;

30

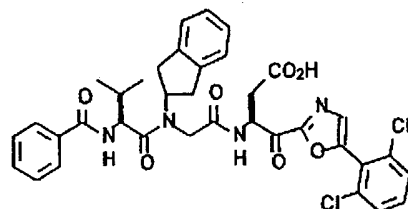
a Ar , R_{14} , R_7 a R_8 mají významy uvedené v nároku 3.

7. Derivát karboxylové kyseliny podle nároku 6 vybraný z množiny, kterou tvoří:

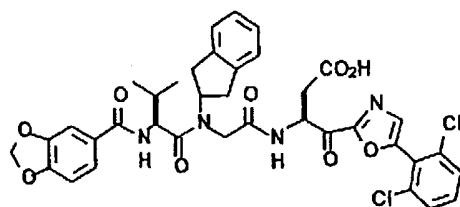




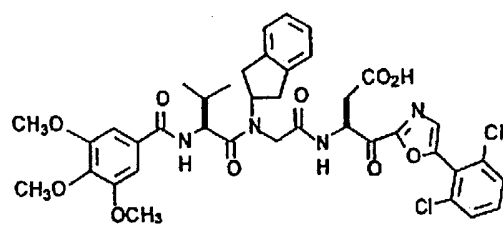
;



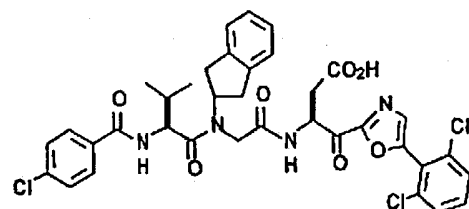
;



;



;



8. Farmaceutický prostředek vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu podle kteréhokoli z nároků 1 až 7 a farmaceuticky přijatelný nosič.

5 9. Použití sloučeniny podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7 pro výrobu léku k léčení nebo prevenci onemocnění vybraného ze skupiny, kterou tvoří onemocnění zprostředkovaná IL-1, onemocnění zprostředkovaná apoptózou, zánětlivá onemocnění, autoimunní onemocnění, poru-
chy proliferace, infekční onemocnění, degenerativní onemocnění, nekrotická onemocnění,
10 osteoarthritis, pankreatitida, astma, syndrom akutní dechové tísně dospělých, glomerulonefri-
tida, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus, skleroderma, chronická tyreoidi-
tida, Gravesova choroba, autoimunní gastritida, diabetes mellitus závislý na inzulinu (typ I),
autoimunní homeolytická anémie, autoimunní neuropenie, trombocytopenie, chronická aktivní
15 hepatitida, myasthenia gravis, zánětlivé střevní choroby, Crohnova choroba, psoriáza,
onemocnění hostitel versus host, osteoporosa, kostní onemocnění spojené s mnohočetným
myelomem, akutní myeloidní leukémie, chronická myeloidní leukémie, metastazující melanom,
Kaposiho sarkom, mnohočetný myelom, sepse, septický šok, Shigellióza, Alzheimerova nemoc,
Parkinsonova nemoc, cerebrální ischemie, ischemie myokardu, spinální muskulární atrofie,
roztřesená skleróza mozkomíšní, encefalitida spojená s AIDS, encefalitida spojená s HIV,
20 stárnutí, alopecie a neurologické poškození způsobené mozkovou mrtvicí u pacienta.

20 10. Použití podle nároku 9, kde onemocněním je osteoarthritis, pankreatitida, astma, revma-
toidní artritida, zánětlivé střevní choroby, Crohnova choroba, onemocnění způsobené reakcí
štěpu proti příjemci nebo septický šok.

25

Konec dokumentu

30