

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3764-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29. 04. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.05.96, 17.12.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/016110, 96/033662**

(33) Země priority: **US, US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 02. 99**
(Věstník č. 2/99)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/06591**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/44350**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁶:

C 07 K 5/06
A 61 K 38/05

(71) Přihlašovatel:

WARNER-LAMBERT COMPANY, Morris
Plains, NJ, US;

(72) Původce:

Dobrusin Ellen Myra, Ann Arbor, MI, US;
Doherty Annette Marian, Paris, FR;
Kaltenbronn James Stanley, Ann Arbor, MI,
US;
Leonard Daniele Marie, Ann Arbor, MI, US;
McNamara Dennis Joseph, Ann Arbor, MI,
US;
Sebolt-Leopold Judith, Ann Arbor, MI, US;
Shuler Kevon Ray, Chelsea, MI, US;

(74) Zástupce:

Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Inhibitory proteinové farnesyl transferázy

(57) Anotace:

Nové inhibitory oproteinových farnesyl transferázových enzymů, způsob jejich přípravy a farmaceutický prostředek který je obsahuje, které jsou užitečné k léčbě rakoviny, restenózy, psoriázy, endometriózy, aterosklerózy nebo virálních infekcí.

CZ 3764-98 A3

09.10.98

- 1 -

PV 3464-98

46001

Inhibitory proteinové farnesyl transferázy

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká sloučenin, které se mohou používat v lékařství k léčbě, profylaxi nebo jinak nekontrolované nebo abnormální proliferace lidských tkání. Zejména se předkládaný vynález týká sloučenin, které inhibují enzym farnesyl transferázu, o kterém bylo zjištěno, že aktivuje proteiny ras, které zpětně aktivují buněčné dělení, což má za následek rakovinu a restenózu.

Dosavadní stav techniky

Protein ras (nebo p21) se široce zkoumá, poněvadž bylo zjištěno, že mutantní formy se nacházejí v 20 % většiny typů rakoviny u lidí a více než 50 % rakoviny tlustého střeva a slinivky břišní (Gibbs J.B., Cell, 1991; 65:1, Cartwright T., a kol., Chimica Oggi., 1992; 10:26). Tyto mutantní proteiny ras jsou nedostatečné ve schopnosti regulace zpětné vazby, která je přítomná v přírodním ras a tato nedostatečnost je spojována s jejich onkogenním působením, jelikož schopnost stimulovat normální buněčné dělení nemůže být regulována běžnými endogenními regulačními kofaktory. Poslední objevy, že přeměna účinnosti mutantního ras je kriticky závislá na post-translačních modifikacích (Gibbs J. a kol., Microbiol. Rev., 1989; 53:171), odhalily důležitý aspekt funkce ras a identifikovaly nové vyhlídky pro terapii rakoviny.

Vedle rakoviny, existuje řada stavů nekontrolované buněčné proliferace, která může být vztažena k nadměrné expresi a/nebo funkci proteinů ras. Post-chirurgická vaskulární restenóza je takovým stavem. Použití různých chirurgických revaskularizačních technik, jako je bypas vény safény, transplantace, endarterectomie, a transluminální koronární angioplastika jsou často doprovázeny komplikacemi způsobenými nekontrolovaným růstem neointimální tkáně, známé

jako restenóza. Biochemické příčiny restenózy jsou špatně pochopitelné a byla implikována řada růstových faktorů a protoonkogenů (Naftilan A.J., a kol., Hypertension, 1989; 13:706 a J. Clin. Invest., 83:1419; Gibbons G.H., a kol., Hypertension, 1989; 14:358; Satoh T., a kol., Molec. Cell. Biol., 1993; 13:3706). Skutečnost, že o proteinech ras je známo, že jsou zapojeny do procesů buněčného dělení je činí kandidáty pro intervenování v řadě situací, kde jsou buňky děleny nekontrolovaně. V přímé analogii k inhibici rakoviny související s mutantním ras, blokáda nebo postupy závislé na ras mají potenciál ke snížení nebo eliminaci nevhodné proliferace tkáně spojené s restenózou, zejména v těch případech, kde obvyklá exprese a/nebo funkce ras je zvětšována faktory stimulatorů růstu.

Působení ras je závislé na modifikaci proteinů, aby došlo k asociaci s vnitřní plochou plazmatické membrány. Na rozdíl od jiných s membránou asociovaných proteinů, proteiny ras postrádají konvenční transmembránové nebo hydrofobní sekvence a jsou v počátku syntetizovány v cytosolové rozpustné formě. Membránová asociace proteinu ras je aktivována řadou post-translačních procesních stupňů, které jsou signalizovány karboxylem zakončené sekvence aminokyselin, která je rozpoznávána proteinem farnesyl transferázou (PFT). Tato shodná sekvence se skládá z cysteinového zbytku umístěného čtyři aminokyseliny od karboxylového zakončení, následované dvěma lipofilními aminokyselinami a C-zakončeným zbytkem. Sulfhydrylová skupina cysteinového zbytku je alkylována farnesylpyrofosfátem v reakci, která je katalyzována proteinovou farnesyl transferázou. Následující prenylací jsou C-terminálové tři aminokyseliny štěpeny endoproteázou a nově odhalená alfa-karboxylová skupina prenylovaného cysteinu se methyluje methyl transferázou. Enzymatické zpracování proteinů ras, které začne s farnesylací umožní proteinu asociovat s buněčnou membránou. Mutační analýza onkogenních proteinů ras indikuje, že post-translační modifikace jsou podstatné

pro transformační účinnost. Náhrada shodné sekvence cysteinového zbytku jinými aminokyselinami se získá protein, který není již dále farnesylován, ztrácí schopnost migrace do buněčné membrány a postrádá schopnost stimulovat buněčnou proliferaci (Hancock J.F., a kol., Cell, 1989; 57:1617, Schafer W.R., a kol., Science, 1989; 245:379, Casey P.J., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1989; 86:8323).

Nedávno, proteinové farnesyl transferázy (PFTs), také uváděny jako farnesyl proteintransferázy (FPTs) byly identifikovány a specifický PFT z krysího mozku byl čištěn do homogenity (Reiss Y., a kol., Bioch. Soc. Trans., 1992; 20:487-88). Enzym byl charakterizován jako heterodimer složený z jedné alfa-podjednotky (49kDa) a jedné beta-podjednotky (46kDa), obě jsou žádoucí pro katalytickou účinnost. Vysoká úroveň exprese savčího PFT v bakulovirovém systému a čištění rekombinantního enzymu v aktivní formě bylo rovněž provedeno (Chen W.J., a kol., J. Biol. Chem., 1993; 268:9675).

Ve světle shora uvedeného, zjištění, že funkce onkogenních proteinů ras je kriticky závislá na jejich post-translačním zpracování, zabezpečuje způsoby rakovinové chemoterapie inhibicí procesních enzymů. Identifikace a izolace proteinové farnesyl transferázy, která katalyzuje adici farnesylové skupiny na proteiny ras zabezpečuje slibné cíle pro takové intervenování. O inhibitech farnesyl transferázy ras se v několika dřívějších člancích uvádí, že mají protirakovinovou účinnost

Činidla inhibitorů ras působí inhibicí farnesyl transferázy, enzymu, který zakotvuje proteinový produkt genu ras k buněčné membráně. Role mutace ras v měnících se růstových signálech v rakovinových buňkách se spoléhá na protein, který je v buněčné membráně, takže společně s inhibovanou farnesyl transferázou, protein ras bude zůstat v cytosolu a bude neschopen přenášet růstové signály; tyto skutečnosti jsou v literatuře velmi dobře známé.

Je známo, že peptidomimetický inhibitor farnesyl

transferázy B956 a jeho methylester B1086 při 100 mg/kg inhibují růst nádoru s lidským prsním karcinomem EJ-1, lidským fibrosarkomem HT1080 a lidskými tračníkovými karcinomovými xenoimplantáty u holých myší (Nagasu, T., a kol., Cancer Res., 1995; 55:5310-5314). Dále je známo, že inhibice růstu nádoru s B956 koreluje s inhibicí ras posttranslačního zpracování v nádoru. O jiných inhibitorech farnesyl transferázy ras je známo, že specificky chrání zpracování ras a membránovou lokalizaci a jsou účinné v obrácení transformovaného fenotypu buněk obsahujících mutantní ras (Sepp-Lorenzino L., a kol., Cancer Res., 1995; 55:5302-5309).

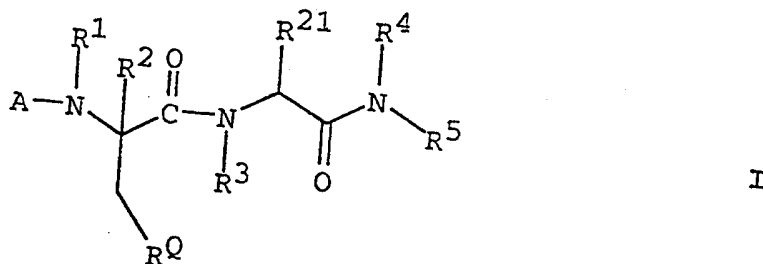
V jiné zprávě (Sun J., a kol., Cancer Res., 1995; 55:4243-4247) se uvádí, že inhibitor farnesyl transferázy ras FTI276 selektivně blokuje růst nádoru u holých myší lidského plicního karcinomu s K-ras mutací a p53 delecí. V další zprávě se uvádí, že denní podávání inhibitoru farnesyl transferázy ras L-744,832 způsobuje regresi nádoru prsních a salivárních karcinomů v ras transgenní myši (Kohl a kol., Nature Med., 1995; 1(8); 792-748). Tak mají inhibitory farnesyl transferázy ras uspokojivé výsledky u určitých forem rakoviny, zejména těch, které jsou závislé na onkogenní ras pro svůj růst. Nicméně, je velmi dobře známo, že lidská rakovina se často projevuje, když dojde k výskytu několika mutací v důležitých genech, přičemž jeden nebo několik z nich je zodpovědný za regulaci růstu a za metastázy. Jednotlivá mutace nemusí být dostatečná k podpoře růstu a pouze až po dvou nebo třech mutacích dochází k tomu, že nádor se rozvíjí a roste. Je proto těžké určit které z těchto mutací mají primární význam v řízení růstu v partikulárním typu rakoviny. Tak mohou mít inhibitory farnesyl transferázy ras terapeutickou užitečnost v nádorech nejen závislých na onkogenních ras pro jejich růst. Například bylo zjištěno, že různé FT-inhibitory ras mají antiproliferační účinky in vivo proti nádorům jak bujícího typu nebo mutantního ras (Sepp-Lorenzio, shora). Dále, zde je několik proteinů závislých na ras, které jsou prenylovány. Proteiny, jako je

R-Ras2/TC21 jsou závislé na ras, které jsou prenylovány in vivo jak farnesyl transferásou tak geranylgeranyl transferásou I (Karboni a kol., Oncogene, 1995; 10:1905-1913). Proto by mohly inhibitory farnesyl transferázy ras také blokovat prenylaci shora uvedených proteinů a následkem toho by mohly být užitečné při inhibici růstu rakoviny řízeném ostatními onkogeny.

S ohledem na restenózu a vaskulární proliferální nemoci, bylo zjištěno, že inhibice buněčného ras chrání proliferaci hladkého svalu po vaskulárním poškození in vivo (Indolfi C., a kol., Nature Med., 1995; 1(6): 541-545). Tato zpráva definitivně podporuje roli inhibitorů farnesyl transferázy při této nemoci, ukazující inhibici akumulace a proliferace vaskulárního hladkého svalu.

Podstata vynálezu

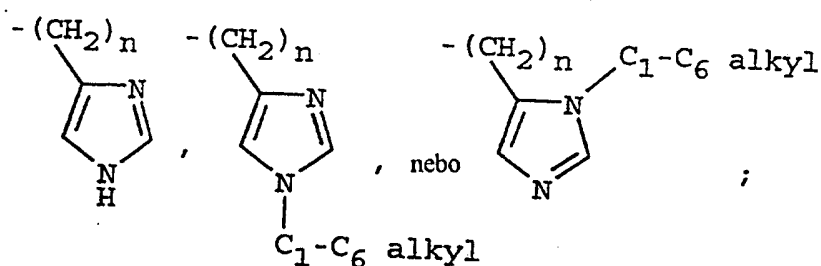
Předkládaný vynález poskytuje sloučeniny obecného vzorce I,



kde

R²¹ znamená vodík nebo C₁-C₆ alkyl;

R^Q znamená



n je 0 nebo 1

A je $-\text{COR}^a$, $-\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONHR}^a$, $-\text{CSR}^a$, $-\text{C(S)OR}^a$, $-\text{C(S)NHR}^a$,

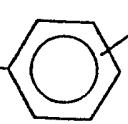
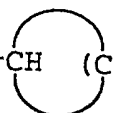
$-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{CONR}^a\text{R}^{a'}$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CSR}^a$ nebo $-\overset{\text{S}}{\parallel}\text{C-NR}^a\text{R}^{a'}$;
 R^a , $\text{R}^{a'}$ a $\text{R}^{a''}$ jsou nezávisle C_1 - C_6 alkyl,

$-(\text{CH}_2)_m$ -cykloalkyl, $-(\text{CH}_2)_m$ -aryl, nebo

$-(\text{CH}_2)_m$ -heteroaryl;

každé m je nezávisle 0 až 3;

R^1 , R^2 , a R^4 jsou nezávisle vodík nebo C_1 - C_6 alkyl;

R^3 je $-(\text{CH}_2)_m$ -, $-(\text{CH}_2)_m$ -heteroaryl,
 $-(\text{CH}_2)_m$ -, $-(\text{CH}_2)_m$ -naftyl,

$-(\text{CH}_2)_m$ -(heteroaryl substituovaný R^b) nebo C_1 - C_6 alkyl;

t je 2 až 6;

R^b je -O-fenyl, -O-benzyl, halogen, C_1 - C_6 alkyl, vodík,
 $-\text{O}-\text{C}_1$ - C_6 alkyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^a$, $\text{NR}^a\text{R}^{a'}$,

$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CC}_1$ - C_6 alkyl, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$ -aryl, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COH}$,

$-\text{COC}_1$ - C_6 alkyl, $-\text{CN}$, OPO_3H_2 , $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO}$ aryl, $-\text{N}_3$,
 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^{a'}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OCOCH}_3$, nebo

$-\text{O}(\text{CH}_2)_m$ -heteroaryl, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}^a\text{R}^{a'}$, $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{R}^a$,

$-\text{O}-(\text{CH}_2)_y\text{NR}^a\text{R}^{a'}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -cykloalkyl,

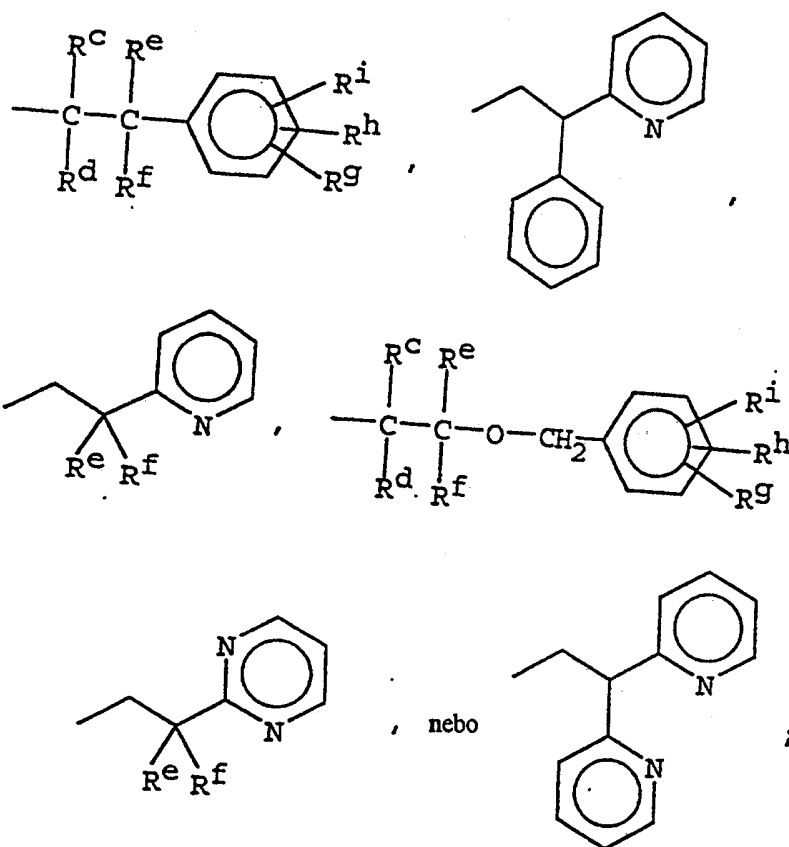
$-(\text{CH}_2)_m$ -cykloalkyl, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m$ -aryl, $-(\text{CH}_2)_m$ -aryl nebo
 $-(\text{CH}_2)_m$ -heteroaryl;

y je 2 nebo 3;

R^5 je

09.12.98

- 7 -



R^i , R^g a R^h jsou nezávisle vodík, halogen, $-OC_1-C_6$ alkyl, C_1-C_6 alkyl, $-CN$, $-OPO_3H_2$,

$-NH-C(=O)-R^a$, $-CH_2PO_3H_2$, $-O$ -fenyl, $-O$ -benzyl, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-NR^aR^{a'}$,

$-O-(CH_2)_yNR^aR^{a'}$, $-C(=O)-C_1-C_6$ alkyl, $-C(=O)$ -aryl, OH , CF_3 ,

$-NO_2$, $-COOH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ alkyl, $-C(=O)$ aryl, $-N_3$, $-CF_2CF_3$,

$-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^{a'}$, $-CHO$ nebo $OCOCH_3$ a

R^C , R^d , R^e a R^f jsou nezávisle C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_m$ -fenyl, vodík, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_mNH_2$, $-(CH_2)_m$ -cykloalkyl nebo $-CN$ a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy a prekurzory léčiv.

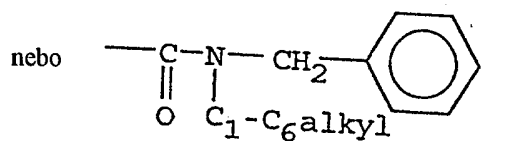
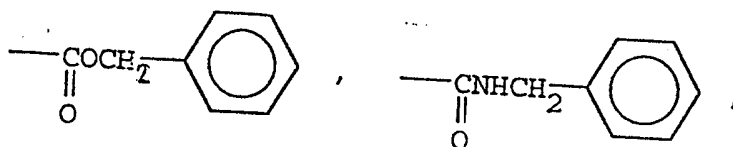
Ve výhodném provedení sloučenin obecného vzorce I

09.12.98

- 8 -

R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^4 je vodík, R^{21} je vodík
nebo CH_3 ; a

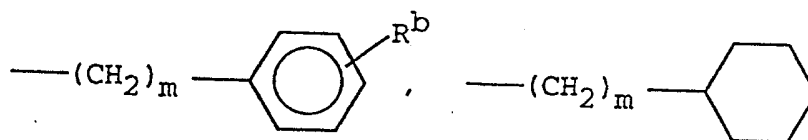
A je



V dalším výhodném provedení sloučenin obecného vzorce

I

R^3 je



nebo $-CH_2-CH(CH_3)_2$.

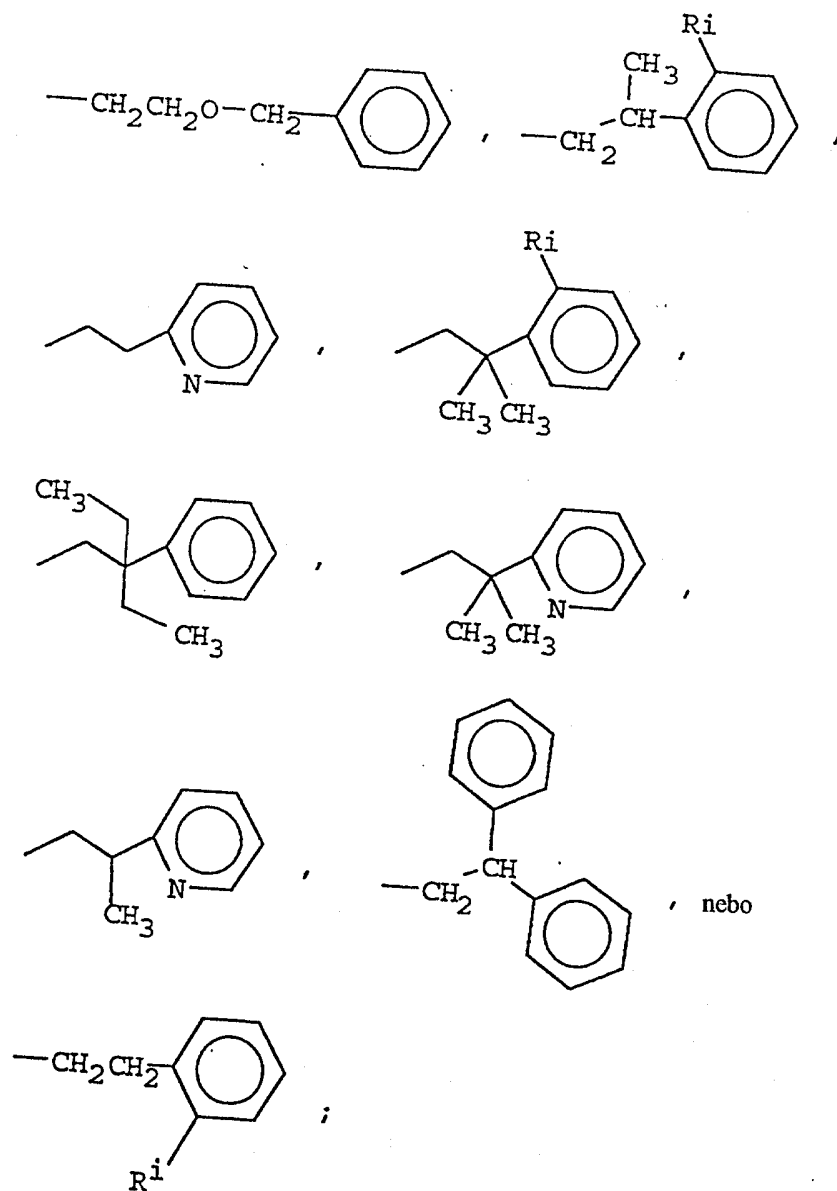
R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^4 je vodík a R^{21} je vodík nebo CH_3 .

V dalším výhodném provedení sloučenin obecného vzorce

I

09.12.98

- 9 -

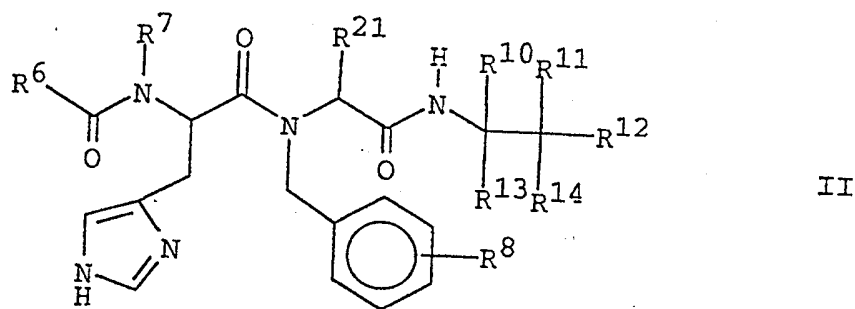
R⁵ je

kde Rⁱ je vodík, Cl, Br, F nebo NH₂.

09.12.98

- 10 -

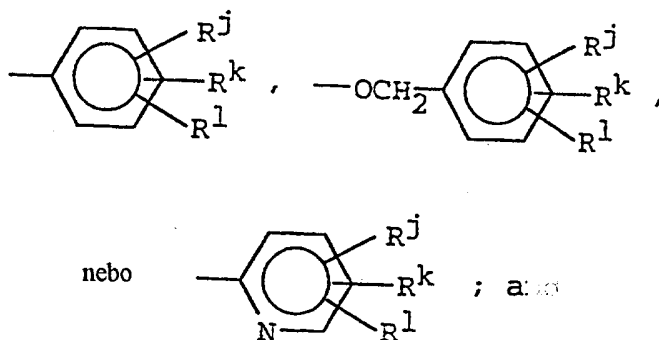
Vynález rovněž poskytuje sloučeniny obecného vzorce II



kde

R^6 je -O-benzyl, -NH-benzyl nebo $\overset{\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl}}{\underset{|}{\text{N}}}$ -benzyl;
 R^{21} je vodík nebo methyl;
 R^7 je vodík nebo methyl;
 R_8 je vodík, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, -O-benzyl, $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ alkyl, -CF_3 , -OH, $\text{-O-(CH}_2)_m\text{-pyridyl}$ nebo fenyl;
 R^{10} , R^{11} , R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vodík, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl nebo $\text{-(CH}_2)_m\text{-fenyl}$;
každé m je nezávisle 0 až 3;

R^{12} je



R^j , R^k a R^l jsou nezávisle vodík, halogen, $\text{-OC}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{-C}_1\text{-C}_6$ alkyl, -NHR^a nebo NH_2 a jejich farmaceuticky použitelné soli, estery, amidy, prekursorů léčiv.

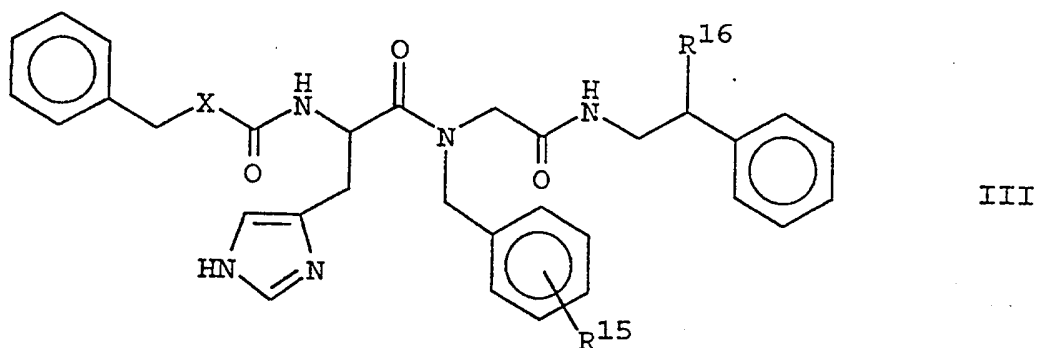
09.12.98

- 11 -

Ve výhodném provedení sloučenin obecného vzorce II, R^{11} a R^{14} znamenají methyl.

V dalším výhodném provedení sloučenin obecného vzorce II, R^8 je methyl nebo methoxy.

Vynález rovněž poskytuje sloučeniny mající obecný vzorec III



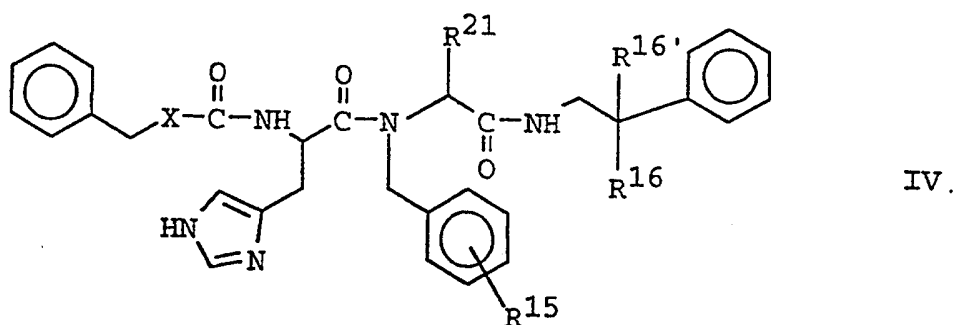
kde X je NH, O nebo $-N(CH_3)-$;

R^{15} je $-O$ -benzyl, $-CF_3$, vodík, halogen, $-OC_1-C_6$ alkyl, fenyl, $-O-(CH_2)_m$ -pyridyl nebo $-C_1-C_6$ alkyl;

m je 0 až 3; a

R^{16} je fenyl, vodík, nebo C_1-C_6 alkyl a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy a prekurzory léčiv.

Vynález rovněž poskytuje sloučeniny mající obecný vzorec IV



kde

X je NH, O, nebo N(CH₃);

R¹⁵ je -O-benzyl, -CF₃, vodík, halogen, C₁-C₆ alkyl, -O-C₁-C₆ alkyl, fenyl nebo -O-(CH₂)_m-pyridyl;

R¹⁶ a R^{16'} jsou C₁-C₆ alkyl;

m je 0 až 3; a

R²¹ je vodík nebo methyl, a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy a prekursorů léčiv.

Dalším aspektem předkládaného vynálezu jsou farmaceuticky přijatelné prostředky, které obsahují sloučeninu obecného vzorce I, II, III nebo IV.

Vynález rovněž zahrnuje způsoby léčení nebo prevence restenózy, kde tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má restenózu nebo je ohrožen restenózou, terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, II, III nebo IV.

Vynález dále zahrnuje způsob léčení rakoviny, kde tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má rakovinu, terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, II, III nebo IV.

Vynález dále zahrnuje způsob léčení psoriázy, kde tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má psoriázu, terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, II, III nebo IV.

Vynález dále zahrnuje způsob léčení virové infekce, kde tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má virovou infekci, terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce I, II, III nebo IV.

Ve výhodném provedení je rakovina rakovinou plic, rakovinou tlustého střeva, rakovinou prsu, rakovinou slinivky, rakovinou štítné žlázy nebo rakovinou močového měchýře.

V nejvýhodnějším provedení jsou sloučeniny obecného vzorce I, II, III, nebo IV

Benzylester (S) - [1-[(4-benzyloxy-benzyl) - (fenethyl-karbamoylmethyl) - karbamoyl] - 2 - (3H-imidazol-4-yl) - ethyl] -

-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-[[2-benzyloxy-ethylkarbamoyl]-
-methyl]-[4-chlorbenzyl]-karbamoyl]-2-(1H-imidazol-4-yl)-
-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-[(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-fenyl-
-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl]-2-(1H-imidazol-4-yl)-
-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-[(4-benzyloxy-benzyl)-[(2,2-difenyl-
-ethylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl]-2-(1H-imidazol-4-yl)-
-ethyl]-karbamové kyseliny;

(S) - N-(4-Benzyloxy-benzyl)-2-(3-benzyl-ureido)-3-
-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-
-propionamid;

Benzylester (S) - [1-{bifenyl-4-ylmethyl-[(2-methyl-2-
-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-
-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{bifenyl-4-ylmethyl-[(2-fenyl-
-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-
-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-((4-benzyloxy-benzyl)-{2-(2-
-fluorfenyl)-ethylkarbamoyl}-methyl)-karbamoyl]-2-(1H-
-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-
-pyridin-2-yl)-ethylkarbamoyl]-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-
-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-((4-benzyloxy-benzyl)-{2-(2-
-bromfenyl)-ethylkarbamoyl}-methyl)-karbamoyl]-2-(1H-
-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(1-methyl-
-2-fenyl)-ethylkarbamoyl]-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-
-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-fenyl-
-2-pyridin-2-yl)-ethylkarbamoyl]-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-
-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-chlor-benzyl)-[(2-fenyl-
-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-

-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-fenyl-butylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

(S) - N-(4-Benzyloxy-benzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-(3-fenyl-propionylamino)-N-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid;

Benzylester (S) - [1-{(4-fluorbenzyl-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methyl-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methoxy-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{[2-(2-amino-fenyl)-propylkarbamoyl]-methyl}-(4-benzyloxy-benzyl)-karbamoyl]-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-fluorbenzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{benzyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-((4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-chlorfenyl)-2-fenyl-ethylkarbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-ethyl-2-fenylbutylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

(S) - N-(4-Benzyloxy-benzyl)-2-(3-benzyl-ureido)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid;

(S) - N-(4-Benzyloxy-benzyl)-2-(3-benzyl-ureido)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-fenyl-butylkarbamoyl)-methyl]-

-propionamid;

Benzylester (S) - [1 - { (2-chlor-benzyl) - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1 - { (4-brom-benzyl) - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1 - { (3-chlor-benzyl) - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1 - { (4-chlor-benzyl) - [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1 - { (4-benzyloxy-benzyl) - { [2 - (2-chlor-fenyl) - propylkarbamoyl] - methyl } - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { (2-methoxy-benzyl) - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - ethyl) - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - [4 - (pyridin-4-ylmethoxy) - benzyl] - karbamoyl } - ethyl) - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { (3-methoxy-benzyl) - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - ethyl) - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - [4 - (pyridin-3-ylmethoxy) - benzyl] - karbamoyl } - ethyl) - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { naftalen-1-ylmethyl - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - ethyl) - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - { 2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - (4-trifluormethyl-benzyl) - karbamoyl } - ethyl) - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - pyridin-3-ylmethyl - karbamoyl } -

-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)-benzyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{benzyl-[(2-methyl-2-fenyl-propyl-karbamoyl)methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(2-methyl-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methoxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-kyano-2-fenyl-ethylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-pyridin-2-ylmethyl-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(3-methyl-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - 1-{(4-dimethylamino-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-benzyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (2-(1-imidazol-4-yl)-1-{isobutyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

(S) - 2-(3-Benzyl-3-methyl-ureido)-N-(4-benzyloxy-benzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-methyl-2-fenyl-propyl-

karbamoyl)-methyl]-propionamid;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-hydroxy-2-fenyl-ethylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methoxy-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-((4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-chlor-fenyl-ethylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Thiofen-3-ylmethylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenylpropylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-chlor-benzyl)-[1-(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-ethyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methyl-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(2-methoxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

(S) - 2-(3-Benzyl-3-methyl-ureido)-N-(4-chlor-benzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(3-methoxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[2-pyridin-4-ylmethoxy)-benzyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (1-{cyklohexylmethyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-fenyl-pentylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-

-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{[2-(4-benzyloxy-fenyl)-ethyl]-
-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-
-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(3H-imidazol-4-yl)-1-{[4-methoxy-
-fenyl)-ethyl]-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-
-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{[2-(2-amino-fenyl)-ethyl-
karbamoyl]-methyl}-(4-benzyloxy-benzyl)-karbamoyl]-2-
-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{isobutyl-[(2-
-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové
kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-
-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-
-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-
-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3-methyl-3H-
-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-
-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1-methyl-1H-
-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Furan-2-ylmethyl ester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-
-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-
-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Thiofen-2-ylmethyl ester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-
-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-
-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Pyridin-3-ylmethyl ester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-
-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-
-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

1H-Imidazol-4-ylmethyl ester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-
-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-
-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

(S) - 2-(3-Benzyl-ureido)-N-(4-chlor-benzyl)-3-(3H-
-imidazol-4-yl)-N-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-

-propionamid;

4-Methoxy-benzyl ester (S) - [1 - { (4-benzyloxy-benzyl) -
- [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) -methyl] -karbamoyl} -2 - (3H-
-imidazol-4-yl) -ethyl] -karbamové kyseliny;

(S) -2 - (3-Benzyl-thioureido) -3 - (3H-imidazol-4-yl) -N - (4-
-methyl-benzyl) -N - [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) -methyl] -
-propionamid;

(S) -2 -Acetylamino-N - (4-benzyloxy-benzyl) -3 - (3H-
-imidazol-4-yl) -N - [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) -methyl] -
-propionamid;

Benzyl ester (S) - (2 - (3H-imidazol-4-yl) -1 - { [(2-methyl-
-2-fenyl-propylkarbamoyl) -methyl] -pyridin-4-ylmethyl -
-karbamoyl} -ethyl) -karbamové kyseliny;

Benzyl ester (S) - {2 - (3H-imidazol-4-yl) -1 - [(4-jod-
-benzyl) - (fenethylkarbamoyl-methyl) -karbamoyl] -ethyl} -
-karbamové kyseliny;

Benzyl ester (S) - [1 - { (4-amino-benzyl) -2 - [(2-methyl-2-
-2-fenyl-propylkarbamoyl) -methyl] -karbamoyl} -2 - (3H-imidazol-4-
-yl) -ethyl] -karbamové kyseliny;

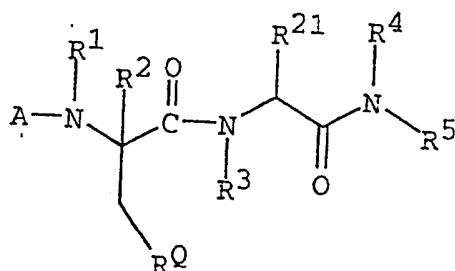
Benzyl ester (S) - [1 - { (4-ethoxy-benzyl) -2 - [(2-methyl-2-
-2-fenyl-propylkarbamoyl) -methyl] -karbamoyl} -2 - (3H-imidazol-4-
-yl) -ethyl] -karbamové kyseliny;

Benzyl ester (S) - [1 - { [4 - (2-dimethylamino-ethoxy) -
-benzyl] -2 - [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) -methyl] -
-karbamoyl} -2 - (3H-imidazol-4-yl) -ethyl] -karbamové kyseliny; a

Benzylester (2 - (1H-imidazol-4-yl) -1 - {isobutyl - [(2-
-methyl-2-fenyl-propyl karbamoyl) -methyl] -karbamoyl} -ethyl) -
-karbamové kyseliny.

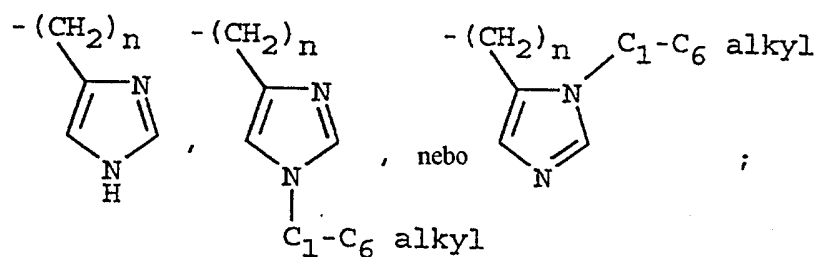
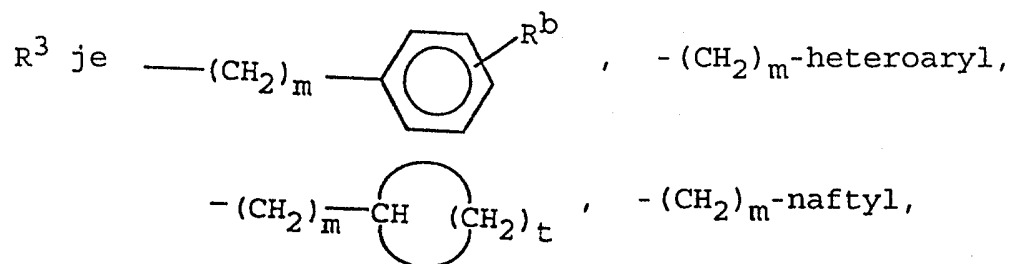
Podrobný popis vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje sloučeniny obecného
vzorce I,



I

kde

 R^{21} znamená vodík nebo C_1-C_6 alkyl; R^Q znamená n je 0 nebo 1 A je $-COR^a$, $-CO_2R^a$, $-CONHR^a$, $-CSR^a$, $-C(S)OR^a$, $-C(S)NHR^a$, $-SO_2R^a$, $-CONR^aR^{a'}$, $-CSR^a$ nebo $-C(=S)NR^aR^{a'}$; R^a , $R^{a'}$ a $R^{a''}$ jsou nezávisle C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_m$ -cykloalkyl, $-(CH_2)_m$ -aryl, nebo $-(CH_2)_m$ -heteroaryl;každé m je nezávisle 0 až 3; R^1 , R^2 , a R^4 jsou nezávisle vodík nebo C_1-C_6 alkyl;

$-\text{CH}_2)_m-$ (heteroaryl substituovaný R^b) nebo C_1-C_6 alkyl;
 t je 2 až 6;

R^b je -O-fenyl, -O-benzyl, halogen, C_1-C_6 alkyl, vodík,
 $-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_6$ alkyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^a$, $\text{NR}^a\text{R}^{a'}$,

$-\text{CC}_1-\text{C}_6\text{alkyl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{-aryl}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\text{COOH}$,

$-\text{COC}_1-\text{C}_6$ alkyl, $-\text{CN}$, OPO_3H_2 , $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{CO}(\text{O})\text{aryl}$, $-\text{N}_3$,
 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^{a'}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OCOCH}_3$, nebo

$-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-heteroaryl}$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^{a'}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{-R}^a$,

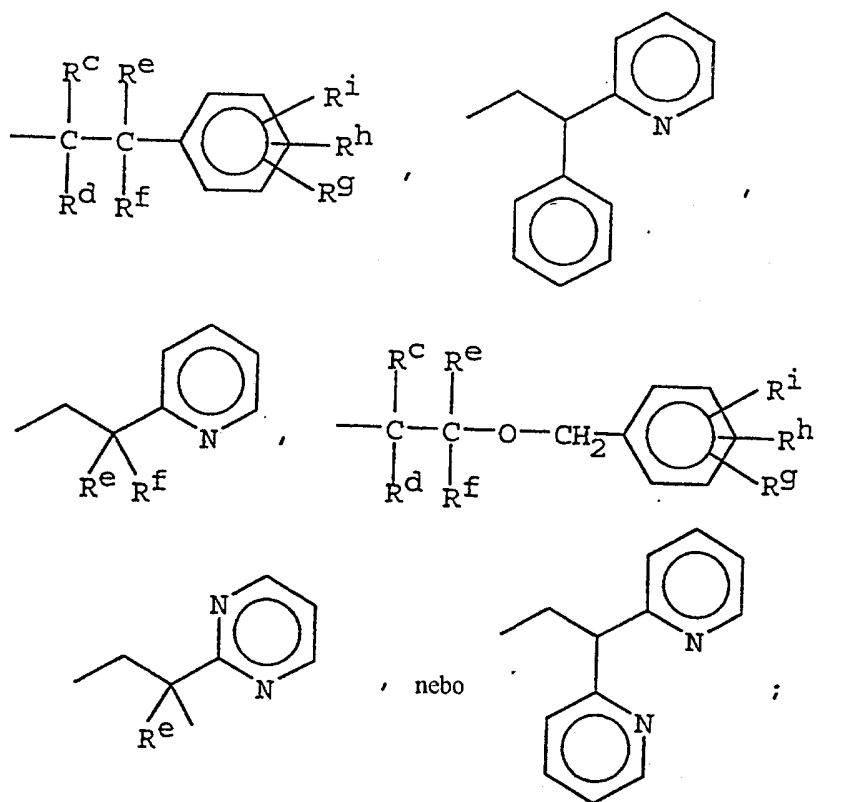
$-\text{O}-(\text{CH}_2)_y\text{NR}^a\text{R}^{a'}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-cykloalkyl}$,

$-(\text{CH}_2)_m\text{-cykloalkyl}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-aryl}$ nebo

$-(\text{CH}_2)_m\text{-heteroaryl}$;

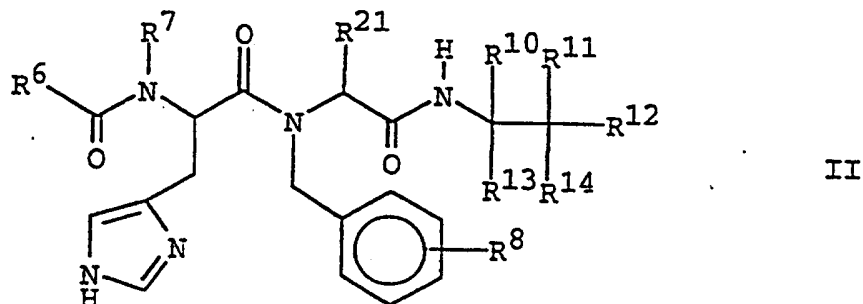
y je 2 nebo 3;

R^5 je



R^i , R^g a R^h jsou nezávisle vodík, halogen, $-OC_1-C_6$ alkyl, C_1-C_6 alkyl, $-CN$, $-OPO_3H_2$,
 $-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-R^a$, $-CH_2PO_3H_2$, $-O$ -fenyl, $-O$ -benzyl, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-NR^aR^{a'}$,
 $-O-(CH_2)_yNR^aR^{a'}$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-C_1-C_6$ alkyl, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}$ -aryl, OH , CF_3 ,
 $-NO_2$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{CO}H$, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{CO}C_1-C_6$ alkyl, $-\overset{\overset{O}{\parallel}}{CO}$ aryl, $-N_3$, $-CF_2CF_3$,
 $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^{a'}$, $-CHO$ nebo $OCOCH_3$ a
 R^c , R^d , R^e a R^f jsou nezávisle C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_m$ -fenyl, vodík, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_mNH_2$, $-(CH_2)_m$ -cykloalkyl nebo $-CN$ a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy a prekurzory léčiv.

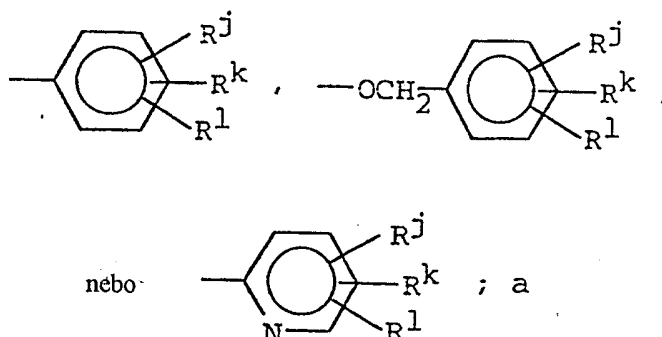
Vynález rovněž poskytuje sloučeniny obecného vzorce II



kde

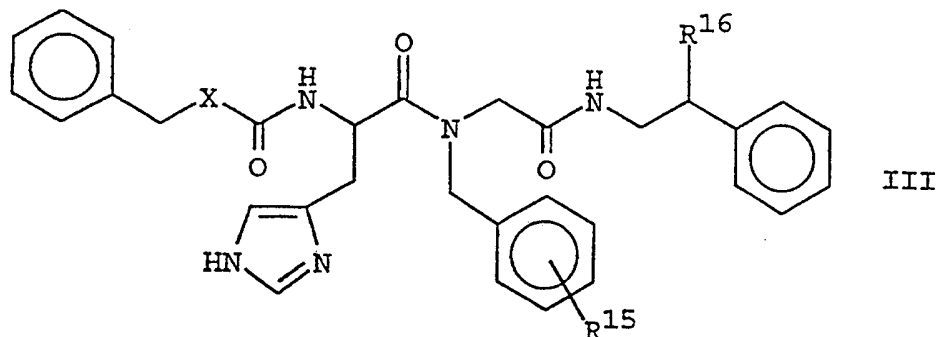
R^6 je $-O$ -benzyl, $-NH$ -benzyl nebo $-N$ -benzyl; C_1-C_6 alkyl
 R^{21} je vodík nebo methyl;
 R^7 je vodík nebo methyl;
 R_8 je vodík, halogen, C_1-C_6 alkyl, $-O$ -benzyl, $-OC_1-C_6$ alkyl, $-CF_3$, $-OH$, $-O-(CH_2)_m$ -pyridyl nebo fenyl;
 R^{10} , R^{11} , R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vodík, C_1-C_6 alkyl nebo $-(CH_2)_m$ -fenyl;
každé m je nezávisle 0 až 3;

R^{12} je



R^j , R^k a R^1 jsou nezávisle vodík, halogen, $-OC_1-C_6$ alkyl, $-C_1-C_6$ alkyl, $-NHR^a$ nebo NH_2 a jejich farmaceuticky použitelné soli, estery, amidy, prekursorů léčiv.

Vynález rovněž poskytuje sloučeniny mající obecný vzorec III



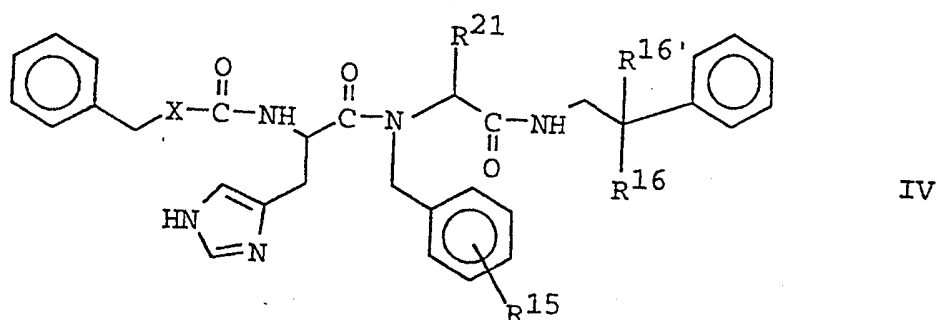
kde X je NH, O nebo $-N(CH_3)$;

R^{15} je $-O$ -benzyl, $-CF_3$, vodík, halogen, $-OC_1-C_6$ alkyl, fenyl, $-O-(CH_2)_m$ -pyridyl nebo $-C_1-C_6$ alkyl;

m je 0 až 3; a

R^{16} je fenyl, vodík, nebo C_1-C_6 alkyl a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy a prekursorů léčiv.

Vynález rovněž poskytuje sloučeniny mající obecný vzorec IV



kde

X je NH, O, nebo N(CH₃);

R¹⁵ je benzyl, -CF₃, vodík, halogen, C₁-C₆ alkyl, -O-C₁-C₆ alkyl, fenyl nebo -O-(CH₂)_m-pyridyl;

R¹⁶ a R^{16'} jsou C₁-C₆ alkyl;

m je 0 až 3; a

R²¹ je vodík nebo methyl, a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy a prekurzory léčiv.

Výraz "alkyl" znamená přímý nebo rozvětvený uhlovodíkový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a zahrnuje například methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, sek.butyl, isobutyl, terc.butyl, n-pentyl, n-hexyl apod..

Výraz "cykloalkyl" znamená nasycený uhlovodíkový kruhový zbytek který obsahuje 3 až 7 atomů uhlíku, například cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, adamantyl apod..

Výraz "aryl" znamená aromatický cyklický zbytek, jako například fenyl, 5-fluorfenyl, 1-naftyl nebo 2-naftyl, nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 3 substituenty vybranými ze skupiny která zahrnuje alkyl, O-alkyl a S-alkyl, OH, SH, F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, NH₂, NHCH₃, N(CH₃)₂, NHCO-alkyl, (CH₂)_mCO₂H, (CH₂)_mCO₂-alkyl, (CH₂)_mSO₃H, (CH₂)_mPO₃H₂, (CH₂)_mPO₃(alkyl)₂, (CH₂)_mSO₂NH₂, a (CH₂)_mSO₂NH-alkyl, kde alkyl má význam definovaný shora a m = 0, 1, 2 nebo 3.

Výraz "heteroaryl" znamená heteroaromatický cyklický zbytek, kterým je například 2- nebo 3-thienyl, 2- nebo 3-furanyl, 2- nebo 3-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, imidazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indoxylová skupina, nesubstituovaný nebo substituovaný 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny substituentů popsanými shora pro aryl.

Symbol "-" znamená vazbu.

Výraz "pacient" znamená všechny živočichy, včetně lidí. Příklady pacientů zahrnují lidi, krávy, psy, kočky, kozy, ovce a prasata.

"Terapeuticky účinné množství" je množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu, které po podání pacientovy zlepší symptomy virové infekce, restenózy, rakoviny, aterosklerózy, psoriázy, endometriózy nebo zabrání restenóze nebo ateroskleróze. Terapeutické množství sloučeniny podle předkládaného vynálezu může být snadno stanoveno odborníkem podáním určitého množství sloučeniny pacientovy a pozorováním výsledku. Dále, odborníci jsou dobře obeznámeni s identifikací pacientů majících rakovinu, virové infekce, restenózu, aterosklerózu, psoriázu nebo endometriózu nebo kteří jsou v nebezpečí restenózy nebo rakoviny.

Výraz "rakovina" zahrnuje, nikoliv však s omezením, následující rakoviny:

- prsu;
- vaječníku;
- hrdla;
- prostaty;
- varlat;
- jícnu;
- glioblastom;
- neuroblastom;
- žaludku;
- kůže, keratoakantom;
- plic, epidermoidní karcinom, karcinom velkých buněk, adenokarcinom;
- kosti;

tlustého střeva, adenokarcinom, adenom;
pankreatu, adenokarcinomu
štítné žlázy, folikulární karcinom,
nediferencovaný karcinom, papilární
karcinom;
seminom;
melanom;
sarkom;
karcinom měchýře;
karcinom jater a žlučových cest;
karcinom ledvin;
myeloidní poruchy;
limfoidní poruchy, Hodgkinsonova;
bukální dutiny a farynxu (ústní), rtu, jazyku, úst,
farynxu;
tenkého střeva;
tračníku-rekta, tlustého střeva, rekta;
moku a centrálního nervového systému; a
leukémie.

Výraz "farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy a prekurzory léčiv" jak se zde používá zahrnuje karboxylátové soli, adiční soli aminokyselin, estery, amidy nebo prekurzory léčiv sloučenin podle předkládaného vynálezu, které jsou v rozsahu lékařského mínění vhodné pro použití v kontaktu s tkáněmi pacientů bez nežádoucí toxicity, podráždění, alergických odezev a pod., při úměrném poměru prospěch/riziko a účinné při zamýšleném použití, a rovněž obojetné formy, kde to je možné, sloučenin podle předkládaného vynálezu. Výraz "soli" se týká relativně netoxických, anorganických a organických kyselých adičních solí sloučenin podle vynálezu. Tyto soli se mohou připravit in situ během finální izolace a čištění sloučenin nebo separátně reakcí čisté sloučeniny ve formě volné báze s vhodnou organickou nebo anorganickou kyselinou a izolací takto vzniklé soli. Reprezentativní soli zahrnují hydrobromid, hydrochlorid, sulfát, bisulfát, nitrát, acetát,

oxalát, valerát, oleát, palmitát, stearát, laurát, borát, benzoát, laktát, fosfát, tosylát, citrát, maleát, fumarát, sukcinát, tartarát, naftolát, mesylát, glukohexonát, laktobionát a laurylsulfátové soli apod.. Tyto soli obsahují kationty založené na alkalických kovech a kovech alkalických zemin, jako je sodíkový, lithiový, draslíkový, vápníkový, hořčíkový a pod. kation, rovněž netoxické amoniové, kvarterní amoniové a aminové kationty, včetně, nikoliv však s omezením amonium, tetramethylamonium, tetraethylamonium, methylamin, dimethylamin, trimethylamin, triethylamin, ethylamin apod. (viz například S.M. Berge a kol., "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci., 1997; 1-19, uváděné zde jako odkaz.

Příklady farmaceuticky přijatelných netoxických esterů sloučenin podle vynálezu zahrnují C_1 - C_6 alkylestery, kde alkylová skupina je s přímým nebo rozvětveným řetězcem. Přijatelné soli také zahrnují C_5 - C_7 cykloalkylové estery a rovněž arylalkylové estery, jako je, nikoliv však s omezením, benzyl. Výhodné jsou C_1 - C_4 alkylové estery. Estery sloučenin podle vynálezu se připraví konvenčními způsoby.

Příklady farmaceuticky přijatelných netoxických amidů sloučenin podle vynálezu zahrnují amidy odvozené od amoniaku, primární C_1 - C_6 alkylaminy a sekundární C_1 - C_6 dialkylaminy, kde alkylová skupina je s přímým nebo rozvětveným řetězcem. V případě sekundárních aminů může být amin ve formě 5- nebo 6-členného heterocyklu obsahujícího jeden atom dusíku. Amidy odvozené od amoniaku, C_1 - C_3 alkyl primární aminy a C_1 - C_2 dialkyl sekundární aminy jsou výhodné. Amidy sloučenin podle vynálezu se mohou připravit konvenčními způsoby.

Výraz "prekurzor léčiv" se týká sloučenin, které jsou rychle transformovány in vivo na výchozí látku shora uvedeného vzorce hydrolýzou v krvi. Diskuse je uvedena v "Pro-drugs as Novel Delivery System," díl 14 A.C.S. Symposium Series a v Bioreversible Carriers in Drug Design, vydal Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, oba prameny zde uváděné jako odkaz.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat pacientovi

samotné nebo jako součást prostředku, který obsahuje jiné složky, jako jsou excipienty, ředidla, a nosiče, všechny známé ze stavu techniky. Všechny prostředky mohou být podány lidem nebo zvířatům orálně, rektálně, parenterálně (intravenózně, intramuskulárně nebo subkutánně), intracisternálně, intravaginálně, intraperitoneálně, intravezikálně, lokálně (prášky, masti nebo kapky) nebo jako bukalní nebo nazální sprej.

Prostředky vhodné pro parenterální injekce mohou obsahovat fyziologicky přijatelné sterilní vodné nebo nevodné roztoky, disperze, suspenze nebo emulze a sterilní prášky pro rekonstituci do sterilních injektovatelných roztoků nebo disperzí. Příklady vhodných vodných nebo nevodných nosičů, ředidel, rozpouštědel nebo vehikul zahrnují vodu, ethanol, polyoly (propylenglykol, polyethylenglykol, glycerol apod.), Cremophor EL (deriváty ricinového oleje a ethylenoxidu); dodávané společností Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) a jejich vhodné směsi, rostlinné oleje (jako je olivový olej) a injektovatelné organické estery jako je ethyloleát. Řádná tekutost může být udržována například použitím povlaků, jako je lecitin, udržováním žádané velikosti částic v případě disperzí a používáním povrchově aktivních látek.

Tyto prostředky mohou také obsahovat adjuvanty, jako jsou konzervační činidla, smáčedla, emulgační a dispergační činidla. Ochrany před působením mikroorganismy se dosáhne použitím různých antibakteriálních a antifungálních činidel, jako je například paraben, chlorbutanol, fenol, kyselina sorbová apod.. Může být také žádoucí přidat isotonická činidla, například cukry, chlorid sodný apod.. Prodloužené absorpce injektovatelné farmaceutické formy se může dosáhnout použitím činidel zpozdžujících absorpci, například monostearátu hlinitého a želatiny.

Pevné dávkové formy pro orální podání zahrnují kapsle, tablety, pilulky, prášky a granule. V takových pevných dávkových formách se aktivní složka smíchá s alespoň jedním inertním obvyklým excipientem (nebo nosičem) jako je citrát

sodný a fosforečnan vápenatý nebo (a) plnivé nebo nastavovadly, jako jsou škroby, laktóza, sacharóza, glukóza, manitol a kyselina křemičitá; (b) pojivy, jako je například karboxymethylcelulóza, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharóza a akacie; (c) zvlhčovačla, například glycerol; (d) dezintegrační činidla, například agar-agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, některé komplexní silikáty a uhličitan sodný, (e) zpoždovací roztoky, například parafin; (f) absorpční alceleratorie, jako jsou například kvarterní amoniové sloučeniny; smáčedla, například cetylalkohol a glycerol monostearát; adsorbenty, například kaolin a bentonit; a (i) mazadla, například talek, stearát vápenatý, stearát hořečnatý, pevné polyethylenglykoly, laurylsulfát sodný nebo jejich směsi. V případě kapslí, tablet a pilulek mohou dávkové formy také zahrnovat pufrovací činidla.

Pevné prostředky podobného typu mohou být také použity jako plniva v měkkých a tvrdých plněných kapslích za použití excipientů jako je laktóza nebo mléčný cukr a rovněž jako vysokomolekulární polyethylenglykoly apod..

Pevné dávkové formy jako jsou tablety, dražé, kapsle, pilulky a granule mohou být také připraveny s povlaky a pouzdry, jako jsou enterické povlaky a jiné, dobře známé ve stavu techniky. Mohou obsahovat kalící činidla, a mohou to být prostředky, které uvolňují aktivní sloučeninu nebo sloučeniny v určité části intestinálního traktu se spožděným způsobem. Příklady zalévacích prostředků, které mohou být použity zahrnují polymerní látky a vosky. Aktivní sloučeniny mohou být v mikro-zapouzdřené formě, je-li to vhodné, s jedním nebo více shora uvedených excipientů.

Kapalné dávkové formy pro orální podání zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, roztoky, suspenze, sirupy a elixíry. Vedle aktivních sloučenin, mohou kapalné dávkové formy také obsahovat inertní ředidla, obvykle používaná ve stavu techniky, jako je voda nebo ostatní rozpouštědla, solubilizující činidla a emulgátory, například ethylalkohol,

isopropylalkohol, ethylkarbonát, ethylacetát, benzylalkohol, benzylbenzoát, propylenglykol, dimethylformamid, oleje, zejména bavlníkový olej, podzemnicový olej, kukuřičný olej, olivový olej, ricinový olej a sezamový olej, glycerol, tetrahydrofurylalkohol, Cremophor EL (derivát ricinového oleje a ethylenoxidu); dodávané společností Sigma Chemical Co., St. Louis, MO), polyethylenglykoly a estery mastných kyselin sorbitolu nebo směsi těchto látek apod..

Vedle těchto inertních ředidel, prostředek může také obsahovat adjuvanty, jako jsou smáčedla, emulgační a suspenzační činidla, sladidla, aromáty a parfémy.

Suspenze mohou vedle aktivních sloučenin obsahovat suspenzační činidla, například ethoxylované isostearylalkoholy, polyoxyethylensorbitol a estery sorbitolu, mikrokrytalickou celulózu, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar-agar a tragakant nebo směsi těchto povrchově aktivních látek apod..

Prostředky pro rektální podání jsou výhodně čípky, které se mohou připravit smícháním sloučenin podle vynálezu s vhodnými nedráždivými excipienty nebo nosiči, jako je kakaové máslo, polyethylenglykol nebo vosk pro čípky, které jsou pevné při normální teplotě, ale jsou kapalné při tělesné teplotě a proto tají v rektu nebo ve vaginální dutině a uvolňují aktivní složku.

Dávkové formy pro lokální podání sloučenin podle vynálezu zahrnují masti, prášky, spreje a inhalační prostředky. Aktivní složka se smíchá při sterilních podmínkách s fyziologicky přijatelným nosičem a jakýmkoliv konzervačními činidly, pufrý nebo hnacími činidly, jak může být požadováno. Oftalmické formulace, oční masti, prášky a roztoky jsou rovněž zahrnuty do předkládaného vynálezu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podávány pacientovi v dávkách v rozsahu od 0,1 do 2000 mg na den. Typická dávka pro normální dospělé, mající tělesnou hmotnost přibližně 70 kilogramů bude v rozsahu 0,01 až 100 mg/kilogram hmotnosti pacienta za den. Specifická dávka se

nicméně může lišit. Například dávka bude závislá na řadě faktorů, zahrnující požadavky pacienta, vážnosti stavu, který se má léčit a na farmakologických vlastnostech sloučeniny, která se použije. Stanovení optimální dávky pro každého pacienta je odborníkovi známe.

Sloučeniny podle vynálezu mohou existovat v různých stereoisomerních formách, na základě přítomnosti asymetrických center ve sloučenině. Všechny stereoisomerní formy sloučenin, jejich směsi, včetně racemických směsí tvoří část tohoto vynálezu.

Dále, sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou existovat v nesolvatovaných a solvatovaných formách s farmaceuticky přijatelnými rozpouštědly, jako je voda, ethanol apod.. Obecně, pro účely předkládaného vynálezu jsou solvatované formy jsou považovány za ekvivalentní nesolvatovaným formám.

Dále uvedené příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a v žádném případě neomezují rozsah vynálezu .

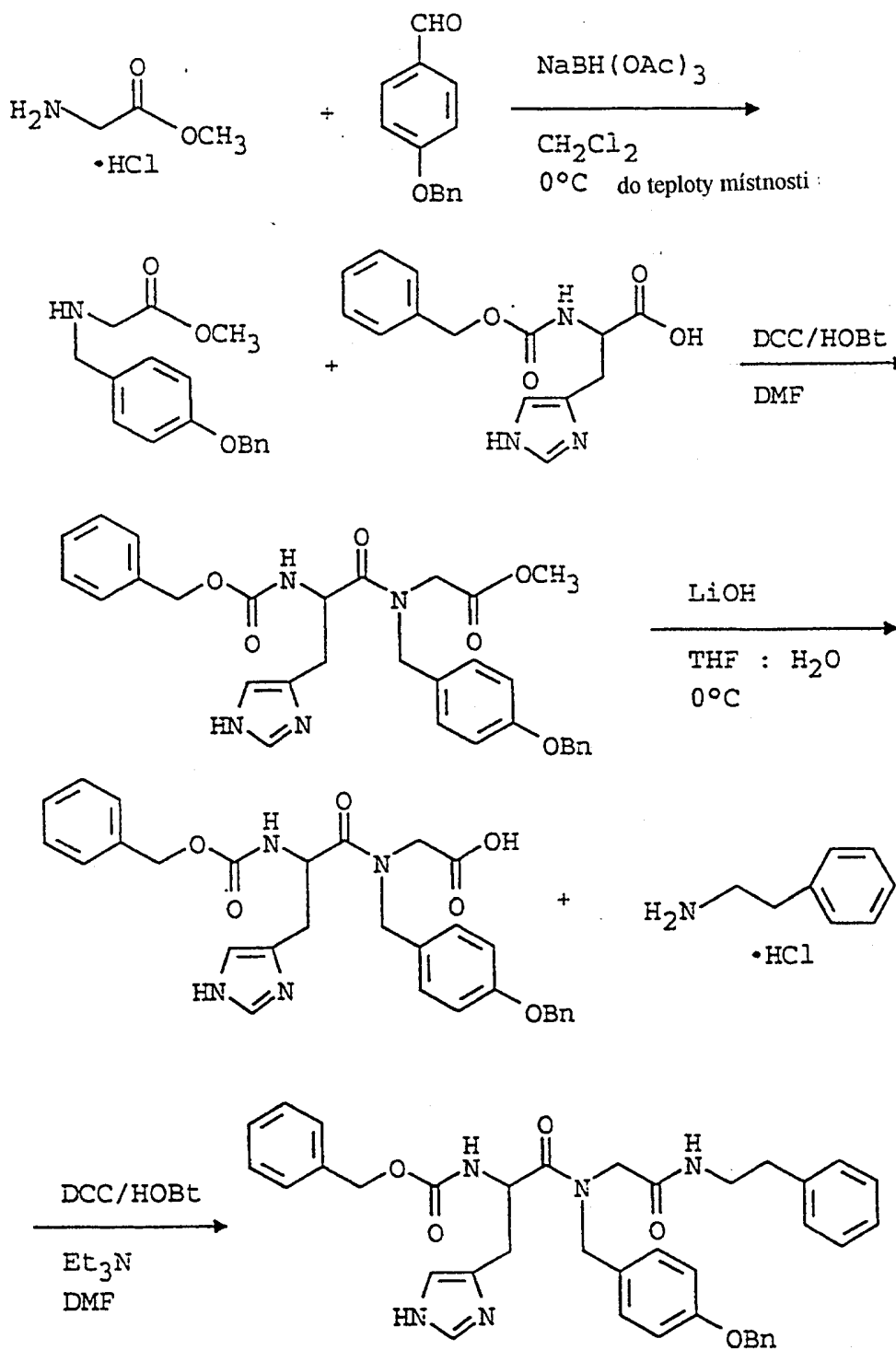
Schema 1 ukazuje obecný způsob, kterým mohou být sloučeniny podle předkládaného vynálezu připraveny, ilustrací syntézy benzylesteru [1-[(4-benzyloxybenzyl)(fenethylkarbamoylmethyl)karbamoyl]-2-(3H-imidazol-4-yl)ethyl]-karbamové kyseliny (příklad 2). Reduktivní aminace 4-benzyloxybenzaldehydu s hydrochloridem methylesteru glycinu se provede v methylenchloridu s triacetoxymorohydridem. Potom se methylester (4-benzyloxybenzylamino)octové kyseliny kopuluje na Cbz-His v dimethylformamidu s 1-hydroxybenzotriazolu (HOBt) a dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) jako kopulačními činidly. Vzniklý produkt se zmýdelní za použití hydroxidu litného při teplotě 0 °C a následuje kopulace s hydrochloridem fenethylaminu v dimethylformamidu s HOBt a DCC jako kopulačními činidly a v přítomnosti triethylaminu.

V předkládaném vynálezu se používají následující zkratky:

Zkratky:

Cbz nebo Z	Karbobenzoxy
His	Histidin
Trt	trityl
TEA	Triethylamin
HOAc	Kyselina octová
Et ₂ O	Diethylether
tbu	terc. Butyl
TFA	Kyselina trifluoroctová
ES-MS	Elektrozprašovací hmotová spektrometrie
FAB-MS	Hmotová spektrometrie s rychlým atomovým bombardováním
HOBT	1-Hydroxybenzotriazol
DCC	Dicyklohexylkarbodiimid
THF	Tetrahydrofuran
PyBOP	Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfát
DIEA	Diisopropylethylenamin
DMF	Dimethylformamid
Et ₃ N	Triethylamin
OAc	Acetát
Et ₂ O	Diethylether
Boc	terc. Butoxykarbonyl
iBuOCOCl	Isobutylchlorformiát
NMM	N-methylmorfolin
DMSO	Dimethylsulfoxid

Schéma 1



Bn je benzyl

Schéma 2 ukazuje způsob, kterým se mohou připravit sloučeniny podle předkládaného vynálezu, ilustrací syntézy příkladu 15, benzylesteru [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny. Reduktivní aminace 4-benzyloxybenzaldehydu s glycin methylesterem se provede v methylenchloridu triacetoxymorohydridem sodným. Methylester (4-benzyloxybenzylamino) octové kyseliny se potom kopuluje na Cbz-His-(trityl) v methylenchloridu s benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidinofosfonium hexafluorofosfátem (PyBOP) jako kopulačním činidlem v přítomnosti diisopropylethylenaminu (DIEA) jako báze. Vzniklý produkt se zmýdelní za použití hydroxidu litného při teplotě 0 °C a následuje kopulace s hydrochloridem β,β-dimethylfenethylaminu v methylenchloridu s 1-hydroxybenzotriazolem (HOBt) a dicyklohexylkarbodiimidem (DCC) jako kopulačními činidly, a triethylaminem. Tritylová skupina se odstraní v přítomnosti kyseliny octové ve vodě zahříváním pod zpětným chladičem. Hydrochlorid β,β-dimethylfenethylaminu se připraví z benzylnitrilu, který se zpracuje 2 ekvivalenty hydridu sodného v tetrahydrofuranu a 2 ekvivalenty methyljodidu v THF a následuje hydrogenace (H₂, Pd/C, amoniak) a působením HCl se získá HCl sůl.

Schéma 2

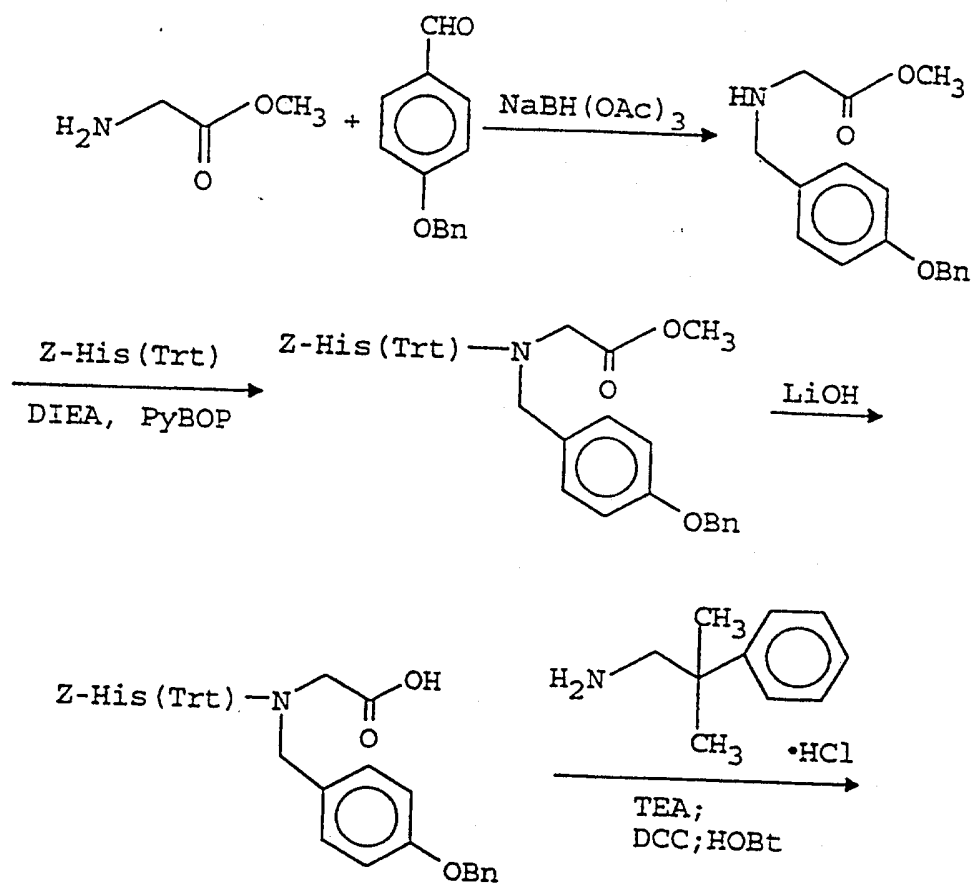


Schéma 2 (pokrač.)

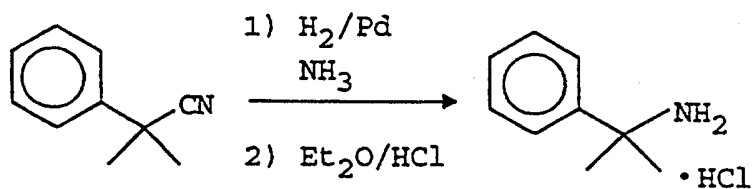
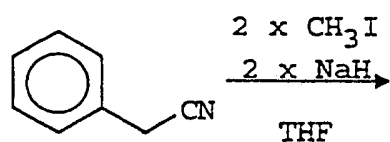
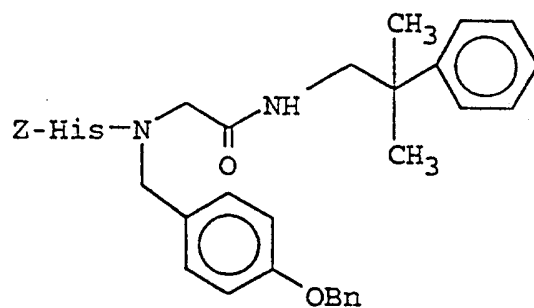
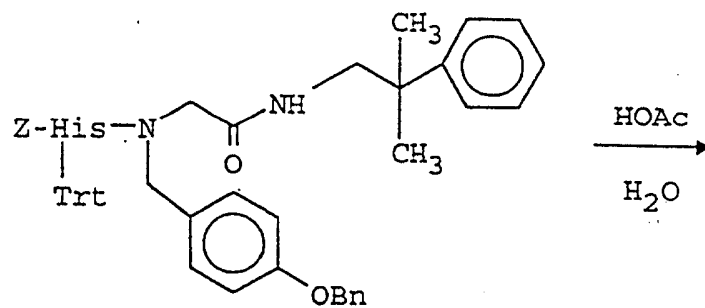


Schéma 3 ukazuje způsob, kterým se mohou připravit sloučeniny podle předkládaného vynálezu, ilustrací syntézy příkladu 8, benzylesteru [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-pyridin-2-yl-ethyl-karbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny. Reduktivní aminace 4-benzyloxybenzaldehydu s glycin terc.butylesterem se provede v methylenchloridu triacetoxymorohydridem sodným. terc. Butylester (4-benzyloxybenzylamino) octové kyseliny se potom kopuluje na Cbz-histidin-(trityl) v methylenchloridu s PyBOP jako kopulačním činidlem a DIEA jako bází. U vzniklého produktu se odstraní chránicí skupina působením 50% kyseliny trifluoroctové v methylenchloridu. Kopulace s 2-pyridinethenaminem v methylenchloridu se provede s PyBOP jako kopulačním činidlem a diisopropylethylenaminem jako bází.

Schéma 3

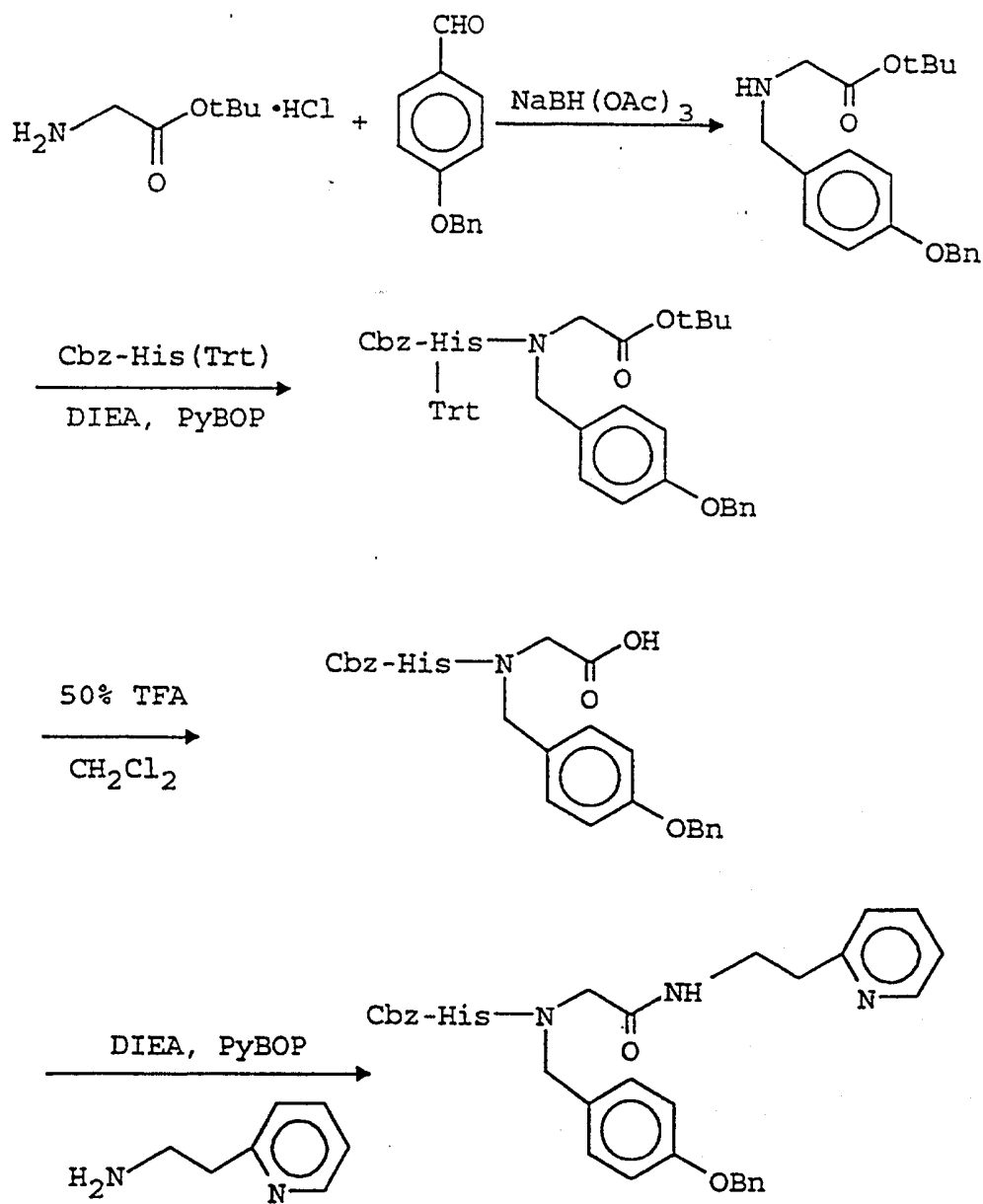


Schéma 4 ukazuje způsob, kterým se mohou připravit sloučeniny podle předkládaného vynálezu, ilustrací syntézy příkladu 7, benzylesteru [1-((4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-fluor-fenyl)-ethylkarbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny. Boc-glycin se kopuluje na 2-fluorfenethylamin v tetrahydrofuranu (THF) v přítomnosti isobutylchlorformiátu jako kopulačním činidlem a N-methylmorfolinu jako báží. Skupina Boc se potom odstraní působením 50% TFA v methylenchloridu po dobu 30 minut. Reduktivní aminace 4-benzyloxybenzaldehydu s N-[2-(2-fluorfenyl)-ethyl]-glycinamidovou TFA solí se provede v methylenchloridu triacetoxyborohydridem sodným a octanem draselným jako báží. N-[2-(2-fluorfenyl)-ethyl]-N α -(4-benzyloxy-benzyl)-glycinamid.HCl se potom kopuluje na Cbz-histidin-(trityl) v methylenchloridu s benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfátem (PyBOP) jako kopulačním činidlem a diisopropylethylaminem jako báží. U vzniklého produktu se odstraní ochranná skupina působením 50% kyseliny trifluoroctové v methylenchloridu s triisopropylsilanem jako zachycovačem.

Schéma 4

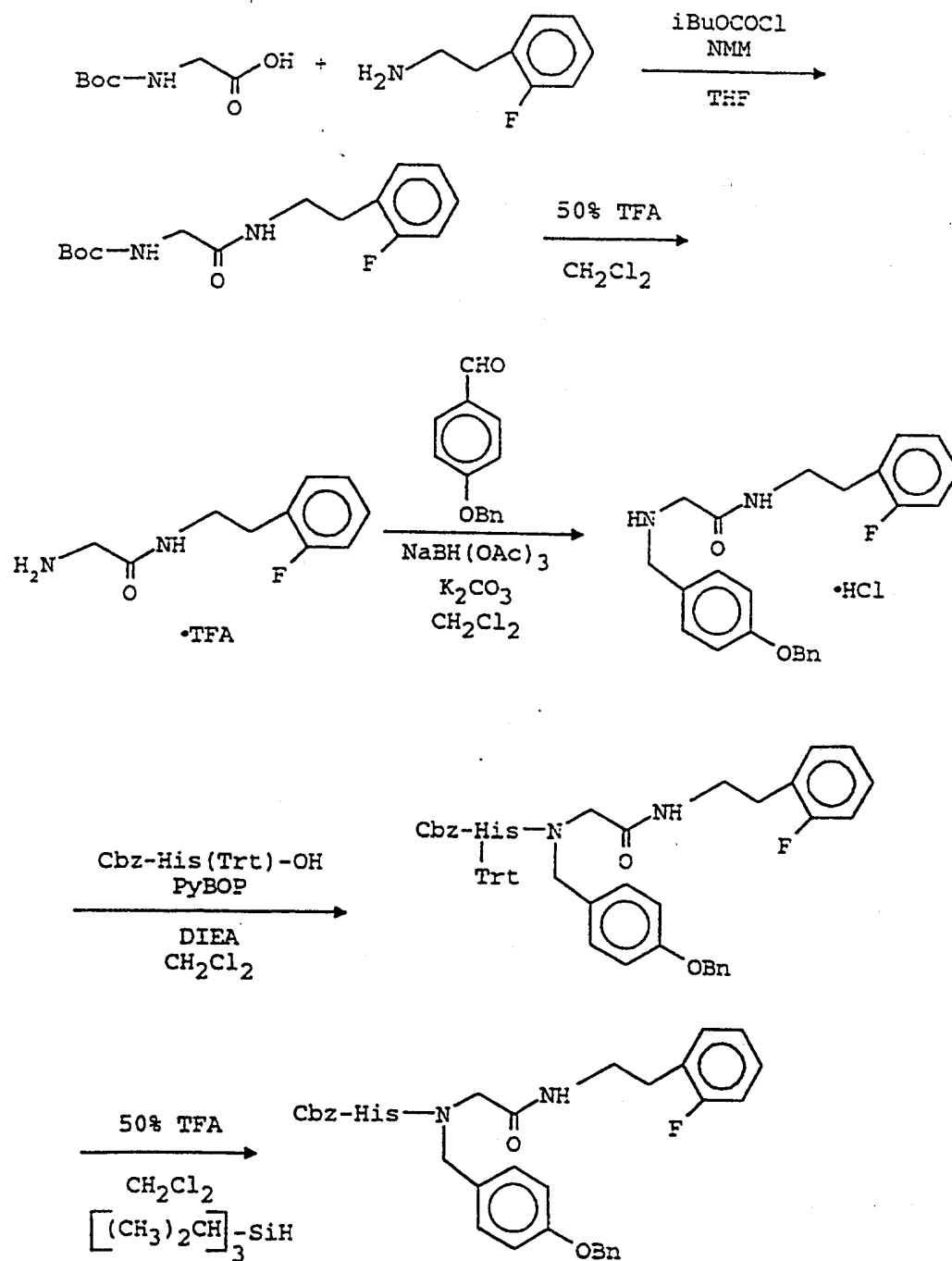
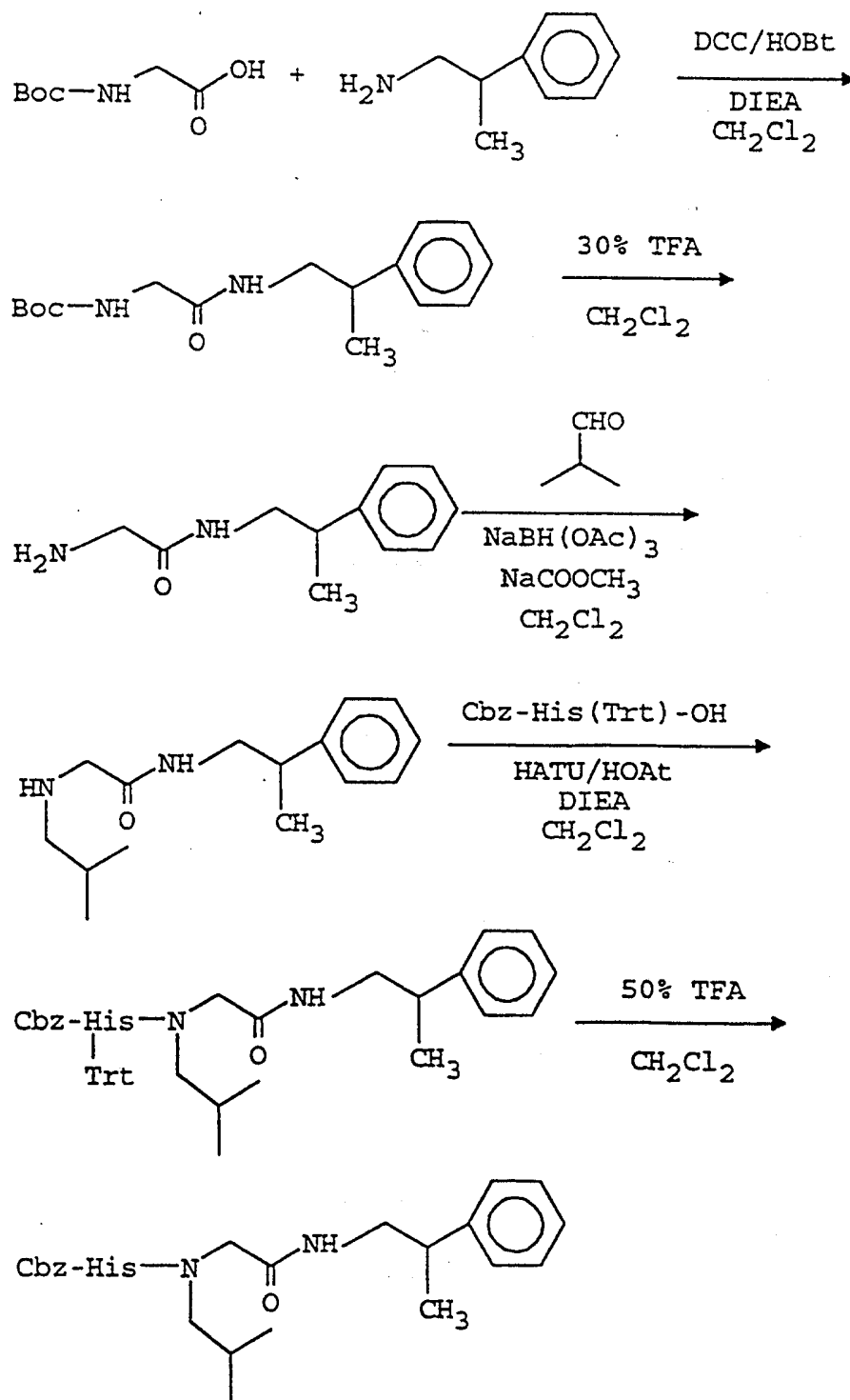


Schéma 5 ukazuje způsob, kterým se mohou připravit sloučeniny podle předkládaného vynálezu, ilustrací syntézy příkladu 62, benzylesteru (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{isobutyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-methyl}-karbamoyl)-ethyl)-karbamové kyseliny. Boc-glycin se kopuluje na β -methylnfenethylamin v methylenchloridu v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu (DCC) a 1-hydroxy-benzotriazolu (HOBT) jako kopulačními činidly a diisopropylethylaminu jako báze. Skupina Boc se potom odstraní působením 30% TFA v methylenchloridu po dobu 2 hodin a provede se reduktivní aminace isobutyraldehydu v methylenchloridu triacetoxyborohydridem sodným a octanem sodným jako bází. Shora uvedený produkt se potom kopuluje na Cbz-histidin-(trityl) v methylenchloridu s O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N'-tetramethyluronium hexafluorofosfátem (HATU) a 1-hydroxy-7-azabenzotriazolem (HOAt) jako kopulačními činidly a diisopropylethylaminem jako bází. U vzniklého produktu se odstraní chránicí skupina působením 50% kyseliny trifluoroctové.

Schéma 5



Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(S)-N-[(Fenylmethoxy)karbonyl]-L-histidyl-N-[2-(fenylmethoxy)-ethyl]-N²-[[4-(fenylmethoxy)fenyl]methyl]glycinamid

Stupeň 1: Methylester (4-benzyloxybenzylamino)octové kyseliny

Ke směsi glycin methyl ester hydrochloridu (2,07 g, 16,5 mmol) a 4 benzyloxybenzaldehydu (3,18 g, 15,0 mmol) v CH₂Cl₂ (50 ml) se při teplotě 0 °C přidá triacetoxyborohydrid sodný (3,81 g, 18,0 mmol). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 4 hodiny. Potom se přidá vodný NaHCO₃ a směs se míchá 30 minut. Vodná vrstva se extrahuje třikrát CH₂Cl₂. Spojené organické extrakty se promyjí solankou, suší se nad síranem hořečnatým a koncentrují se. Rychlou chromatografií (75% ethylacetát/hexan) se získá 1,98 g (46 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka; teplota tání 57 až 58 °C.

Stupeň 2: Methylester N-[N-[(fenylmethoxy)karbonyl]-L-

histidyl]-N-[[4-(fenylmethoxy)fenyl]methyl]glycinu

K suspenzi CBZ-histidinu (1,22 g, 4,21 mmol) v DMF (dimethylformamid) (10 ml) se přidá HOBT (hydroxybenzotriazol) hydrát (0,77 g, 5,05 mmol) a DCC (dicyklohexylkarbodiimid) (1,04 g, 5,05 mmol). Potom se přidá amin z 1. stupně shora (1,20 g, 4,21 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Směs se filtruje a filtrát se zředí CHCl₃, promyje se dvakrát nasyceným NaHCO₃, suší se nad MgSO₄ a koncentruje se. Rychlou chromatografií se získá 1,68 g (72 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pěna; ES-MS 557 (m + 1).

Stupeň 3: N-[N-[(Fenylmethoxy)karbonyl]-L-histidyl]-N-[[4-(fenylmethoxy)fenyl]methyl]glycin

K roztoku esteru ze stupně 2 (1,53 g, 2,75 mmol) v THF

(tetrahydrofuran) (15 ml) a H_2O (5 ml) se při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ přidá LiOH hydrát (0,14 g, 3,30 mmol) a roztok se míchá 5 hodin při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$. Roztok se koncentruje, zbytek se převede do vody a pH se upraví pomocí 1N HCl na 4 až 5. Vzniklá směs se koncentruje a suší ve vakuu a získá se 1,65 g sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka; FAB-MS ($m + 1$).

Elementární analýza pro $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 1,2\text{ LiCl} \cdot 2,0\text{ H}_2\text{O}$:

Vypočteno: 57,24 % C; 5,44 % H; 8,90 % N.

Nalezeno : 57,35 % C; 5,32 % H; 8,62 % N.

Stupeň 4: (S)-N-[(Fenylmethoxy)karbonyl]-L-histidyl-
N-[2-(fenylmethoxy)ethyl]-N²-[[4-(fenyl-
methoxy)fenyl]methyl]glycinamid

K roztoku kyseliny ze stupně 3 (2,9 g, 5,33 mmol) v DMF (15 ml) se přidá HOBt hydrát (0,98 g, 6,39 mmol) a DCC (1,32 g, 6,39 mmol) a potom 2-benzyloxyethylamin hydrochlorid (1,0 g, 5,33 mmol). Potom se přidá Et_3N (triethylamin) (0,82 ml, 5,86 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se filtruje a filtrát se zředí CHCl_3 , promyje se dvakrát nasyceným NaHCO_3 , solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje. Rychlou chromatografií (2-5% methanol/ CHCl_3) se získá 2,25 g (63 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pěna; ES-MS 676 ($m + 1$).

Příklad 2

Benzylester (S)-[1-[(4-benzyloxy-benzyl)-fenethyl-karbamoyl-methyl]-karbamoyl]-2-(3H-imidazol-4-yl)ethyl]-karbamové kyseliny

Benzylester (S)-[1-[(4-benzyloxy-benzyl)-fenethyl-karbamoylmethyl]-karbamoyl]-2-(3H-imidazol-4-yl)ethyl]-karbamové kyseliny se připraví podle příkladu 1, stupně 4, substitucí fenethylaminem za 2-benzyloxyethylamin hydrochlorid. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá

pevná látka; ES-MS 646 (m + 1).

Příklad 3

Benzylester (S) - [1 - [[2-benzyloxy-ethylkarbamoyl] - methyl] - [4-chlorbenzyl] - karbamoyl] - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Benzylester (S) - [1 - [[2-benzyloxy-ethylkarbamoyl] - methyl] - [4-chlorbenzyl] - karbamoyl] - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny se připraví podle příkladu 1, stupně 1, substitucí 4-chlorbenzaldehydem za 4-benzyloxybenzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pevná látka; ES-MS 604 (m + 1)

Příklad 4

Benzylester (S) - [1 - [(4-benzyloxy-benzyl) - [(2-fenyl-propyl) - karbamoyl] - methyl] - karbamoyl] - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Benzylester (S) - [1 - [(4-benzyloxy-benzyl) - [(2-fenyl-propyl) - karbamoyl] - methyl] - karbamoyl] - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny se připraví podle příkladu 1, stupně 4, substitucí β-methylfenethylaminu za 2-benzyloxyethylamin hydrochlorid. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pevná látka; ES-MS 660 (m + 1).

Příklad 5

Benzylester (S) - [1 - [(4-benzyloxy-benzyl) - [(2,2-difenyl-ethylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl] - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Benzylester (S) - [1 - [(4-benzyloxy-benzyl) - [(2,2-difenyl-ethylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl] - 2 - (1H-imidazol-4-yl) -

-ethyl]-karbamové kyseliny se připraví podle příkladu 1, stupně 4, substitucí 2,2-difenylethylaminem za 2-benzyloxyethylamin hydrochlorid. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílý prášek; ES-MS 722 ($m + 1$).

Příklad 6

(S)-N-(4-Benzyloxy-benzyl)-2-(3-benzyl-ureido)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl-propionamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 1, stupně 2, substitucí benzyl-urea-histidinem (stupně 1 a 2) za Cbz-histidin. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pevná látka; ES-MS 659 ($m + 1$).

Stupeň 1: Metyhlester benzyl-urea-histidinu

K roztoku hydrochloridu methylesteru histidinu (2,0 g, 4,3 mmol) v methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá benzylisokyanát (0,58 ml, 0,63 g, 4,7 mmol) a triethylamin (1,32 ml, 9,5 mmol) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se koncentruje a zbytek se převede do ethylacetátu. Roztok se promyje vodou, nasyceným NaHCO_3 , solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Získá se produkt jako bílá pěna (1,09 g, 84 %).

Stupeň 2: Benzyl-urea-histidin

K roztoku esteru ze stupně 1 (1,9 g, 3,5 mmol) v THF:methanol (každý 10 ml) a vody (2 ml) se přidá hydroxid sodný (0,4 g, 10 mmol) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se přidá k 1N HCl:ethylacetát (30 ml obě složky). Organická vrstva se oddělí, promyje se 1N HCl, solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Získá se produkt jako bílá pěna (0,53 g, 53 %); ES-MS 289 ($m + 1$).

Příklad 6a

(S)-N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-2-(3-benzyl-ureido)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl-propionamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 1, stupně 2, substitucí benzyl-urea-histidin-(tritylem) (stupně 1 a 2) za Cbz-histidin a stupně 4, substitucí β-methylfenethylaminem za 2-benzoyloxyethylamin hydrochlorid. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pevná látka; ES-MS 659 (m + 1).

Stupeň 1: Methyl-ester benzyl-urea-histidin-tritylu

K roztoku hydrochloridu histidin-trityl methylesteru (2,0 g, 4,3 mmol) v methylenchloridu se při teplotě 0 °C přidá benzylisokyanát (0,58 ml, 0,63 g, 4,7 mmol) a triethylamin (1,32 ml, 9,5 mmol) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se koncentruje a zbytek se převede do ethylacetátu. Roztok se promyje vodou, nasyceným NaHCO₃, solankou, suší se nad MgSO₄ a koncentruje se. Získá se produkt jako bílá pěna (1,95 g, 83 %).

Stupeň 2: Benzyl-urea-histidin-(trityl).HCl

K roztoku esteru ze stupně 1 (1,9 g, 3,5 mmol) v THF:methanol (každý 10 ml) a vody (2 ml) se přidá hydroxid sodný (0,4 g, 10 mmol) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se přidá k 1N vodný HCl:ethylacetát (30 ml obě složky). Organická vrstva se oddělí, promyje se 1N HCl, solankou, suší se nad MgSO₄ a koncentruje se. Získá se produkt jako bílá pěna (1,0 g, 53 %); ES-MS 531 (m + 1).

Příklad 7

Benzylester (S)-[1-((4-benzoyloxy-benzyl)-{[2-(2-fluor-fenyl)-ethylkarbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]karbamové kyseliny

09.12.98

Stupeň 1: N α -Boc-N-[2-(2-fluorfenyl)-ethyl]-glycinamid

K roztoku Boc-glycinu (1,75 g, 10 mmol) v THF (50 ml) se při teplotě 0 °C přidá isobutylchlorformiát (1,3 ml, 10 mmol), a poté N-methylmorfolin (1,1 ml, 10 mmol). Vzniklá suspenze se míchá 5 minut při teplotě 0 °C a potom se zpracuje 2-[(2-fluorfenyl)-ethyl]-aminem (10 mmol). Suspenze se míchá při teplotě místnosti přes noc. Potom se reakční směs zpracuje 1N HCl a extrahuje se diethyletherem (2 x 50 ml). Organické extrakty se spojí, promyjí postupně vodou, nasyceným roztokem NaHCO₃ a potom vodou. Organické extrakty se suší nad síranem hořečnatým a koncentrují se. Rychlou chromatografií (5% methanol v methylenchloridu) se získá 1,9 g (65 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka; CI-MS 297 (m + 1).

Stupeň 2: N-[2-(2-Fluorfenyl)-ethyl]-glycinamid, sůl kyseliny trifluoroctové

K roztoku sloučeniny ze stupně 1 shora (1,92 g, 6,48 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se přidá kyselina trifluoroctová. Roztok se potom míchá 30 minut a koncentruje se. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu a znovu se koncentruje a získá se sloučenina uvedená v názvu jako olej. Tento olej se použije v další reakci bez charakterizace.

Stupeň 3: N-[2-(2-Fluorfenyl)-ethyl]-N α -(4-benzyloxybenzyl)-glycinamid, hydrochloridová sůl

K suspenzi sloučeniny z 2. stupně shora (6,48 mmol), 4-benzyloxybenzaldehydu (1,38 g, 6,48 mmol) a octanu draselného (1,27 g, 12,96 mmol) v methylenchloridu (50 ml), ochlazené na teplotu 0 °C se přidá triacetoxyborohydrid sodný (1,79 g, 8,43 mmol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a potom se míchá 3 hodiny. Směs se potom zpracuje nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (2 x 20 ml). Organické vrstvy se spojí a koncentrují. Zbytek se rozpustí v

diethyletheru a zpracuje se 1N HCl (8 ml). Sraženina se sebere filtrací a získá se 1,46 g (52 %) sloučeniny uvedené v názvu jako téměř bílá pevná látka; CI-MS 393 (m + 1).

Stupeň 4: Benzylester [1-((benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-fluor-fenyl)-ethyl-karbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

K roztoku (S)-(2-benzyloxykarbonylamino-3-(1-trityl)-1H-imidazol-4-yl)-propionové kyseliny (Cbz-histidin(trityl)) (Hudspeth J.P., Kaltenbronn J.S., Repine J.T., Roark W.H., Stier M.A., Renin Inhibitors III, U.S. patent 4 735 933; 1988) (0,532 g, 1,0 mmol) v methylenchloridu (20 ml) se přidá diisopropylethyldiamin (0,48 ml, 2,75 mmol) a benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrrolidino-fosfonium hexafluorofosfát (0,520 g, 1,0 mmol). Směs se potom zpracuje amin hydrochloridovou solí (0,429 g, 1,0 mmol) ze stupně 3 shora a míchá se po dobu 4 hodin. Reakční směs se potom zpracuje nasyceným vodným roztokem NaHCO₃ a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (2 x 30 ml). Organické vrstvy se spojí, suší se nad MgSO₄ a koncentrují se. Rychlou chromatografií (2% methanol v methylenchloridu) se získá 0,501 g (55 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pěna; ES-MS 906,5 (m + 1).

Stupeň 5: Benzylester [1-((4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-fluor-fenyl)-ethylkarbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

K roztoku tritylové sloučeniny (0,49 g, 0,54 mmol) ze stupně 4 shora v methylenchloridu (5 ml) se přidá TFA (5 ml) triisopropylsilan (0,25 ml). Roztok se míchá 3 hodiny a potom se koncentruje. Zbytek se rozdělí mezi nasycený vodný roztok NaHCO₃ a ethylacetát. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 20 ml). Organické vrstvy se spojí, suší se nad MgSO₄ a koncentrují. Rychlou chromatografií (10% methanol v methylenchloridu) se získá 0,248 g (37 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pěna;

ES-MS 664,4 ($m + 1$).

Příklad 8

Benzylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-pyridin-2-yl-ethylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Stupeň 1: terc.Butylester (4-benzyloxybenzylamino) octové kyseliny

Ke směsi hydrochloridu glycin terc.butyl esteru (0,84 g, 5 mmol) a 4-benzyloxybenzaldehydu (0,53 g, 2,5 mmol) v CH_2Cl_2 (25 ml) se při teplotě 0 °C přidá triacetoxyborohydrid sodný (0,81 g, 3,8 mmol). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Potom se přidá vodný NaHCO_3 a směs se míchá po dobu 30 minut. Vodná vrstva se extrahuje 3 krát CH_2Cl_2 . Spojené organické extrakty se promyjí solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentrují. Rychlou chromatografií (ethylacetát) se získá 0,38 g (59 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka.

Stupeň 2: terc.Butylester N-[N-[(fenylmethoxy)karbonyl]-L-histidyl-trityl]-N-[[4-(fenylmethoxy)fenyl]-methyl]-glycinu

K suspenzi Cbz-histidin-(tritylu) (0,89 g, 1,7 mmol) v methylenchloridu (25 ml) se přidá PyBOP (2,63 g, 5,05 mmol) a diisopropylethylamin (0,68 ml, 3,9 mmol). Potom se přidá amin ze stupně 1 (0,38 g, 1,5 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se koncentruje ve vakuu a zbytek se převede do ethylacetátu, promyje se 3 krát nasyceným NaHCO_3 , solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Rychlou chromatografií se získá 0,59 g (51 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pěna; ES-MS 841 ($m + 1$).

Stupeň 3: N-[N-[(Fenylmethoxy)karbonyl]-L-histidyl]-N-[[4-fenylmethoxy)fenyl]methyl]-glycin

K roztoku esteru ze stupně 2 (0,59 g, 0,76 mmol), se přidá 50% kyselina trifluoroctová v methylenchloridu (25 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti 3 hodiny. Potom se roztok koncentruje ve vakuu. Ke zbytku se přidá studený diethylether a roztok se nechá při 4 °C přes noc. Získaná bílá sraženina se filtruje a suší. Výtěžek 0,33 g (80 %).

Stupeň 4: Benzylester [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-pyridin-2-yl-ethylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

K roztoku kyseliny ze stupně 3 (0,33 g, 0,61 mmol) v methylenchloridu se přidá PyBOP (0,67 g, 1,3 mmol) a diisopropylethylamin (0,23 ml, 1,3 mmol) a potom 2-pyridinethanamin hydrochlorid (0,082 g, 0,67 mmol). Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se koncentruje ve vakuu a zbytek se převede do ethylacetátu, který se promyje 3 krát nasyceným roztokem NaHCO₃, solankou, suší se nad MgSO₄ a koncentruje. Rychlou chromatografií se získá 0,156 g (37 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pěna; ES-MS 647 (m + 1).

Příklad 9

Benzylester (S)-[1-((4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-brom-fenyl)-ethylkarbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4, substitucí 2-bromfenethylaminem (stupně 1 a 2) za pyridinethanamin.HCl. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (10 %); ES-MS 725 (m + 1).

Stupeň 1: o-Brom-nitrostyren

K roztoku o-brom-benzaldehydu (4 g, 21,6 mmol) a nitromethanu (1,32 g, 21,6 mmol) v methanolu (5 ml) se přidá NaOH (0,908 g, 22,7 mmol) v 1 ml H₂O. Po 45 minutách se

sraženina rozpustí v 10 ml H₂O. Produkt se vysráží po přidání 6N HCl. Produkt se rekrystaluje z ethanolu; výtěžek 0,312 g (6 %).

Stupeň 2: 2-Brom fenethylamin

Ke styrenu ze stupně 1 (0,310 g, 1,3 mmol) v 5 ml THF se přidá 1M roztok LiAlH₄ v THF (5,2 ml, 5,2 mmol) při teplotě 0 °C. Roztok se míchá 1 hodinu. Potom se přidá po kapkách k odstranění přebytku LiAlH₄ koncentrovaný roztok KHSO₄. Roztok se filtruje přes celit a filtrát se koncentruje ve vakuu a získá se žlutý olej; výtěžek 150 mg (58 %).

Příklad 10

Benzylester (S) - [1 - { (4-benzyloxy-benzyl) - [(R) - (1-methyl-2-fenyl-ethylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 5, substitucí L-amfetaminem za β,β-dimethylfenethylamin hydrochlorid. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (90 %); ES-MS 660 (m + 1).

Příklad 11

Benzylester (S) - [1 - { (4-benzyloxy-benzyl) - [(S) - (1-methyl-2-fenyl-ethylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 5, substitucí D-amfetaminem za β,β-dimethylfenethylamin hydrochlorid. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna; ES-MS 660 (m + 1).

Příklad 12

Benzylester (S) - [1 - { (4-benzyloxy-benzyl) - [(2-fenyl-2-pyridin-2-yl-ethylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4 substitucí hydrochloridem 2-[α -(aminomethyl)-benzyl]-pyridinu (stupeň 1) za pyridinethan-amin.HCl. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (64 %); ES-MS 723 (m + 1).

Stupeň 1: Hydrochlorid 2-[α -(Aminomethyl)benzyl]pyridinu
 α -(2-Pyridyl)-fenylacetonitril (97,1 g, 0,5 mol) se redukuje Raney kobaltem (25 g) a triethylaminem (25 ml) v toluenu (500 ml). Roztok se filtruje a filtrát se koncentruje. Zbytek se rozpustí v diethyletheru a nechá se probublávat HCl. Hydrochloridová sůl se vysráží z roztoku.

Příklad 13

Benzylester (S) - [1 - { (4-chlor-benzyl) - [(2-fenyl-propyl-karbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4, substitucí β -methylfenethylaminem za 2-pyridinethan-amin.HCl a stupně 1 substitucí p-chlor-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (17 %); ES-MS 588 (m + 1).

Příklad 14

Benzylester (S) - [1 - { (4-benzyloxy-benzyl) - [(2-hydroxy-2-fenylethylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (3H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 5, substitucí 2-amino-1-fenylethanolem za β,β -dimethylfenethylamin hydrochlorid. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (47 %); ES-MS 662 ($m + 1$).

Příklad 15

Benzylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenylpropylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Stupeň 1: Methylester (4-benzyloxybenzylamino) octové kyseliny

Ke směsi hydrochloridu methylesteru glycinu (2,07 g, 16,5 mmol) a 4-benzyloxy-benzaldehydu (3,18 g, 15 mmol) v CH_2Cl_2 (50 ml) se při teplotě 0 °C přidá triacetoxyborohydrid sodný (3,81 g, 18 mmol). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Potom se přidá vodný NaHCO_3 a směs se míchá 30 minut. Vodná vrstva se extrahuje 3 krát CH_2Cl_2 . Spojené organické extrakty se promyjí solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentrují. Rychlou chromatografií (ethylacetát) se získá 1,98 g (46 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka; teplota tání 57 až 58 °C.

Stupeň 2: Methylester N-[N-[(fenylmethoxy)karbonyl]-L-histidyl-trityl]-N-[[4-(fenylmethoxy)-fenyl]-methyl]-glycinu

K suspenzi Cbz-histidin-(tritylu) (2,24 g, 4,21 mmol) v methylenchloridu (25 ml) se přidá PyBOP (2,63 g, 5,05 mmol) a DIEA (1,46 ml; 8,4 mmol). Potom se přidá amin ze stupně 1 shora (1,20 g, 4,21 mmol) a směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se koncentruje ve vakuu a zbytek se převede do ethylacetátu a 3 krát promyje nasyceným NaHCO_3 , solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Rychlou chromatografií se získá 1,68 g (72 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pěna; ES-MS 557 ($m + 1$).

Stupeň 3: N-[N-[(Fenylmethoxy)karbonyl]-L-histidyl-trityl]-

-N-[[4-(fenylmethoxy)fenyl]-methyl]-glycin

K roztoku esteru ze stupně 2 (1,53 g, 2,75 mmol) v THF (15 ml) a H₂O (5 ml) se při teplotě 0 °C přidá LiOH hydrát (0,14 g, 3,30 mmol) a roztok se míchá 5 hodin při teplotě 0 °C. Roztok se koncentruje, zbytek se převede do vody a pH se upraví na 4 až 5 pomocí 1N HCl. Vzniklá směs se potom koncentruje a suší se ve vakuu a získá se 1,65 g sloučeniny uvedené v názvu jako bílá, pevná látka; FAB-MS 543 (m + 1).

Stupeň 4: Hydrochlorid β,β-dimethylfenethylaminu

Hydrid sodný (60% v oleji) (17 g, 0,43 mol) se suspenduje v THF (150 ml) a ochladí se pod dusíkem na teplotu 0 °C. Potom se po kapkách přidá benzykyanid (22,2 g, 0,19 mol) v THF (30 ml) a reakční směs se míchá 1 hodinu. Potom se po kapkách a při teplotě 0 °C přidá jodmethan (24,9 ml, 0,4 mol) v THF (20 ml). Reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc pod dusíkem. Roztok se filtruje a filtrát se odstraní ve vakuu. Zbytek se převede do ethylacetátu (100 ml) a promyje se 3 krát 10% NaHSO₃, nasyceným NaHCO₃, solankou a suší se nad MgSO₄ a koncentruje se ; výtěžek 22,74 g (92 %).

Redukce shora uvedeného produktu se provede v přítomnosti Raney niklu v methanolickém NH₃. Katalyzátor se odstraní a promyje se methanolem. Filtrát se koncentruje a ke zbytku se přidá diethylether (100 ml). Potom se po kapkách přidá HCl a vysráží se žádaný produkt; 24,8 g (86 %).

Stupeň 5: Benzylester [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3-trityl-3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

K roztoku kyseliny ze stupně 3 (2,9 g, 5,33 mmol) v methylenchloridu se přidá HOBt hydrát (0,98 g, 6,39 mmol) a DCC (1,32 g, 6,39 mmol) a potom hydrochlorid β,β-dimethylfenethylaminu (ze stupně 4) (0,99 g, 5,33 mmol). Přidá se triethylamin (0,82 ml, 5,86 mmol) a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Směs se filtruje a filtrát se zředí

CHCl_3 , promyje se dvakrát nasyceným NaHCO_3 , solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje. Rychlou chromatografií (2%-5% methanol/ CHCl_3) se získá 2,25 g (63 %) sloučeniny uvedené v názvu; ES-MS 917 ($m + 1$).

Stupeň 6: Benzylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

K roztoku tritylové sloučeniny ze stupně 5 (2,25 g, 2,4 mmol) se přidá ledová kyselina octová (20 ml) a voda (5 ml). Směs se míchá při teplotě 90 °C po dobu 30 minut a potom se ochladí a koncentruje. Zbytek se převede do ethylacetátu. Organický roztok se promyje dvakrát nasyceným NaHCO_3 , solankou a suší se nad MgSO_4 . Roztok se koncentruje a sloučenina se čistí rychlou chromatografií (0% až 8% methanol v methylenchloridu) a získá se sloučenina uvedená v názvu (1,5 g, 2,2 mmol, 93 %) jako bílá pěna; ES-MS 674 ($m + 1$).

Příklad 16

Benzylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-fenyl-butyl-karbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 5, substitucí hydrochloridem β -ethylbenzenethaminu (stupeň 1) za hydrochlorid β,β -dimethylfenethylaminu.

Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (55 %); ES-MS 674 ($m + 1$).

Stupeň 1: Hydrochlorid β -ethylbenzenethaminu

Tato sloučenina se připraví katalytickou redukcí 2-fenylbutyronitrilu jak uvádí B.K. Trivedi a kol., J. Med. Chem., 1993;36:3300-3307.

Příklad 17

(S)-N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-(3-fenyl-propionylamino)-N-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 2 substitucí fenylpropionyhistidin-(tritylu) (stupně 1 a 2) za Cbz-histidin-(trityl) a stupně 5 substitucí β -methyلفenethylaminu za hydrochlorid β , β -dimethyلفenethylaminu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (45 %); ES-MS ($m + 1$).

Stupeň 1: Fenylpropionyl-histidin-(trityl) methylester

K roztoku hydrochloridu histidin-(trityl) methylesteru (2,0 g, 4,2 mmol) a methylpiperidinu (1,07 ml, 8,8 mmol) v methylenchloridu se přidá pomalu při teplotě 0 °C 3-fenyl-propionylchlorid (0,62 ml) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se přidá ethylacetát a dvakrát se promyje vodou, nasyceným NaHCO_3 , solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Tak se získá produkt jako bílá pěna; výtěžek 2,0 g (88 %).

Stupeň 2: Fenylpropionyl-histidin-(trityl)

K roztoku esteru ze stupně 1 (2,0 g, 3,7 mmol) ve směsi THF a metahnolu (oba 10 ml) a vody (2 ml) se přidá hydroxid sodný (0,44 g, 11 mmol) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu a přidá se 5 ml H_2O a potom 1N HCl k úpravě pH na 3. Produkt se extrahuje ethylacetátem. Organická vrstva se promyje 1N HCl, solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje. Získá se produkt jako bílá pěna (2,18 g); ES-MS 529 ($m + 1$).

Příklad 18

Benzylester (S)-[1-{(4-fluor-benzyl)-[(2-fenyl-propyl-karbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

09.12.98

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4, substitucí β -methylnfenethylaminem za 2-pyridin-ethanamin.HCl a ve stupni 1, substitucí p-fluor-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (78 %); ES-MS 572 (m + 1).

Příklad 19

Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methyl-benzyl)-
-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-
-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4, substitucí β -methylnfenethylaminu za 2-pyridin-ethanamin.HCl a ve stupni 1, substitucí p-fluor-benzaldehydu za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (66 %); ES-MS 568 (m + 1).

Příklad 20

Benzylester (S)-2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methoxy-benzyl)-
-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-
-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4, substitucí β -methylnfenethylaminem za 2-pyridin-ethanamin.HCl a ve stupni 1, substitucí p-methoxy-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (33 %); ES-MS 583 (m + 1).

Příklad 21

Benzylester (S)-[1-[[[2-(2-amino-fenyl)-propylkarbamoyl]-
methyl]-(4-benzyloxy-benzyl)-karbamoyl]-2-(3H-imidazol-4-yl)-
-ethyl]karbamová kyselina

09.12.98

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4, substitucí 2-amino- β -methylnethylaminu (stupeň 1) za 2-pyridinethanamin.HCl. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (33 %); ES-MS 675 (m + 1).

Stupeň 1: 2-Amino- β -methylnethylamin

Provede se redukce 4-methyl-cinnolinu (10 g, 69,5 mmol) v methanolu (100 ml), za použití Raney niklu (3 g). Katalyzátor se odstraní a promyje se methanolem. Filtrát se zpracuje přebytkem HCl v isopropanolu, přidá se ether a roztok se ochladí. Sraženina se filtruje a suší; výtěžek 9,4 g (60 %).

Příklad 22

Benzylester (S)-[1-{(4-fluor-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propyl-karbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí p-fluor-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (87 %); ES-MS 586 (m + 1).

Příklad 23

Benzylester (S)-[1-{benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4, substitucí β -methylnethylaminem za 2-pyridinethanamin.HCl a stupně 1, substitucí benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (57 %); ES-MS 524 (m + 1).

Příklad 24

Benzylester (S)-[1-((4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-chlor-fenyl)-2-fenyl-ethylkarbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4, substitucí hydrochloridem o-chloro- β -fenyl-fenethylaminu (stupně 1 a 2) za 2.pyridinethanamin.HCl. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (37 %); ES-MS 756 (m + 1).

Stupeň 1: 2-Fenyl-3-(2-chlorfenyl)kyanid

Brom (2 ml) se přidá po kapkách při teplotě 90 °C během 1 hodiny a za míchání k 2-chlorbenzylkyanidu (5 g, 32 mmol). Potom se reakční směsí nechá přecházet dusík, aby se odstranil HBr. Reakční směs se zahřívá 15 minut a přidá se benzen (2 ml). Tento roztok se přidá po kapkách během 2 hodin k refluxujícímu roztoku AlCl_3 (4,2 g, 32 mmol) v benzenu (15 ml). Reakční směs se zahřívá pod zpětným chladičem po dobu 1 hodiny. Reakční směs se ochladí a vlije se do ledu (200 g) a koncentrované HCl (20 ml). Vodná vrstva se extrahuje diethyletherem a směsí diethyletheru a benzenu v poměru 1:1. Organický roztok se promyje dvakrát vodou, nasyceným NaHCO_3 , solankou a suší se nad Na_2SO_4 a koncentruje se a získá se oranžový olej; výtěžek 6,3 g (86 %).

Stupeň 2: Hydrochlorid o-chlor- β -fenyl-fenethylaninu

Redukce produktu ze stupně 1 se provede v přítomnosti Raney niklu v methanolu/ NH_3 . Katalyzátor se odstraní a promyje se methanolem. Filtrát se koncentruje a ke zbytku se přidá ethanol (100 ml). Potom se přidá pomalu koncentrovaná HCl do pH 3. Objem ethanolu se sníží ve vakuu na přibližně 5 ml a HCl sůl se vysráží přidáním diethyletheru; výtěžek 1,84 g (68 %).

Příklad 25

Benzylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-ethyl-2-fenyl)-butylkarbamoyl]-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 5, substitucí hydrochloridem β,β -diethylbenzen-ethanaminu (stupeň 1) za hydrochlorid β,β -dimethyl-fenethylaminu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (52 %); ES-MS 702 (m + 1).

Stupeň 1: Hydrochlorid β,β -diethylbenzenethanaminu

Tato sloučenina se připraví diethylací fenylacetonitrilu následovanou katalytickou redukcí, jak popsal B.K. Trivedi a kol., J. Med. Chem., 1993; 36:3300-3307.

Příklad 26

(S)-N-(4-Benzyloxy-benzyl)-2-(3-benzyl-ureido)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 2, substitucí benzyl-urea-histidin-(tritylem) (stupeň 1 a 2) za Cbz-histidin-(trityl), a stupně 5, substitucí hydrochloridem β -methyl-fenethylaminu za hydrochlorid β,β -dimethylfenethylaminu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (64 %); ES-MS 659 (m + 1).

Příklad 27

(S)-N-(4-Benzyloxy-benzyl)-2-(3-benzyl-ureido)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-fenyl-butylkarbamoyl)-methyl]-propionamid

09.12.98

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 2, substitucí benzyl-urea-histidin-(tritylemem).HCl (stupně 1 a 2, příklad 6) za Cbz-histidin-(trityl), a stupně 5, substitucí hydrochloridem β -ethylbenzenethaminu (stupeň 1, příklad 16) za hydrochlorid β,β -dimethylfenethylaminu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (93 %); ES-MS 673 (m + 1).

Příklad 28

Benzylester (S)-[1-{(2-chlor-benzyl)-[(2-fenyl-propyl-karbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4 substitucí β -methylfenethylaminem za 2-pyridinethanamin.HCl a ve stupni 1, substitucí o-chlor-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (40 %); ES-MS 588 (m + 1).

Příklad 29

Benzylester (S)-[1-{(4-brom-benzyl)-[(2-fenyl-propyl-karbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4 substitucí β -methylfenethylaminem za 2-pyridinethanamin.HCl a ve stupni 1, substitucí p-brom-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (91 %); ES-MS 633 (m + 1).

Příklad 30

09.12.98

Benzylester (S) - [1 - { (3-chlor-benzyl) - [(2-fenyl-propyl-karbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4 substitucí β -methylfenethylaminem za 2-pyridinethanamin.HCl a ve stupni 1, substitucí m-chlor-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (10 %); ES-MS 588 (m + 1).

Příklad 31

Benzylester (S) - [1 - { (4-chlor-benzyl) - [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí p-chlor-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (33 %); ES-MS 602 (m + 1).

Příklad 32

Benzylester (S) - [1 - ((4-benzyloxy-benzyl) - { [2 - (2-chlor-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4, substitucí hydrochloridem o-chlor- β -methyl-fenethylaminu (stupně 1 a 2) za 2-pyridinethanamin.HCl. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (41 %); ES-MS 694 (m + 1).

Stupeň 1: 2-Methyl-3-(2-chlor-fenyl)kyanid

09.12.98

K suspenzi prášku NaNH_2 (0,6 g, 15,5 mmol) v THF (15 ml), se přidá 2-chlorfenylacetonitril (2 g, 13 mmol) v THF (10 ml). Směs se zahřívá pod zpětným chladičem 2 hodiny. Potom se přidá methyljodid (2,18 g, 15,5 mmol) v THF (10 ml) a roztok se zahřívá pod zpětným chladičem další 3 hodiny. Reakční směs se ochladí a zpracuje se H_2O . Organická vrstva se oddělí a promyje se dvakrát 5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, solankou, suší se nad Na_2SO_4 a koncentruje se; výtěžek 1,93 g (93 %).

Stupeň 2: Hydrochlorid o-chlor- β -methyl fenethylaminu

Redukce produktu ze stupně 1 se provede v přítomnosti Raney niklu ve směsi methanol/ NH_3 . Katalyzátor se odstraní a promyje methanolem. Filtrát se koncentruje a ke zbytku se přidá diethylether (100 ml). Potom se přidá po kapkách koncentrovaná HCl a vysráží se sloučenina; výtěžek 1,06 g (44 %).

Příklad 33

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl) -1-{(4-methoxy-benzyl) -
- [(2-fenyl-propylkarbamoyl) -methyl] -karbamoyl} -ethyl) -
-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4 substitucí β -methylfenethylaminem za 2-pyridinethanamin.HCl a ve stupni 1, substitucí o-methoxy-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (15 %); ES-MS 584 (m + 1).

Příklad 34

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl) -1-{[(2-fenyl-propyl-
karbamoyl) -methyl] - [4-(pyridin-4-ylmethoxy)benzyl] -
-karbamoyl} -ethyl) -karbamové kyseliny

09.12.98

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí 4-[(4-pyridyl)-methoxy]-benzaldehydem (stupeň 1) za 4-benzyloxy-benzaldehyd a stupně 5 substitucí β -methylyfenethylaminem za hydrochlorid β , β -dimethylyfenethylaminu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (67 %); ES-MS 661 (m + 1).

Stupeň 1: 4-[(4-Pyridyl)-methyloxy]-benzaldehyd

Tato sloučenina se připraví jak je uvedeno v J. Het. Chem., 1998; 25:129.

Příklad 35

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(3-methoxy-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4 substitucí β -methylyfenethylaminem za 2-pyridinethanamin.HCl a stupně 1, substitucí m-methoxy-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (14 %); ES-MS 584 (m + 1).

Příklad 36

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[4-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí 4-[(3-pyridyl)-methoxy]-benzaldehydem (stupeň 1) za 4-benzyloxy-benzaldehyd a stupně 5 substitucí β -methylyfenethylaminem za hydrochlorid β , β -dimethylyfenethylaminu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (59 %); ES-MS 661 (m + 1).

Stupeň 1: 4-[(3-Pyridyl)-methyloxy]-benzaldehyd

Tato sloučenina se připraví jak je uvedeno v J. Het. Chem., 1998; 25:129.

Příklad 37

Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{naftalen-1-ylmethyl}-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí 1-naftalenkarboxaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd a stupně 5 substitucí β -methylnfenethylaminem za hydrochlorid β , β -dimethylnfenethylaminu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (15 %); ES-MS 661 (m + 1).

Příklad 38

Benzylester (S)-{2-(1H-imidazol-4-yl)-1-[[2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-4-(trifluormethyl-benzyl)-karbamoyl}-ethyl}-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4 substitucí β -methylnfenethylaminem za 2-pyridinethanamin.HCl a stupně 1, substitucí p-trifluormethyl-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (13 %); ES-MS 622 (m + 1).

Příklad 39

Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-pyridin-3-ylmethylkarbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí 3-pyridin-aldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (84 %); ES-MS 569 (m + 1).

Příklad 40

Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-[[2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)-benzyl]-karbamoyl)-ethyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí 4-[(2-pyridyl)-methyloxy]-benzaldehydem (stupeň 1) za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (62 %); ES-MS 675 (m + 1).

Stupeň 1: 4-[(2-Pyridyl)-methyloxy]-benzaldehyd

Tato sloučenina se připraví jak je popsáno v J. Het. Chem., 1988; 25:129.

Příklad 41

(S)-2-(3-Benzyl-3-methyl-ureido)-N-(4-benzyloxy-benzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 2, substitucí N-methyl-N-benzyl-urea-histidin-(tritylem) (stupeň 1 a 2) za Cbz-histidin-(trityl). Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (79 %); ES-MS (m + 1).

Stupeň 1: Methylester N-methyl-N-benzyl-urea-histidin-tritylu)

Hydrochlorid histidin-(trityl) methylesteru (2,0 g, 4,2 mmol) se suspenduje v methylenchloridu (20 ml) a roztok

se promyje dvakrát nasyceným NaHCO_3 , solankou, suší se přes MgSO_4 a ochladí se na $0\text{ }^\circ\text{C}$. potom se přidá triethylamin (0,65 ml), 8,8 mmol) a 4-nitrofenyl chlorformiát (0,93 g, 4,7 mmol). Reakční směs se míchá při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$ pod dusíkem po dobu 1,5 hodin. Potom se přidá pomalu N-benzyl-N-methylamin (1,14 ml, 8,8 mmol) v methylenchloridu a reakční směs se míchá pomalu přes noc pod dusíkem. Rozpouštědlo se odstraní a ke zbytku se přidá ethylacetát. Organický roztok se promyje dvakrát H_2O , nasyceným NaHCO_3 , solankou a suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Chromatografií za použití směsi ethylacetátu a hexanů v poměru 1:1 se získá pěna; výtěžek 1,19 g (50 %).

Stupeň 2: N-methyl-N-benzyl-urea-histidin-(trityl)

Methylester ze stupně 1 (1,19 g, 2,1 mmol) se rozpustí ve směsi THF a methanolu (každý 10 ml). Potom se přidá 1N NaOH (6,3 ml, 6,3 mmol) a reakční směs se míchá přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Potom se přidá 1N HCl (6,3 ml) a extrahuje se ethylacetátem. Organický roztok se promyje dvakrát solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se a získá se bílá pěna; výtěžek 1,4 g.

Příklad 42

Benzyzlester (S)-[1-{benzyl-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4, substitucí hydrochloridem β,β -dimethylfenethylaminu za 2-pyridinethanamin.HCl a ve stupni 1, substitucí benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (42 %); ES-MS 568 (m + 1).

Příklad 43

Benzyzlester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(2-methyl-benzyl)-

- [(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl]-
-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4 substitucí β -methylnfenethylaminem za 2-pyridinethanamin.HCl a stupně 1, substitucí o-methyl-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (49 %); ES-MS 568 (m + 1).

Příklad 44

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methoxy-benzyl)-
-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-
-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4 substitucí hydrochloridem β,β -dimethylnfenethyl-aminu za 2-pyridinethanamin.HCl a stupně 1, substitucí p-methoxy-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (16 %); ES-MS 598 (m + 1).

Příklad 45

Benzylester (S) - [1-{4-benzyloxy-benzyl)-[(2-kyano-2-fenyl-
-ethylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-
ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 5, substitucí hydrochloridem β -kyano-fenethylaminu (stupeň 1) za hydrochlorid β,β -dimethylnfenethylaminu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (47 %); ES-MS 671 (m + 1).

Stupeň 1: Hydrochlorid β -kyano-fenethylaminu

Tato sloučenina se připraví podle U.S. patentu č. 4 760 089, 1998, uvedený zde jako odkaz.

Příklad 46

Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-pyridin-2-ylmethyl)-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, jak je uvedeno dále. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (63 %); ES-MS 569 (m + 1).

Stupeň 1: Methylester [2-pyridyl)-methylamino)]-octové kyseliny

Roztok 2-aminomethylpyridinu (5,0 g, 46,2 mmol) v acetonitrilu (100 ml) se zpracuje methylbromacetátem (4,3 ml, 46,2 mmol) a triethylaminem (6,5 ml, 46,2 mmol). Směs se míchá po dobu 1 hodiny při teplotě místnosti a potom se zahřívá pod zpětným chladičem přes noc. Roztok se zředí ethylacetátem a promyje se nasyceným NaHCO₃, vodou a solankou, suší se nad MgSO₄ a koncentruje se. Chromatografií eluováním 3% methanolem v chloroformu se získá 2,73 g (33 %) čistého produktu jako olej.

Příklad 47

Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(3-methyl-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4 substitucí β-methylfenethylaminem za 2-pyridinethanamin.HCl a stupně 1, substitucí m-methyl-benzaldehydem za 4-benzyl oxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (52 %); ES-MS 568 (m

+ 1).

Příklad 48

Benzylester (S) - [1 - { (4-dimethylamino-benzyl) - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl} - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 4 substitucí β-methylfenethylaminem za 2-pyridinethanamin.HCl a stupně 1, substitucí p-dimethylamino-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (36 %); ES-MS 597 (m + 1).

Příklad 49

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - [4 - (pyridin-4-ylmethoxy) - benzyl] - karbamoyl} - ethyl) - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí 4-[(4-pyridyl)-methyloxy]-benzaldehydem (stupeň 1) za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (93 %); ES-MS 675 (m + 1).

Stupeň 1: 4-[(4-Pyridyl)-methyloxy]-benzaldehyd

Tato sloučenina se syntetizuje jak je uvedeno v J. Het. Chem., 1988; 25:129.

Příklad 50

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - [4 - (pyridin-3-ylmethoxy) - benzyl] - karbamoyl} - ethyl) - karbamové kyseliny

09.12.98

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí 4-[(3-pyridyl)-methyloxy]-benzaldehydem (stupeň 1) za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (56 %); ES-MS 675 (m + 1).

Stupeň 1: 4-[(3-Pyridyl)-methyloxy]-benzaldehyd

Tato sloučenina se syntetizuje jak je uvedeno v J. Het. Chem., 1988; 25:129.

Příklad 51

Benzylester (S)-[1-{bifenyl-4-ylmethyl-[(2-fenyl-propyl-karbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí p-fenyl-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd a stupně 5, substitucí β -methyl-fenethylaminem za hydrochlorid β , β -dimethylfenethylaminu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (33 %); ES-MS 630 (m + 1).

Příklad 52

Benzylester (S)-[1-{bifenyl-4-ylmethyl-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí p-fenyl-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (32 %); ES-MS 644 (m + 1).

Příklad 53

Benzylester (S)-[1-((4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-chlor-fenyl)-ethylkarbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-

ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 7, stupně 1, substitucí 2-chlor-fenethylaminem za 2-[(2-fluorfenyl)-ethyl]-amin. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (89 %); ES-MS 681 (m + 1).

Příklad 54

Thiofen-3-ylmethylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[2-(2-methyl-2-fenyl)-propylkarbamoyl]-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 2, substitucí 3-thiofenmethyl-oxykarbonyl-histidin-(tritylem) (stupně 1 a 2) za Cbz-histidin-(trityl). Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (40 %); ES-MS 680 (m + 1).

Stupeň 1: 3-Thiofenmethyloxykarbonyl-histidin-(trityl) methylester

3-Thiofen methanol (0,43 ml, 4,6 mmol), triethylamin (0,64 ml, 6,4 mmol) a 4-nitrofenylchlorformiát (0,92 g, 4,6 mmol) se rozpustí v methylenchloridu (20 ml) a ochladí se na 0 °C pod dusíkem. Po jedné hodině se přidá hydrochlorid methylesteru histidin-(tritylu) (2 g, 4,2 mmol) a triethylamin (1,28 ml, 9,2 mmol) v methylenchloridu (10 ml). Reakční směs se míchá přes noc. Rozpouštědlo se odstraní ve vakuu. Přidá se voda a ethylacetát. Organická vrstva se promyje nasyceným NaHCO₃, solankou, suší se nad MgSO₄ a koncentrací se získá žlutý olej. Rychlou chromatografií (1:1 ethalacetát:hexany) se získá bílá pěna; výtěžek 1,15 g (50 %).

Stupeň 2: 3-Thiofenmethyloxykarbonyl-histidin-(trityl)

K roztoku esteru ze stupně 1 (1,15 g, 2,1 mmol) v THF (10 ml) a methanolu (10 ml) se přidá 1N NaOH (6,3 ml, 6,3 mmol) a roztok se míchá přes noc při teplotě místnosti. Roztok se koncentruje, přidá se 1N HCl (6,3 ml) a produkt se extrahuje ethylacetátem, který se potom promyje dvakrát solankou, suší se nad $MgSO_4$ a koncentrací se získá bílá pěna; výtěžek 1,12 g (99 %).

Příklad 55

Benzylester (S) - [1 - { (4-chlor-benzyl) - [1 - (2-methyl-2-fenyl) - propylkarbamoyl] - ethyl] - karbamoyl} - 2 - (3H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí hydrochloridem methylesteru alaninu za hydrochlorid methylesteru glycinu a stupně 2, substitucí 1-hydroxy-7-azabenzotriazolem (HOAt) a O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorofosfátem (HATU) za PyBOB. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (78 %); ES-MS 6+ý (m + 1).

Příklad 56

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { (4-methyl-benzyl) - [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl} - ethyl) - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí 4-methylbenzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (74 %); ES-MS 582 (m + 1).

Příklad 57

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { (2-methoxy-benzyl) -

-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-
-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 8, stupně 1, substitucí 2-methoxybenzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd a stupně 4, substitucí β,β -dimethylfenethylaminem (příklad 15, stupeň 4) za hydrochlorid 2-pyridin-ethenaminu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (11 %); ES-MS ($m + 1$).

Příklad 58

(S)-2-(3-Benzyl-3-methyl-ureido)-N-(4-chlor-benzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí 4-chlorbenzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd a stupně 2, substitucí N-methyl-N-benzyl-urea-histidin-(tritylem) (příklad 41, stupně 1 a 2) za Cbz-histidin-(trityl). Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (72 %); ES-MS 616 ($m + 1$).

Příklad 59

Benzylester (S)-2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(3-methoxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí 4-methoxy-benzaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd a stupně 4, substitucí β,β -dimethylfenethylaminem (příklad 15, stupeň 4) za hydrochlorid 2-pyridin-ethanaminu. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (5 %); ES-MS 598 ($m + 1$).

Příklad 60

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - {[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl] - [2 - (pyridin-4-ylmethoxy) - benzyl] - karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se připraví podle příkladu 15, stupně 1, substitucí 2-[(4-pyridyl)-methoxy]-benzaldehydem (stupeň 1) za 4-benzyloxy-benzaldehyd. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (61 %); ES-MS 676 (m + 1).

Stupeň 1: 2-[(4-Pyridyl)-methoxy]-benzaldehyd

Roztok salicylaldehydu (5 g, 40,9 mmol) v DMSO (75 ml) se zpracuje drceným hydroxidem draselným (5,4 g, 81,8 mmol) a nechá se míchat při teplotě místnosti 1 hodinu. Roztok se pak zpracuje hydrochloridem 4-pikolylochloridu (6,8 g, 40,9 mmol) a tmavá směs se nechá míchat přes noc. Směs se vlije do vody a extrahuje se dvakrát ethylacetátem. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí 5% NaOH, třikrát vodou a potom solankou. Sušením nad $MgSO_4$ a odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku se získá surový produkt. Tento produkt se převede do ethylacetátu a zpracuje se aktivním uhlím, filtruje se a rozpouštědlo se odstraní za sníženého tlaku a získá se 5,42 g (62,1 %) produktu jako olej; MS-CI 214 (m + 1).

Příklad 61

Benzylester [1-{cyklohexylmethyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)ethyl]-karbamové kyseliny

Sloučenina uvedená v názvu se získá podle příkladu 8, stupně 1, substitucí cyklohexankarboxaldehydem za 4-benzyloxy-benzaldehyd a stupně 4, substitucí β-methyl-fenethyl-aminem za 2-pyridinethanamin HCl. Sloučenina uvedená v názvu se získá jako bílá pěna (16 %);

MS-ES 559 (m + H).

Příklad 62

Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{isobutyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny

Stupeň 1: N α -Boc-N-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-glycinamid

K roztoku Boc-glycinu (2,1 g, 12 mmol) v methylenchloridu (100 ml) se přidá β -methyl-fenethylamin (1,91 ml, 13,2 mmol), 1-hydroxybenzotriazol (Hobt) (1,78 g, 13,2 mmol), dicyklohexylkarbodiimid (DCC) (0,5 M DCC v methylenchloridu; 26 ml, 13,2 mmol) a diisopropylethylaminu (4,17 ml, 24 mmol). Reakční roztok se filtruje. Filtrát se promyje třikrát solankou. Organický roztok se suší nad MgSO₄ a koncentruje. Mžikovou chromatografií (5% methanol v chloroformu) se získá 3,5 g (100 %) sloučeniny uvedené v názvu jako bílá pevná látka; CI-MS 293 (m + 1).

Stupeň 2: Trifluoroctová sůl N-[2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-glycinamidu

K roztoku sloučeniny ze stupně 1 shora (3,5 g, 12 mmol) v methylenchloridu (35 ml) se přidá kyselina trifluoroctová (15 ml). Roztok se míchá 2 hodiny a potom se koncentruje. Zbytek se rozpustí v methylenchloridu a znovu se koncentruje a získá se sloučenina uvedená v názvu jako olej. Tento olej se použije v další reakci bez charakterizace.

Stupeň 3: Hydrochlorid N-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-N α -(4-benzyloxy-benzyl)-glycinamidu

K suspenzi sloučeniny ze stupně 2 shora (1,16 g, 6 mmol), se přidá isobutyraldehyd (0,274 ml, 3 mmol) a octan sodný (0,59 g, 7,25 mmol) v methylenchloridu (25 ml). Roztok se ochladí na 0 °C a přidá se triacetoxyborohydrid sodný

(1,92 g, 9,1 mmol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Reakční směs se potom zpracuje nasyceným vodným roztokem NaHCO_3 a vrstvy se oddělí. Vodná vrstva se extrahuje methylenchloridem (2 x 20 ml). Organické vrstvy se spojí a třikrát se promyjí solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentrují se.

Produkt se čistí rychlou chromatografií (5% methanol v chloroformu) a získá se 0,22 g (15 %) sloučeniny uvedené v názvu; CI-MS 249 ($m + 1$).

Stupeň 4: Benzylester (2-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-1-{isobutyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny

K roztoku (S)-(2-benzyloxykarbonylamino-3-(1-trityl)-1H-imidazol-4-yl)-propionové kyseliny (Cbz-histidin-(trityl)) (Hudsspeth J.P.; Kaltenbronn J.S.; Repine J.T.; Roark W.H.; Stier M.A. Renin Inhibitors III. U.S. patent č. 4 735 933; 1988), (0,532 g, 1,0 mmol) v methylenchloridu (50 ml) se přidá O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N'-tetramethylamonium hexafluorofosfát (HATU) (0,67 g, 1,7 mmol), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) (0,24 g, 1,7 mmol) a diisopropylethylamin (1,08 ml, 6,2 mmol). Směs se potom zpracuje aminem (0,22 g, 0,88 mmol) ze stupně 3 shora a míchá se přes noc. Reakční roztok se koncentruje a zbytek se rozpustí v ethylacetátu (25 ml). Organický roztok se promyje třikrát 5% kyselinou citronovou, 5% NaHCO_3 a solankou, suší se nad MgSO_4 a koncentruje se. Produkt se použije bez dalšího čištění v příštím stupni.

Stupeň 5: Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{isobutyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny

K roztoku tritylové sloučeniny (0,64 g, 0,86 mmol) ze stupně 4 shora v methylenchloridu (25 ml) se přidá TFA (25 ml). Roztok se míchá 3 hodiny a potom se koncentruje. Zbytek se rozdělí a vodná vrstva se extrahuje ethylacetátem (2 x 20

ml). Organické vrstvy se spojí, suší nad MgSO_4 a koncentrují. Čištěním vysokotlakou kapalinovou chromatografií s obrácenou fází (eluční činidla 0,1% TFA ve vodě a 0,1% TFA v acetonitrilu) se získá 0,060 g (13 %) sloučeniny uvedené v názvu; ES-MS 520 ($m + 1$).

Inhibiční účinnost PFT

Proteinová farnesyl transferázová (PFT) nebo farnesyl protein transferázová (FPT) inhibiční účinnost sloučenin podle předkládaného vynálezu ze zkoušela v HEPES pufru (pH 7,4) obsahující 5 mM fosforečnan draselný a 20 μM ZnCl_2 . Roztok také obsahoval 5 mM DTT (dithiothreitol), 5 mM MgCl_2 , a 0,1 % PEG 8000. Zkoušky se prováděly v destičkách s 96 jamkami (Wallec) a zahrnovaly roztoky různých koncentrací sloučeniny podle vynálezu ve 100% DMSO (dimethylsulfoxidu). Po přidání obou substrátů, radioznačeného farnesyl pyrofosfátu ($[1^3\text{H}]$, specifická aktivita 15-30 Ci/mmol, konečná koncentrace 134 nM) a (biotinyl)-Ahe-Thr-Lys-Cys-Val-Ile-Met ($[3\alpha\text{S}[3\alpha\text{ alfa}, 4\text{ beta}, 6\alpha\text{ alfa}]\text{hexahydro-2-oxo-1H-thieno-[3,4-d]imidazol-5-pentanová kyselina-[7-aminoheptanová kyselina]-Thr-Lys-Cys-Val-Ile-Met}$) (Ahe je 7-aminoheptanová kyselina, Thr je threonin, Lys je lysin, Cys je cystein, Val je valin, Ile je isoleucin a Met je methionin) (konečná koncentrace 0,2 μM), začla enzymatická reakce přidáním SF9 afinitně vyčištěné krysí farnesyl protein transferázy ras. Po inkubaci při 30 °C po dobu 30 minut se reakce zakončila zředěním reakce 2,5 násobkem pufru obsahujícího 1,5 M octan hořečnatý, 0,2 M H_3PO_4 , 0,5% BSA (hovězí serum albumin) a strepavidinové perly (Amersham) při koncentraci 1,3 mg/ml. Potom se nechá destička v klidu po dobu 30 minut při teplotě místnosti, stanoví se radioaktivita na mikroBeta sčítači (Model 1450, Wallec). Zkouška se také provede s 5 mM fosforečnanem draselným.

Gelová posunová zkouška

24 hodin po naočkování 2×10^6 ras-transformovaných buněk na zkušební podmínku se přidá farnelysační inhibitor při různých koncentracích. Následuje 18-hodinová inkubační perioda, buňky se rozloží ve fosfátem pufrovaném fyziologickém roztoku obsahujícím 1% Triton X-100, 0,5% deoxycholát sodný a 0,1% SDS (dodecylsulfát sodný), pH 7,4 v přítomnosti několika inhibitorů proteázy (PMSF (fenylmethylsulfonylchlorid), antipain, leupeptin, pepstatin A, a aprotinin, všechny v 1 $\mu\text{g/ml}$). Protein ras se imunologicky sráží ze supernatantů přidáním 3 μg v-H-ras Ab-2 (Y13-259 od Oncogene Science). Po imunologickém srážení přes noc se přidá 30 μl 50% kaše protein G-Sepharose (Pharmacia) a následuje 45 minutová inkubace. Pelety se znovu suspendují v 2X tris-glycinovém pufru (Novex) obsahující 5% β -merkaptoethanol a potom se denaturují 5 minutovým varem předcházejícím elektroforézu na 14% tris-glycinových SDS gelech. Za použití Westernovy transformační techniky se proteiny převedou do nitrocelulózových membrán a následuje blokování v blokovacím pufru. Po inkubaci přes noc primární protilátkou (pan-ras Ab-2 z Oncogene Science), použije se sekundární protilátka, což je antimýší HRP (peroxidáza křenu selského) konjugát (Amersham) pro stanovení proteinu ras. Skvrny se rozvinou za použití techniky ECL (zvýšené chemiluminescence) (Amersham).

Klonogenní zkouška (6 jamkových destiček)

1. Příprav 1,5% Bacto Agar v Milli-Q vodě a v autoklávu.
2. Příprav 500 ml 2X DMEM-HG bez fenolové červeně následnou kombinací:

- 1 láhve DMEM prášku (Sigma D-5030)
- 4,5 g glukózy
- 3,7 g hydrogenuhličitanu sodného
- 0,11 g pyruvátu sodného
- 20 ml 200 mM L-glutaminu (sigma G-7513)

1 ml pen-strep (GibcoBRL č. 15140-023)

Uprav pH na 7,1 pomocí HCl; sterilizuj filtrací.

-
1. Připrav provozní vodní lázeň (kádinka s vodou s teploměrem na horké plotně) v digestoři. Udržuj teplotu vody mezi 37 °C až 43 °C.
 2. Autokláv 1,5% Bacto Agar při vyšší teplotě, dokud se náplň neroztaví. Potom nech před dalším použitím zchladnout. (Můžete bránit opětovnému ztuhnutí položením láhve na horkou plotnu).

<u>Vrstva u dna (0,6% agar)</u>	<u>Vrchní vrstva (0,3% agar)</u>
20 % telecí serum	20 % telecí serum
40 % 2X DMEM	50 % 2X DMEM
40 % Bacto Agar (1,5%)	20 % Bacto Agar (1,5%)
	10 % sterilní H ₂ O x μ L
	buněčná suspenze (
	5000 buněk/jamku) (H61
	buňky: buňky 3T3H-ras
	transformované NIH)

V závislosti na objemu každé potřebné vrstvy, použijí se buď 50 ml konické zkumavky nebo 200 ml zkumavky, které se mohou vznášet ve vodní lázni.

4. Přidej 1 ml spodní vrstvy agarového media do každé jamky; přidej 1 ml horkého agarového media do jamky; potom použitím špičky pipety roztríkej agarové medium okolo, aby se kompletně pokrylo dno. Opakuj to s další jamkou. Nepřidávej poslední ml v pipetě do jamky, tvoří se bubliny.
5. Nechej destičky stát při teplotě místnosti po dobu 5 minut, dokud vrstva u dna neztuhne.
6. Označ sterilní zkumavky Falcon 2054 (12 x 75 mm) a přidej do nich příslušný objem roztoků léčiva.
7. Přidej alikvotní 4 μ l DMSO roztoku léčiva na 1 ml agarového media do příslušných zkumavek; potom přidej

do každé zkumavky agarové medium s buňkami. Vždy přidej o 1 ml více než je aktuální potřeba. Smíchej a opatrně přenes do pipety; potom přidej 1 ml do středu každé jamky. Vrchní vrstva je méně viskózní a proto se bude obvykle rozprostírat přes spodní vrstvu. Je-li to nezbytné, jemnou rotací plochy destičky se rozprostře vrchní vrstva přes spodní vrstvu.

8. Nechej destičky stát po dobu 5 nebo 10 minut při teplotě místnosti ztuhnout a potom je vlož do inkubátoru s 5% CO₂ a 37 °C.
9. 13. den přidej 0,5 ml INT (tetrazolium 1 mg/ml v Milli-Q H₂O, filtr sterilizován) a dej destičky opět do inkubátoru.
10. Spočítej kolonie.

Data uvedená v tabulce dále ukazují inhibiční účinnost farnesyl protenové transferázy a účinnost v gelovém posuvu a klonogenní zkoušce proti proteinu ras sloučeniny podle vynálezu.

09.12.98

Příklad č.	IC ₅₀ (μM) Hepes	IC ₅₀ (μM) 5 mM K ₃ PO ₄ -2	Gelová posuvná zk. (μM) MED*	Klonogenní zkouška IC ₅₀ (μM)
1	7,7	0,26	1	2,7 (14,3)
2	2,84 (2,1)	0,024 (0,062)	0,1	9,2 (4,33)
3	3,1 (2,8)	0,97 (0,61)	0,25	>1
4	5,8 (0,15)	0,0076 (0,005)	0,05	>1 (0,31)
5	1,73 (1,6)	0,038	0,2 (0,05)	0,71 (2,5)
6	0,2 (0,5)	0,0022 (0,017)	0,2	>1
7	9,8	0,36	0,1	>1
8	7,8	0,30	0,2	>1
9	4,5	0,36	0,2	>1
10	0,58	0,018	0,01-0,05	0,71
11	2,5	0,082	0,2	>1
12	1,1	0,062	0,2	>1
13	1,4	0,022	0,2	>1
14	1,6	0,066	0,05	>1
15	0,12	0,007	0,01-0,05	0,19
16	0,29	0,007	0,01-0,05	0,40
17	2,8	0,086	0,2	>1
18	2,8	0,061	0,2	>1
19	1,26	0,015	0,05	0,66
20	1,5	0,017	0,05	0,46
21	0,16	0,008	0,05	0,30
22	1,2	0,016	0,2	>1
23	1,6	0,022	0,2	>1
24	0,20	0,014	0,2	0,82
25	0,93	0,032	0,2	0,89
26	0,15	0,009	0,2	>1
27	0,12	0,014	0,2	>1
28	2,6	0,043	0,2	0,6
29			0,1	>1
30	0,78	0,016	0,1	>1
31	0,52	0,014	0,1	>1
32	0,32	0,007	0,05	0,36
33	0,50	0,009	0,05	0,36
34	0,097	0,002	0,05	0,14
35	2,1	0,009	0,2	>1
36	0,45	0,007	≥0,05	0,32
37	0,92	0,026	≥0,2	
38	1,6	0,013	0,2	0,22

Příklad č.	IC ₅₀ (μM) Hepes	IC ₅₀ (μM) 5 mM K ₃ PO ₄ -2	Gelová posuvná zk. (μM) MED*	Klonogenní zkouška IC ₅₀ (μM)
39	9,5	0,10	>0,2	>1
40	0,12	0,001	0,01	0,19
41	0,009	0,004	0,05	0,04
42	0,60	0,005	0,05	0,51
43	3,9	0,038	0,2	>1
44	0,30	0,002	0,02	0,36
45	0,35	0,0024	0,05	0,14
46	1,98	0,034	1	
47	0,62	0,035	0,05	0,73
48	0,5	0,0029	0,05	
49	0,060	0,009	0,05	0,1
50	0,089	0,0010	0,05	0,27
51	0,88	0,004	≥0,05	0,25
52	0,48	0,004	0,05	0,52
53	10,6	0,12	0,2	12,4
54	0,20	0,0012	0,2	
55	0,86	0,014	0,05	
56	0,32	0,012	0,05	
57	0,38	0,0052		
58	0,029	0,005	0,05	
59	0,52	0,004	0,05	
60	0,14	0,016	0,05	
61	0,66	0,018	0,01	
62	2,6	0,029		

Čísla v závorkách indikují průměry získané dalším testem
MED je minimální účinná dávka k pozorování inhibice
farnesylace ras

In vivo zkouška

Sloučenina popsaná v příkladu 15 byla zkoušena na
svoji schopnost inhibovat růst H61 rakovinových buněk u
holých myší. H61 jsou fibroblasty převedené do maligního
stavu transfekcí aktivovanou mutanční formou h-ras. Deset až

09.12.98

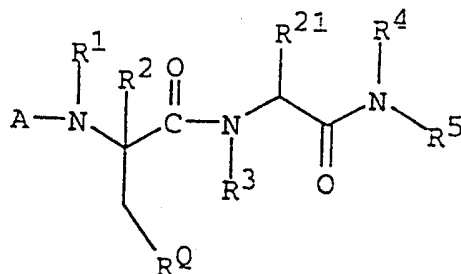
30 mg fragmentů H61 nádorů bylo inokulováno SC (subkutánně) v axiální oblasti samicím myši trokarovou jehlou v den 0 pokusu. Myši byly náhodně rozděleny do léčebných skupin a byla jim subkutánně podána injekce sloučeniny popsané v příkladu 15 suspendovaná v 10% kremofor/10 % ethanol/80 % voda, dvakrát denně 3 až 17 den pokusu. Dvanáctý den pokusu kontrolní střední hmotnost nádoru byla 1958 mg jak bylo zjištěno kaliperním měřením. Střední hmotnost nádoru u zvířat léčených sloučeninou podle vynálezu popsanou v příkladu 15 při 125 mg/kg/injekce byla 106 mg, indikována 95% inhibice růstu nádoru. Léčebný režim indukoval, že ke zpoždění růstu nádorů a k podstatné inhibici růstu nádorů dochází při úrovni dávek 125 a 78 mg/kg/injekci. Tyto dávky byly velmi dobře snášeny při minimální nebo žádné toxicitě.

09.12.98

PV376Y-98

46001

P A T E N T O V É N Á R O K Y



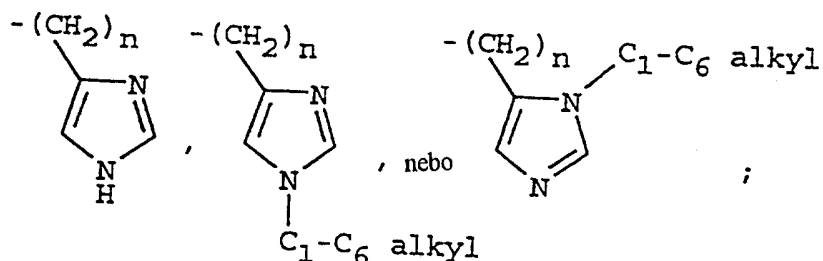
I

1. Sloučenina obecného vzorce I

kde

R^{21} znamená vodík nebo C_1-C_6 alkyl;

R^Q znamená



n je 0 nebo 1

A je $-COR^a$, $-CO_2R^{a'}$, $-CONHR^{a'}$, $-CSR^a$, $-C(S)OR^{a'}$, $-C(S)NHR^{a'}$,

$-SO_2R^a$, $-CONR^aR^{a''}$, $-CSR^a$ nebo $-C(=S)NR^aR^{a''}$;

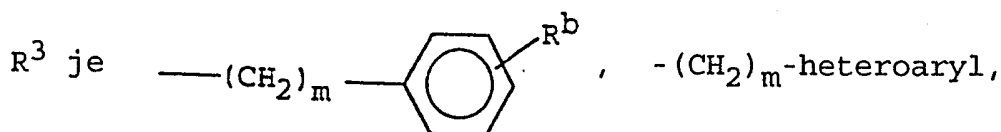
R^a , $R^{a'}$ a $R^{a''}$ jsou nezávisle C_1-C_6 alkyl,

$-(CH_2)_m$ -cykloalkyl, $-(CH_2)_m$ -aryl, nebo

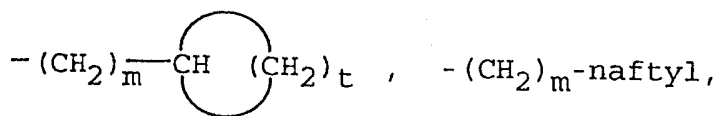
$-(CH_2)_m$ -heteroaryl;

každé m je nezávisle 0 až 3;

R^1 , R^2 , a R^4 jsou nezávisle vodík nebo C_1-C_6 alkyl;



09.12.98



$-(\text{CH}_2)_m$ -(heteroaryl substituovaný R^b) nebo $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl;
 t je 2 až 6;

R^b je -O-fenyl, -O-benzyl, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, vodík,
 -O- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $-\text{NH}_2$, $-\text{NHR}^a$, $\text{NR}^a\text{R}^{a'}$,

$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CC}_1\text{-C}_6\text{alkyl}$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-aryl}$, $-\text{OH}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{NO}_2$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COH}$,

$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COC}_1\text{-C}_6\text{ alkyl}$, $-\text{CN}$, OPO_3H_2 , $-\text{CH}_2\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CO aryl}$, $-\text{N}_3$,
 $-\text{CF}_2\text{CF}_3$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^{a'}$, $-\text{CHO}$, $-\text{OCOCH}_3$,

$-\text{O}(\text{CH}_2)_m\text{-heteroaryl}$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNR}^a\text{R}^{a'}$, $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-R}^a$,

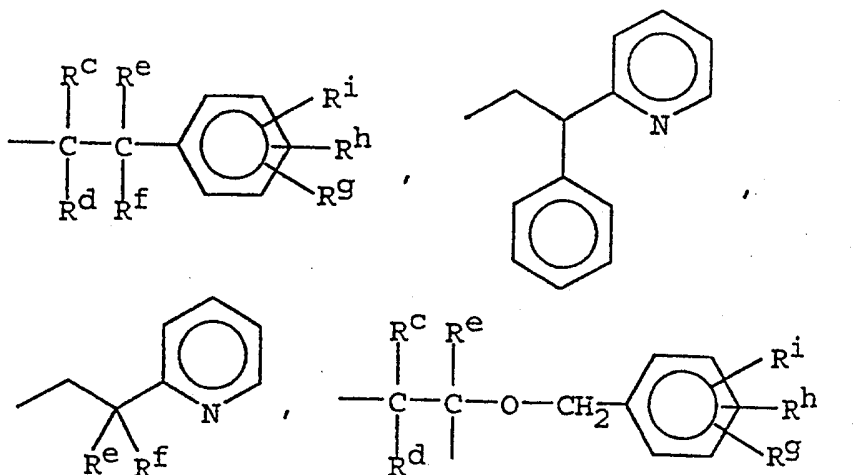
$-\text{O}-(\text{CH}_2)_y\text{NR}^a\text{R}^{a'}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-cykloalkyl}$,

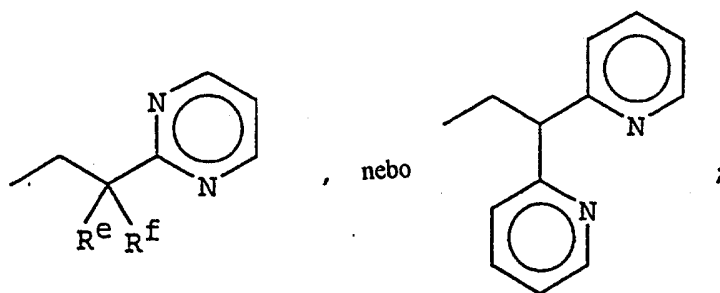
$-(\text{CH}_2)_m\text{-cykloalkyl}$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m\text{-aryl}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-aryl}$ nebo

$-(\text{CH}_2)_m\text{-heteroaryl}$;

y je 2 nebo 3;

R^5 je

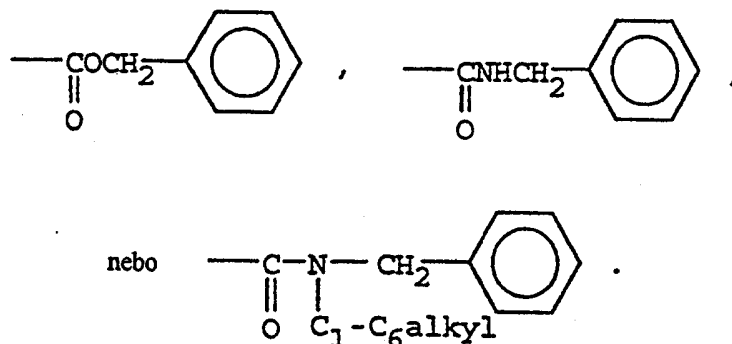




R^i , R^g a R^h jsou nezávisle vodík, halogen, $-OC_1-C_6$ alkyl, C_1-C_6 alkyl, $-CN$, $-OPO_3H_2$, $-NH-C(=O)-R^a$, $-CH_2PO_3H_2$, $-O$ -fenyl, $-O$ -benzyl, $-NH_2$, $-NHR^a$, $-NR^aR^{a'}$, $-O-(CH_2)_yNR^aR^{a'}$, $-C(=O)-C_1-C_6$ alkyl, $-C(=O)$ -aryl, OH , CF_3 , $-NO_2$, $-COOH$, $-C(=O)OC_1-C_6$ alkyl, $-C(=O)$ aryl, $-N_3$, $-CF_2CF_3$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^{a'}$, $-CHO$ nebo $OCOCH_3$ a R^c , R^d , R^e a R^f jsou nezávisle C_1-C_6 alkyl, $-(CH_2)_m$ -fenyl, vodík, $-(CH_2)_m-OH$, $-(CH_2)_mNH_2$, $-(CH_2)_m$ -cykloalkyl nebo $-CN$ a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy a prekursorů léčiv.

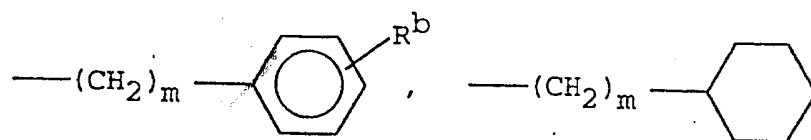
2. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I
 R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^4 je vodík, R^{21} je vodík
 nebo CH_3 ; a

A je



3. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, kde

R^3 je

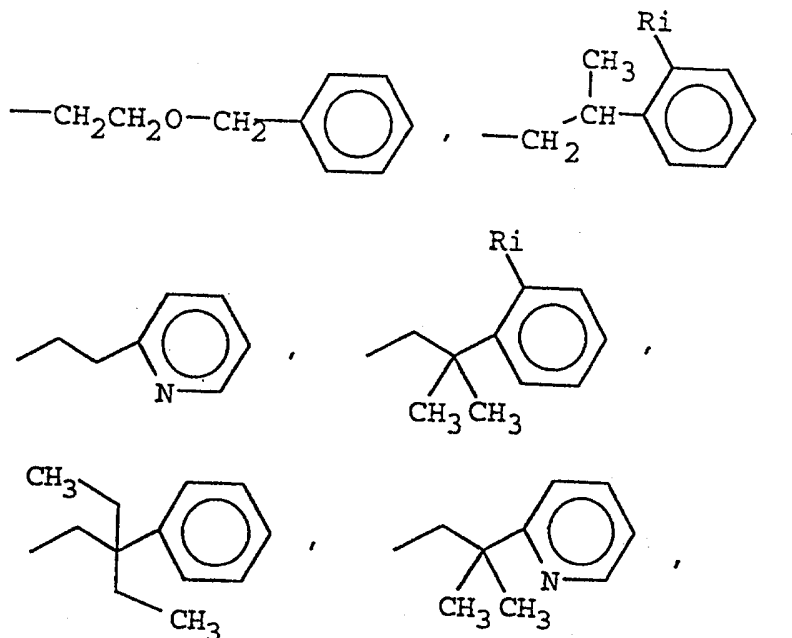


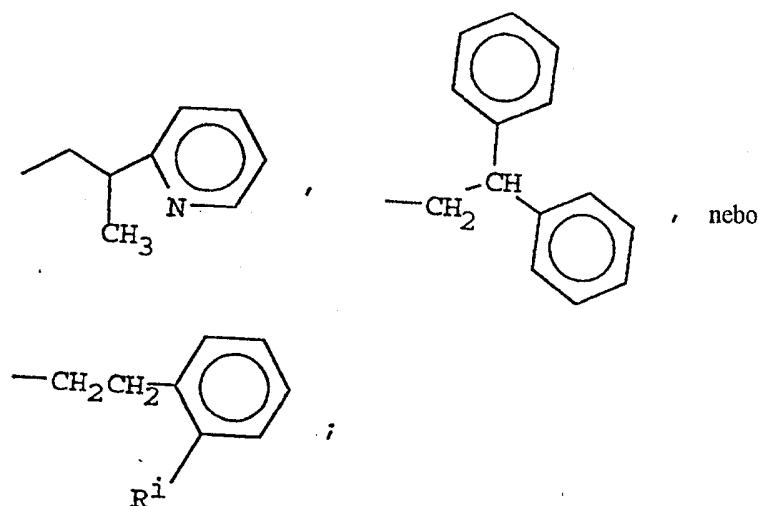
nebo $-CH_2-CH(CH_3)_2$.

R^1 je vodík, R^2 je vodík, R^4 je vodík a R^{21} je vodík nebo CH_3 .

4. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, kde

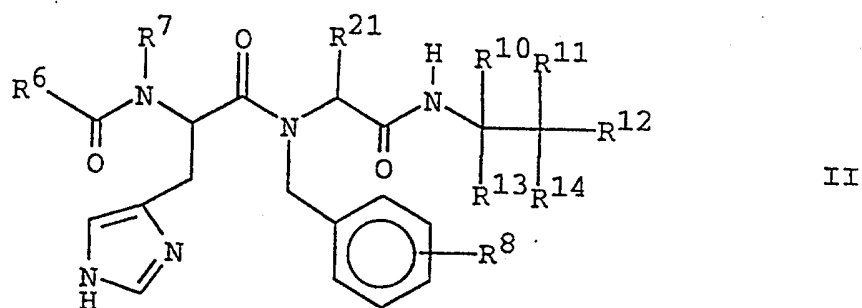
R^5 je





kde R^i je vodík, Cl, Br, F nebo NH_2 .

5. Sloučenina obecného vzorce II

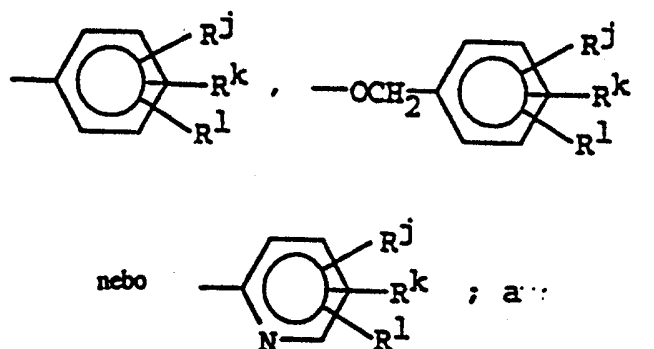


kde

$\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl
 R^6 je -O-benzyl, -NH-benzyl nebo -N-benzyl;
 R^{21} je vodík nebo methyl;
 R^7 je vodík nebo methyl;
 R_8 je vodík, halogen, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, -O-benzyl, -OC $_1\text{-C}_6$ alkyl,
 -CF $_3$, -OH, -O-(CH $_2$) $_m$ -pyridyl nebo fenyl;
 R^{10} , R^{11} , R^{13} a R^{14} jsou nezávisle vodík, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl nebo
 -(CH $_2$) $_m$ -fenyl;
 každé m je nezávisle 0 až 3;

R^{12} je

R^{12} je :

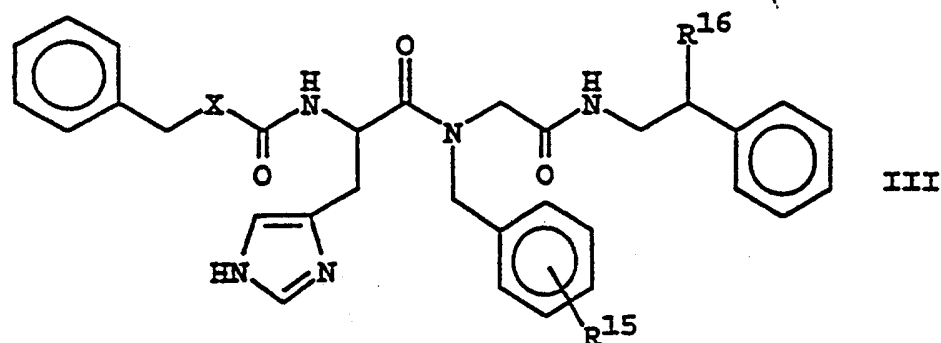


R^j , R^k a R^l jsou nezávisle vodík, halogen, $-OC_1-C_6$ alkyl, $-C_1-C_6$ alkyl, $-NHR^a$ nebo NH_2 a jejich farmaceuticky použitelné soli, estery, amidy, prekursorů léčiv.

6. Sloučenina podle nároku 5, obecného vzorce II, kde R^{11} a R^{14} znamenají methyl.

7. Sloučenina podle nároku 5, obecného vzorce II, R^8 je methyl nebo methoxy.

8. Sloučenina obecného vzorec III



kde X je NH, O nebo $-N(CH_3)$;

R^{15} je $-O$ -benzyl, $-CF_3$, vodík, halogen, $-OC_1-C_6$ alkyl, fenyl, $-O-(CH_2)_m$ -pyridyl nebo $-C_1-C_6$ alkyl;

m je 0 až 3; a

R^{16} je fenyl, vodík, nebo C_1-C_6 alkyl a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy a prekursorů léčiv.

-ethyl]-karbamové kyseliny;

(S)-N-(4-Benzoyloxy-benzyl)-2-(3-benzyl-ureido)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid;

20. Způsob podle nároku 16, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rakovinou je rakovina plic, rakovina tlustého střeva, rakovina prsu, rakovina štítné žlázy nebo rakovina močovinového měchýře.

21. Sloučenina, kterou je

Benzylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny.

22. Sloučeniny, kterými jsou

Benzylester (S)-[1-{bifenyl-4-ylmethyl-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-[1-{bifenyl-4-ylmethyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(S)-(1-methyl-2-fenyl)-ethylkarbamoyl]-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(R)-(1-methyl-2-fenyl)-ethylkarbamoyl]-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-fenyl-butylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methyl-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methoxy-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-

-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-((4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-chlorfenyl)-2-fenyl-ethylkarbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-ethyl-2-fenylbutylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(2-chlor-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-((4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-chlor-fenyl)-propylkarbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(2-methoxy-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-benzyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[4-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - {2-(1H-imidazol-4-yl)-1-[[2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[4-(trifluormethyl-benzyl)-karbamoyl]-ethyl)-karbamové kyseliny;

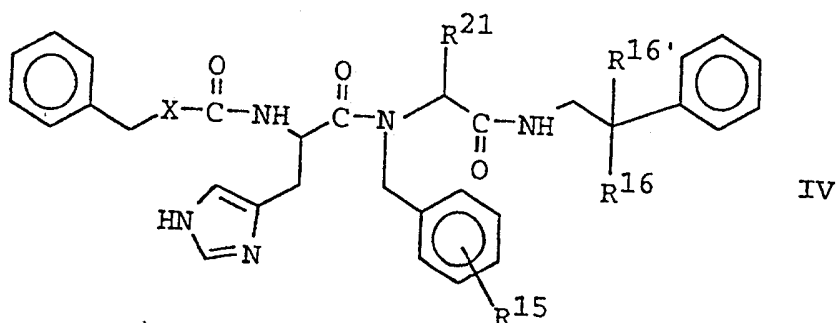
Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[4-(pyridin-2-ylmethoxy)-benzyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{benzyl-[(2-methyl-2-fenyl-propyl-karbamoyl)methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methoxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-kyano-2-fenyl-ethylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-

9. Sloučenina obecného vzorce IV



kde

X je NH, O, nebo N(CH₃);

R¹⁵ je -O-benzyl, -CF₃, vodík, halogen, C₁-C₆ alkyl, -O-C₁-C₆ alkyl, fenyl nebo -O-(CH₂)_m-pyridyl;

R¹⁶ a R^{16'} jsou C₁-C₆ alkyl;

m je 0 až 3; a

R²¹ je vodík nebo methyl, a jejich farmaceuticky přijatelné soli, estery, amidy a prekursorů léčiv.

10. Farmaceuticky přijatelný prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1.

11. Farmaceuticky přijatelný prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 5.

12. Farmaceuticky přijatelný prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 6.

13. Způsob léčení nebo prevence restenózy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má restenózu nebo je ohrožen restenózou, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1.

14. Způsob léčení nebo prevence restenózy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má restenózu nebo je ohrožen

restenózou, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 5.

15. Způsob léčení nebo prevence restenózy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má restenózu nebo je ohrožen restenózou, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 6.

16. Způsob léčení rakoviny, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má rakovinu, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1.

17. Způsob léčení rakoviny, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má rakovinu, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 5.

18. Způsob léčení rakoviny, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má rakovinu, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 6.

19. Sloučeniny, kterými jsou

Benzylester (S) - [1-[(4-benzyloxy-benzyl)-(fenethyl-karbamoylmethyl)-karbamoyl]-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-[[2-benzyloxy-ethylkarbamoyl]-methyl]-[4-chlorbenzyl]-karbamoyl]-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-[(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl]-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-[(4-benzyloxy-benzyl)-[(2,2-difenyl-ethylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl]-2-(1H-imidazol-4-yl)-

-yl)-ethyl] karbamové kyseliny;

(S)-2-(3-Benzyl-3-methyl-ureido)-N-(4-benzyloxy-benzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-methyl-2-fenyl-propyl-karbamoyl)-methyl]-propionamid;

Benzylester (S)-[1-[[2-(2-amino-fenyl)-propyl-karbamoyl]-methyl]-(4-benzyloxy-benzyl)-karbamoyl]-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-[[2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[4-(pyridin-4-ylmethoxy)-benzyl]-karbamoyl)-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-(2-(1H-imidazol-4-yl)-1-[[2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[4-(pyridin-3-ylmethoxy)-benzyl]-karbamoyl)-ethyl)-karbamové kyseliny; a

Benzylester (S)-[1-{cyklohexylmethyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny.

23. Sloučeniny, kterými jsou

Benzylester (S)-[1-((4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-fluor-fenyl)-ethylkarbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-pyridin-2-yl-ethylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-[1-((4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-brom-fenyl)-ethylkarbamoyl]-methyl}-karbamoyl)-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-fenyl-2-pyridin-2-yl-ethylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-[1-{(4-chlor-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

(S)-N-(4-Benzylloxy-benzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-2-(3-fenyl-propionylamino)-N-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid;

09.12.98

Benzylester (S) - [1 - { (4-fluor-benzyl) - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1 - { (4-fluor-benzyl) - [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1 - { benzyl - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny;

(S) - N - (4-Benzylloxy-benzyl) - 2 - (3-benzyl-ureido) - 3 - (1H-imidazol-4-yl) - N - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - propionamid;

(S) - N - (4-Benzylloxy-benzyl) - 2 - (3-benzyl-ureido) - 3 - (1H-imidazol-4-yl) - N - [(2-fenyl-butylkarbamoyl) - methyl] - propionamid;

Benzylester (S) - [1 - { (4-brom-benzyl) - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1 - { (3-chlor-benzyl) - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1 - { (4-chlor-benzyl) - [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - 2 - (1H-imidazol-4-yl) - ethyl] - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { (3-methoxy-benzyl) - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - ethyl) - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { naftalen-1-ylmethyl - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - ethyl) - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { [(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - pyridin-3-ylmethyl - karbamoyl } - ethyl) - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2 - (1H-imidazol-4-yl) - 1 - { (2-methyl-benzyl) - [(2-fenyl-propylkarbamoyl) - methyl] - karbamoyl } - ethyl) - karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl]-methyl]-pyridin-2-yl)methyl-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[3-methyl-benzyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl]-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(dimethylamino-benzyl)-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-hydroxy-2-fenyl-ethyl-karbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-{[2-(2-chlor-fenyl)-ethyl-karbamoyl]-methyl}-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Thiofen-3-ylmethylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-chlor-benzyl)-[1-(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-ethyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(4-methyl-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(2-methoxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

(S) - 2-(3-Benzyl-3-methyl-ureido)-N-(4-chlor-benzyl)-3-(1H-imidazol-4-yl)-N-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{(3-methoxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-[2-pyridin-4-ylmethoxy]-benzyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny; a

Benzylester (S) - (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{isobutyl-[(2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny.

24. Sloučeniny, kterými jsou

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-fenyl-pentylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{[2-(4-benzyloxy-fenyl)-ethyl]-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - (2-(3H-imidazol-4-yl)-1-{[2-(4-methoxy-fenyl)-ethyl]-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{[2-(2-amino-fenyl)-ethyl-karbamoyl]-methyl}-(4-benzyloxy-benzyl)-karbamoyl]-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-methyl-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(1-methyl-1H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Furan-2-ylmethyl ester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Thiofen-2-ylmethyl ester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Pyridin-3-ylmethyl ester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

1H-Imidazol-4-ylmethyl ester (S) - [1-{(4-benzyloxy-benzyl)-

-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

(S)-2-(3-Benzyl-ureido)-N-(4-chlor-benzyl)-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid;

4-Methoxy-benzyl ester (S)-[1-{(4-benzyloxy-benzyl)-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

(S)-2-(3-Benzyl-thioureido)-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-(4-methyl-benzyl)-N-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid;

(S)-2-Acetylamino-N-(4-benzyloxy-benzyl)-3-(3H-imidazol-4-yl)-N-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-propionamid;

Benzylester (S)-(2-(3H-imidazol-4-yl)-1-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-pyridin-4-ylmethyl)-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-{2-(3H-imidazol-4-yl)-1-[(4-jod-benzyl)-(fenethylkarbamoyl-methyl)-karbamoyl]-ethyl)-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-[1-{(4-amino-benzyl)-2-[(2-methyl-2-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzyl ester (S)-[1-{(4-ethoxy-benzyl)-2-[(2-methyl-2-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny;

Benzylester (S)-[1-{[4-(2-dimethylamino-ethoxy)-benzyl]-2-[(2-methyl-2-fenyl-propylkarbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-2-(3H-imidazol-4-yl)-ethyl]-karbamové kyseliny; a

Benzylester (2-(1H-imidazol-4-yl)-1-{isobutyl-[(2-methyl-2-fenyl-propyl karbamoyl)-methyl]-karbamoyl}-ethyl)-karbamové kyseliny.

25. Způsob léčení virální infekce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má virální infekci, terapeuticky účinného množství sloučeniny

09.12.98

podle nároku 1.

26. Způsob léčení virální infekce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má virální infekci, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 5.

27. Způsob léčení virální infekce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má virální infekci, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 6.

28. Způsob léčení psoriázy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má psoriázu, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1.

29. Způsob léčení psoriázy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má psoriázu, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 5.

30. Způsob léčení psoriázy, v y z n a č u j í c í s e t í m, že tento způsob zahrnuje podání pacientovi, který má psoriázu, terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 6.