

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

**2001 -4491**

(19)  
ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.06.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **16.06.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/139673**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17.07.2002**  
(Věstník č. 7/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/16510**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO00/76515**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 K 31/47**

**A 61 K 31/495**

**A 61 K 31/38**

**A 61 K 31/17**

**A 61 P 43/00**

(71) Přihlašovatel:

**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION,**  
**Philadelphia, PA, US;**

(72) Původce:

**Widdowson Katherine L., King of Prussia, PA, US;**  
**Benson Gregory Martin, Harlow, GB;**

(74) Zástupce:

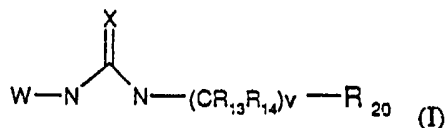
**Zelený Pavel JUDr., Háfkova 2, Praha 2, 12000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Antagonisté IL-8 receptoru**

(57) Anotace:

Jsou popsány nové fenyльмоčovinové sloučeniny obecného vzorce (I) a farmaceutické prostředky obsahující tyto sloučeniny pro léčení chorob zprostředkovaných chemokininem, kterým je například IL-8.



## Antagonisté IL-8 receptoru

### Oblast techniky

Předmětný vynález se týká nové skupiny fenylmočovinových sloučenin, způsobu jejich výroby, a použití těchto sloučenin při léčbě nemocí zprostředkovaných IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 a ENA-78.

### Dosavadní stav techniky

Interleukinin-8 (ve zkratce IL-8) se označuje mnoha různými názvy, jako je neutrofilní atraktant/aktivační protein-1 (ve zkratce NAP-1), monocytem derivovaný neutrofilní chemotaktický faktor (MDNCF), neutrofilní aktivační faktor (NAF) a chemotaktický faktor lymfocytu T-buňky. Interleukinin-8 je chemoatraktant pro neutrofily, bazofily a podskupinu T-buněk. Interleukinin-8 je produkován většinou buněk vytvářejících jádro, včetně makrofágů, fibroblastů, endoteliálních a epiteliálních buněk vystavených působení TNF, IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$  nebo LPS, a samotnými neutrofily, pokud jsou tyto vystaveny působení LPS nebo chemoterapeutických faktorů, jako je FMLP. Podrobnější diskusi je možné nalézt v publikaci *J. Clin. Invest.* **1989**, 84, 1045 (M. Baggiolini a spolupracovníci), v publikaci *J. Immunol.* **1987**, 139, 3474 (J. Schroder a spolupracovníci), v publikaci *J. Immunol.* **1990**, 144, 2223 (J. Schroder a spolupracovníci), v publikaci *Science* **1989**, 243, 1467 (Strieter a spolupracovníci), v publikaci *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 10621 (Strieter a spolupracovníci) a v publikaci *J. Immunol.* **1992**, 148, 3216 (Cassatella a spolupracovníci).

19.02.02

Do skupiny chemokininu  $\alpha$  rovněž patří  $\text{GRO}\alpha$ ,  $\text{GRO}\beta$ ,  $\text{GRO}\gamma$  a  $\text{NAP-2}$ . Podobně jako  $\text{IL-8}$  i tyto chemokiny se označují různými názvy. Tak například  $\text{GRO}\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  se označují jako  $\text{MGS}\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  (z anglického výrazu Melanoma Growth Stimulating Activity [aktivita stimulující růst melanomu]), viz publikace *J. Cell Physiology* **1986**, 129, 375 (Richmond a spolupracovníci) a publikace *J. Immunol.* **1992**, 148, 451 (Chang a spolupracovníci). Všechny chemokiny z uvedené skupiny  $\alpha$ , které obsahují strukturní prvek ELR, jenž přímo předchází strukturnímu prvku CXC, se vážou k  $\text{IL-8}\beta$  receptoru.

$\text{IL-8}$ ,  $\text{GRO}\alpha$ ,  $\text{GRO}\beta$ ,  $\text{GRO}\gamma$  a  $\text{NAP-2}$  stimulují in vitro řadu funkcí. U všech těchto látek bylo prokázáno, že vykazují chemoatraktantní vlastnosti pro neutrofilu, zatímco  $\text{IL-8}$  a  $\text{GRO}\alpha$  vykazují chemotaktickou aktivitu vůči T-lymfocytům a bazofilům. Kromě toho může  $\text{IL-8}$  vyvolávat uvolňování histaminu z bazofilů, a to jak u normálních, tak u atopických jedinců, a  $\text{GRO}\alpha$  a  $\text{IL-8}$  mohou kromě toho vyvolávat uvolňování lysozomálního enzymu a respirační záchvat způsobený neutrofilu. Bylo rovněž prokázáno, že  $\text{IL-8}$  zvyšuje povrchovou expresi Mac-1 ( $\text{CD11b/CD18}$ ) na neutrofilech bez opětovné syntézy proteinu. Tento jev může přispívat ke zvýšené přilnavosti uvedených neutrofilů k vaskulárním endoteliálním buňkám. Charakteristickým znakem mnoha známých chorob je masivní infiltrace neutrofilu. Protože  $\text{IL-8}$ ,  $\text{GRO}\alpha$ ,  $\text{GRO}\beta$ ,  $\text{GRO}\gamma$  a  $\text{NAP-2}$  podporují akumulaci a aktivaci neutrofilů, jsou tyto chemokiny spojeny s širokou škálou akutních a chronických zánětlivých onemocnění, včetně lupénky a revmatické artritidy. Podrobněji viz publikace *FEBS Lett.* **1992**, 307, 97 (Baggiolini a spolupracovníci), publikace *Crit. Rev. Immunol.* **1992**, 12, 17 (Miller a spolupracovníci), publikace *Annu. Rev. Immunol.*

1991, 9, 617 (Oppenheim a spolupracovníci), publikace *J. Clin. Invest.* 1991, 87, 463 (Seitz a spolupracovníci), publikace *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992, 146, 427 (Miller a spolupracovníci), publikace *Lancet* 1993, 341, 643 (Donnelly a spolupracovníci). Kromě toho mají ELR chemokininy (tj. chemokininy, které obsahují ELR aminokyselinový strukturní prvek bezprostředně předcházející CXC strukturnímu prvku) souvislost s angiostází, viz. publikace *Science* 1992, 258, 1798 (Strieter a spolupracovníci).

IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$  a NAP-2 indukují in vitro změnu tvaru neutrofilu, chemotaxi, uvolňování granulí a respirační záchvat, a to navázáním se k receptorům ze skupiny receptorů sedm-transmembrány, vázaných G-proteinem a jejich aktivací, zejména navázáním se k IL-8 receptorům, zejména k  $\beta$ -receptoru. Podrobněji je toto téma rozebráno v publikaci *J. Biol. Chem.* 1991, 266, 14839 (Thomas a spolupracovníci) a v publikaci *Science* 1991, 253, 1278 (Holmes a spolupracovníci). Vývoj nepeptidových nízkomolekulárních antagonistů členů této skupiny receptorů byl tématem předcházejících studií. Souhrnný článek na toto téma byl uveden v publikaci R. Freidinger: *Progress in Drug Research*, Vol. 40, str. 33-98, Birkhauser Verlag, Basel, 1993. Proto IL-8 receptor představuje potenciální cíl pro vývoj nových protizánětlivých činidel.

Byly zveřejněny charakterizace dvou lidských IL-8 receptorů (se 77procentní homologií) s vysokou afinitou: IL-8R $\alpha$ , který váže s vysokou afinitou pouze IL-8, a IL-8R $\beta$ , který má vysokou afinitu k IL-8 a rovněž k GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$  a k NAP-2 (viz. publikace *Science* 1991, 253, 1278 (Holmes a spolupracovníci), publikace *Science* 1991, 253, 1280 (Murphy a

19.02.02

spolupracovníci), publikace *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 16283 (Lee a spolupracovníci), publikace *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 25402 (LaRosa a spolupracovníci) a publikace *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 7283 (Gayle a spolupracovníci)).

V této oblasti léčení stále existuje poptávka po sloučeninách, které by byly schopné se vázat k IL-8 $\alpha$  nebo  $\beta$  receptoru. Proto stavy spojené se zvýšením produkce IL-8 (který je zodpovědný za chemotaxi neutrofilu a podskupiny T-buněk do místa zánětu) by byly příznivě ovlivněny sloučeninami, které fungují jako inhibitory vazby k IL-8 receptoru.

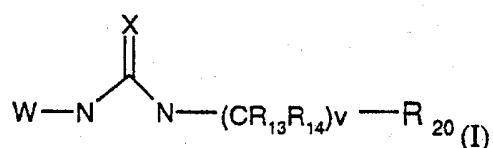
#### Podstata vynálezu

Předmětem tohoto vynálezu je způsob léčby choroby zprostředkované chemokininem, kterým je chemokinin, jenž se váže k IL-8 $\alpha$  nebo  $\beta$  receptoru, přičemž způsob podle předmětného vynálezu zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo farmaceuticky přijatelné soli této sloučeniny. Uvedeným chemokininem je zejména IL-8.

Předmětný vynález se rovněž týká způsobu inhibice vázání IL-8 k jeho receptorům u savců, kteří potřebují tento zákrok, přičemž uvedený způsob zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) uvedenému savci.

Podle předmětného vynálezu je možné vhodně použít sloučeniny obecného vzorce (I):

19.02.02



kde

X je atom kyslíku nebo atom síry;

R je skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{C}(\text{O})_2\text{H}$ , skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ , skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ , skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_b$ , skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_c$ , skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NHC}(\text{X}_2)\text{NHR}_b$  nebo tetrazolylový kruh;

X<sub>2</sub> je atom kyslíku nebo atom síry;

R<sub>1</sub> je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, halogenem substituovanou alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, azidovou skupinu, skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S}(\text{O})_t\text{R}_4$ , hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxylovou skupinu, arylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové

19.00.00

části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heteroarylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovanou alkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NR}_4\text{R}_5$ , alkenyl- $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$  skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{10}$ , skupinu  $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_8$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ , alkenyl- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$  skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, alkenyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$  skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{17}$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_5$ , nebo dvě skupiny  $\text{R}_1$  spolu vytvářejí skupinu  $\text{O}-(\text{CH}_2)_s\text{O}$  nebo pěti- až šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh, přičemž všechny uvedené skupiny obsahující arylové, heteroarylové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované; za předpokladu, že v poloze 2 fenylového kruhu není přítomen ionizovatelný atom vodíku, jehož  $\text{pK}_a$  je v rozmezí od 3 do 10;

n je celé číslo od 1 do 3;

m je celé číslo od 1 do 3;

q je 0, nebo celé číslo od 1 do 10;

19.02.00

r je 0, nebo celé číslo od 1 do 4;

s je celé číslo od 1 do 3;

t je 0, nebo celé číslo 1 nebo 2;

v je celé číslo od 1 do 4;

$R_4$  a  $R_5$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou arylovou skupinu, případně substituovanou arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou heteroarylovou skupinu, případně substituovanou heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo skupiny  $R_4$  a  $R_5$  spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pěti- až sedmičlenný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

$R_6$  a  $R_7$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo skupiny  $R_6$  a  $R_7$  spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pěti- až sedmičlenný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku, dusíku nebo síry;

19.02.02

$R_6$  a  $R_7$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovanou alkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, přičemž pouze jedna ze skupin  $R_6$  a  $R_7$  může představovat atom vodíku;

Y je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, halogenem substituovanou alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, azidovou skupinu, skupinu  $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$ , hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxylovou skupinu, arylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu,

19.02.02

heteroarylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heteroarylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovanou alkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$ , alkenyl- $C(O)NR_4R_5$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$ , skupinu  $S(O)_3R_8$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$ , alkenyl- $C(O)R_{11}$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, alkenyl- $C(O)OR_{11}$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $C(O)R_{11}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_d$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ , nebo dvě skupiny Y spolu mohou vytvářet skupinu  $O-(CH_2)_sO-$  nebo pěti- až šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh, přičemž všechny uvedené skupiny obsahující arylové, heteroarylové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované;

$R_8$  je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku;

$R_{10}$  je alkyl- $C(O)_2R_8$  skupina, která v alkylové části obsahuje od 1 do 10 atomů uhlíku;

19.02.00

- R<sub>11</sub> je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou arylovou skupinu, případně substituovanou arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou heteroarylovou skupinu, případně substituovanou heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou heterocyklickou skupinu, nebo případně substituovanou heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku;
- R<sub>12</sub> je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, případně substituovaná arylová skupina nebo případně substituovaná arylalkylová skupina;
- R<sub>13</sub> a R<sub>14</sub> jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo jedna ze skupin R<sub>13</sub> a R<sub>14</sub> může představovat případně substituovanou arylovou skupinu;
- R<sub>17</sub> je alkylová skupina obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklická skupina, heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina, která v alkylové části obsahuje od 1 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny uvedené skupiny obsahující arylové,

19.02.00

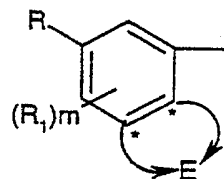
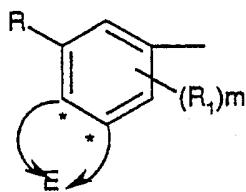
heteroarylové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované;

- R<sub>a</sub> je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklická skupina, heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituované;
- R<sub>b</sub> je skupina NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heterocyklická skupina, heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, nebo kafr, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituované;
- R<sub>c</sub> alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části od

19.02.02

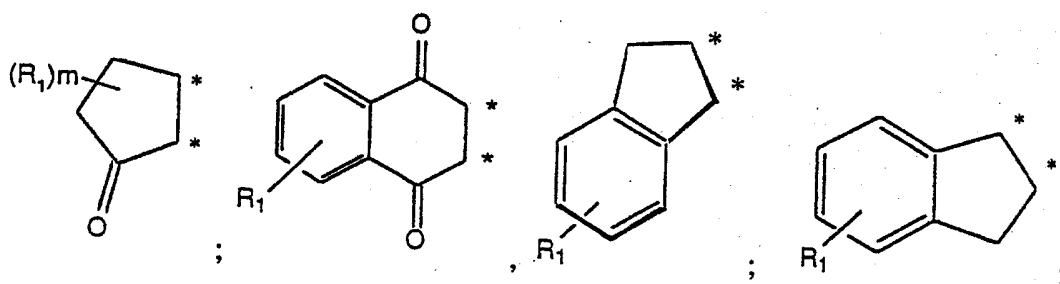
1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heterocyklická skupina, heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituované;

$R_d$  je skupina  $NR_6R_7$ , alkylová skupina, arylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heteroaryllová skupina, heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heterocyklická skupina nebo heterocyklickou substituovaná alkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny uvedené skupiny obsahující arylové, heteroaryllové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované;



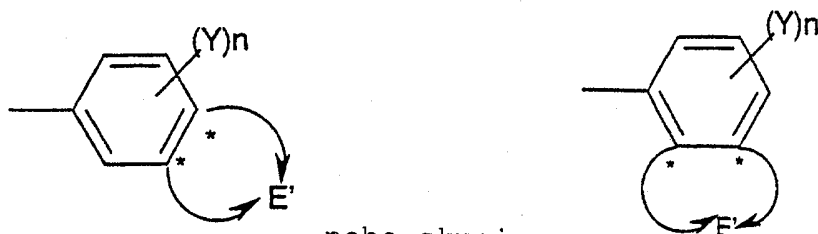
$W$  je skupina , skupina , přičemž kruh obsahující skupinu E je případně vybraný ze skupiny zahrnující

19.02.02

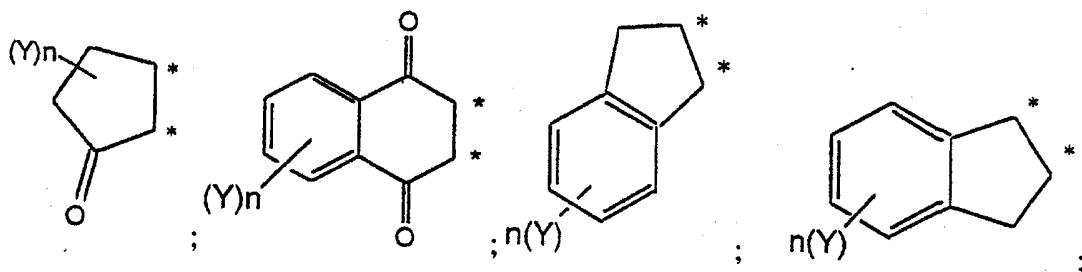


kde symbol hvězdičky (\*) označuje místo, kde je daný kruh vázaný k základnímu kruhu;

$R_{20}$  je skupina  $W_1$ , případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná cykloalkylová skupina obsahující od 5 do 8 atomů uhlíku, případně substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, případně substituovaná alkenylová skupina obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku nebo případně substituovaná alkinylová skupina obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku;



$W_1$  je skupina nebo skupina, přičemž kruh obsahující skupinu  $E'$  je případně vybraný ze skupiny zahrnující



19.02.00

kde symbol hvězdičky (\*) označuje místo, kde je daný kruh vázaný k základnímu kruhu;

nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Sloučeniny obecného vzorce (I) je rovněž možné použít ve veterinární medicíně při léčbě jiných savců, než lidí, u kterých je potřeba inhibovat IL-8 nebo jiné chemokiny, které se vážou k IL-8 $\alpha$  nebo  $\beta$  receptorům. Skupina chemokinem zprostředkovaných nemocí savců, vůči kterým vykazují tyto sloučeniny účinek, ať už terapeutický nebo profylaktický, zahrnuje chorobné stavy, jako jsou stavy popsané níže v odstavcích týkajících se způsobu léčby.

Ve sloučeninách obecného vzorce (I) představuje skupina R vhodně skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{C}(\text{O})_2\text{H}$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_b$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_c$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NHC}(\text{X}_2)\text{NHR}_b$  nebo tetrazolylový kruh. Všechny tyto skupiny mohou být přímo vázané k poloze 3 nebo mohou být k poloze 3 uvedeného kruhu vázané prostřednictvím spojovací skupiny  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r$

Index  $\underline{r}$  je vhodně roven 0, nebo nabývá hodnot celého čísla od 1 do 4, avšak výhodně je roven 0.

Skupina  $\text{X}_2$  vhodně představuje atom kyslíku nebo atom síry, přičemž index  $\underline{r}$  je roven 0 nebo nabývá hodnot celého čísla od 1 do 4.

Skupiny  $\text{R}_6$  a  $\text{R}_7$  jsou vhodně nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující

19.02.02

od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo skupiny  $R_6$  a  $R_7$  spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pěti- až sedmičlenný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku, dusíku nebo síry.

Skupiny  $R_6$  a  $R_7$  jsou vhodně nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovanou alkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, přičemž pouze jedna ze skupin  $R_6$  a  $R_7$  může představovat atom vodíku. Všechny tyto skupiny mohou být případně substituované jedním až třemi substituenty vybranými nezávisle na sobě ze skupiny zahrnující atom halogenu, nitroskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je trifluormethylová skupina ( $CF_3$ ), alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je methylová skupina, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je methoxyskupina, skupinu  $NR_9C(O)R_a$ , skupinu  $C(O)NR_6R_7$ , skupinu  $S(O)_3H$ ,  $C(O)OC$ -alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku.

19.02.02

Skupina  $R_a$  vhodně představuje alkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu nebo heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituovány níže popsaným způsobem.

Skupina  $R_b$  může představovat skupinu  $NR_6R_7$ , alkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku nebo heterocyklickou skupinou substituovanou alkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, kafr, přičemž všechny skupiny obsahující alkylové, arylové, heteroarylové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituovány jedním až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, nitroskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je skupina  $CF_3$ , alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je metylová skupina, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je methoxyskupina, skupinu  $NR_9C(O)R_a$ , skupinu  $C(O)NR_6R_7$ , skupinu  $S(O)_3H$  nebo  $C(O)O$ -alkylovou skupinu

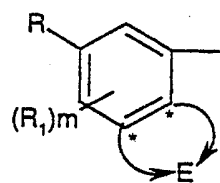
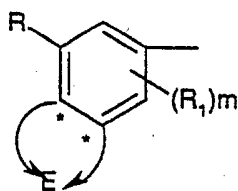
obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku. Skupina  $R_b$  výhodně představuje případně substituovanou fenylovou skupinu, benzylovou skupinu nebo styrylovou skupinu. Pokud skupina  $R_b$  představuje heteroarylovou skupinu, je touto skupinou výhodně případně substituovaná thiazolová skupina, případně substituovaná thienylová skupina nebo případně substituovaná chinolinylová skupina.

Skupina  $R_9$  představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, výhodně však atom vodíku. Pokud je uvedeným substituentem skupina  $NR_9C(O)R_a$ , potom skupina  $R_a$  výhodně představuje alkylovou skupinu, jako je methylová skupina.

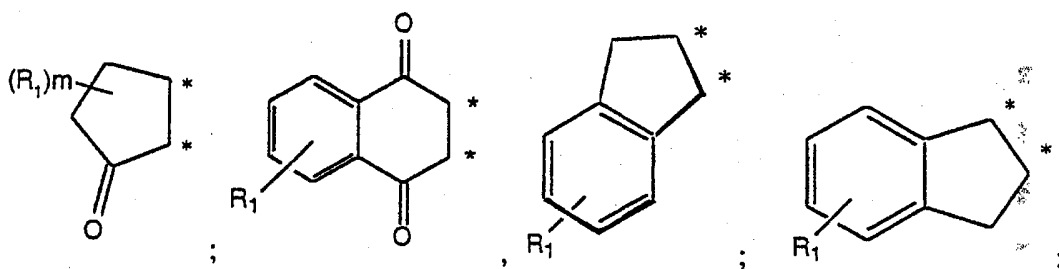
Skupina  $R_c$  může vhodně představovat atom vodíku, alkylovou skupinu, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo heterocyklickou skupinou substituovanou alkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituovány jedním až třemi substituenty nezávisle vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, nitroskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu

19.02.02

obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, skupinu  $\text{NR}_9\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ , skupinu  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ , skupinu  $\text{S}(\text{O})_3\text{H}$  nebo  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku. Výhodně představuje skupina  $\text{R}_c$  případně substituovanou fenylovou skupinu.



W je skupina , skupina ,  
příčemž kruh obsahující skupinu E je případně vybraný ze skupiny zahrnující



kde symbol hvězdičky (\*) označuje místo, kde je daný kruh vázaný k základnímu kruhu.

Ve sloučeninách obecného vzorce (I) je vhodně skupina  $\text{R}_1$  nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, jako je skupina  $\text{CF}_3$ , alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, jako je methylová skupina, ethylová skupina, isopropylová skupina nebo n-propylová skupina, alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku, alkoxylovou

19.02.00

skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, jako je methoxyskupina nebo ethoxyskupina, halogenem substituovanou alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, jako je trifluormethoxyskupina, azidovou skupinu, skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S}(\text{O})_t\text{R}_4$ , hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je methanol nebo ethanol, arylovou skupinu, jako je fenylová skupina nebo naftylová skupina, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je benzylová skupina, aryloxyskupinu, jako je fenoxyskupina, arylalkoxylovou skupinu obsahující v alkoxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je benzyloxyskupina, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heteroarylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heteroarylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovanou alkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NR}_4\text{R}_5$ , alkenyl- $\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_5$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{NR}_4\text{R}_{10}$ , skupinu  $\text{S}(\text{O})_3\text{R}_8$ , jako je skupina  $\text{S}(\text{O})_3\text{H}$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ , alkenyl- $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, alkenyl- $\text{C}(\text{O})\text{OR}_{11}$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{C}(\text{O})\text{OR}_{12}$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{OC}(\text{O})\text{R}_{11}$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NR}_4\text{C}(\text{O})\text{R}_{11}$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_{17}$ , skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S}(\text{O})_2\text{NR}_4\text{R}_5$ , nebo dvě skupiny  $\text{R}_1$  spolu mohou vytvářet skupinu  $\text{O}-(\text{CH}_2)_s\text{O}-$  nebo pěti- až šestičlenný nenasycený kruh. Uvedené skupiny obsahující arylovou, heteroarylovou a

19.02.00

heterocyklickou skupinu mohou být případně substituované níže popsaným způsobem.

Index  $\underline{t}$  je vhodně roven 0, nebo nabývá hodnoty 1 nebo 2.

Index  $\underline{s}$  je vhodně celé číslo od 1 do 3.

Index  $\underline{g}$  je vhodně roven 0, nebo nabývá hodnot celého čísla od 1 do 10.

Pokud skupina  $R_1$  tvoří dioxymůstek, je  $\underline{s}$  výhodně rovno 1. Pokud skupina  $R_1$  tvoří další nasycený nebo nenasyčený pěti- nebo šestičlenný kruh, je tímto kruhem výhodně šestičlenný nenasyčený kruh, což vede k vytvoření naftylenového systému. Tento naftylenový systém může být substituovaný nezávisle 1 až 3 substituenty, kterými jsou shora definované skupiny  $R_1$ .

Skupiny  $R_4$  a  $R_5$  nezávisle na sobě představují atom vodíku, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou arylovou skupinu, případně substituovanou arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou heteroarylovou skupinu, případně substituovanou heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo skupiny  $R_4$  a  $R_5$  spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pěti- až sedmičlenný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom dusíku a atom síry.

Skupina  $R_8$  je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku a alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku.

Skupina  $R_{10}$  představuje alkyl- $C(O)_2R_8$  skupinu, která v alkylové části obsahuje od 1 do 10 atomů uhlíku, jako je skupina  $CH_2C(O)_2H$  nebo skupina  $CH_2C(O)_2CH_3$ .

Skupina  $R_{11}$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, nebo heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku.

Skupina  $R_{12}$  představuje atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, případně substituovanou arylovou skupinu nebo případně substituovanou arylalkylovou skupinu.

Skupina  $R_{17}$  představuje alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu nebo heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituované.

Ve výhodném provedení představuje skupina  $R_1$  atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu  $CF_3$ , skupinu

19.02.02

$C(O)NR_4R_5$ , alkenyl- $C(O)NR_4R_5$  skupinu, skupinu  $C(O)R_4R_{10}$ , alkenyl- $C(O)OR_{12}$  skupinu, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heteroarylalkenylovou skupinu nebo skupinu  $S(O)NR_4R_5$ , přičemž výhodně obě skupiny  $R_4$  a  $R_5$  představují atomy vodíku nebo jedna z těchto skupin představuje fenylovou skupinu. Výhodnou substitucí kruhu je v případě skupiny  $R_1$  poloha 4 fenylového kruhu.

Pokud je skupinou  $R$  skupina  $(CR_8R_8)_rOH$ , skupina  $(CR_8R_8)_rSH$  nebo skupina  $(CR_8R_8)_rNHS(O)_2R_b$ , potom je skupina  $R_1$  výhodně jedním substituentem v poloze 4 nebo je daný kruh substituován dvěma skupinami  $R$  v poloze 2 a 4. Uvedenou substituční skupinou je výhodně elektronakceptorová skupina, jako je nitroskupina, atom halogenu, kyanoskupina, trifluormethylová skupina a skupina  $C(O)NR_4R_5$ .

Pokud je skupinou  $R$  zbytek karboxylové kyseliny, potom je skupina  $R_1$  výhodně substituována v poloze 4, výhodněji je tato skupina substituována trifluormethylovou skupinou nebo chlorem.

Ve sloučeninách obecného vzorce (I) jsou skupiny  $R_{13}$  a  $R_{14}$  nezávisle na sobě vybrané za skupiny zahrnující atom vodíku, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, která může být lineární nebo rozvětvená, jak je definováno v tomto textu, nebo může jedna ze skupin  $R_{13}$  a  $R_{14}$  představovat případně substituovanou arylovou skupinu.

Pokud skupina  $R_{13}$  nebo  $R_{14}$  představuje případně substituovanou alkylovou skupinu, může být tato alkylová skupina substituována jedním až třemi substituenty, které jsou

19.02.00

nezávisle vybrané ze skupiny zahrnující atom halogenu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je trifluormethylová skupina, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, jako je methoxyskupina nebo ethoxyskupina, halogenem substituovanou alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $S(O)_tR_4$ , arylovou skupinu, skupinu  $NR_4R_5$ , skupinu  $NHC(O)R_4$ , skupinu  $C(O)NR_4R_5$  nebo skupinu  $C(O)OR_8$ .

Index y je roven 0, nebo nabývá hodnoty celého čísla od 1 do 4.

Skupina Y je vhodně nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, halogenem substituovanou alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, azidovou skupinu, skupinu  $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$ , hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxylovou skupinu, arylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heteroarylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku,

19.02.02

arylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heteroarylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovanou alkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$ , alkenyl- $C(O)NR_4R_5$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$ , skupinu  $S(O)_3H$ , skupinu  $S(O)_3R_8$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$ , alkenyl- $C(O)R_{11}$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, alkenyl- $C(O)OR_{11}$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_d$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ , nebo dvě skupiny Y spolu mohou vytvářet skupinu  $O-(CH_2)_sO-$  nebo pěti- až šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh, přičemž všechny z uvedených skupin obsahující arylové skupiny, heteroarylové skupiny a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované.

Pokud skupina Y vytváří dioxymůstek, je s výhodně 1. Pokud skupina Y tvoří další nenasycený kruh, je tento kruh výhodně šestičlenný, což vede ke vzniku naftylenového systému. Tyto nasycené nebo nenasycené kruhové systémy mohou být nezávisle substituované jednou až třemi dalšími skupinami Y, jejichž definice byla uvedena výše.

Skupinou  $R_d$  je vhodně skupina  $NR_6R_7$ , alkylová skupina, arylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do

19.02.00

4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heterocyklická skupina, heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku nebo heterocyklickou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny z uvedených skupin obsahující arylové skupiny, heteroarylové skupiny a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované způsobem popsáním v tomto textu.

Skupina Y představuje výhodně atom halogenu, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou arylovou skupinu, případně substituovanou aryloxylovou skupinu nebo arylalkoxylovou skupinu, methylenedioxykupinu, skupinu  $\text{NR}_4\text{R}_5$ , thioalkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, thioarylovou skupinu, halogenem substituovanou alkoxylovou skupinu, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo hydroxyalkylovou skupinu. Skupina Y představuje výhodněji jediný substituent, kterým je atom halogenu, dva substituenty, kterými jsou atomy halogenu, jediný substituent, kterým je alkoxylová skupina, dva substituenty, kterými jsou alkoxylové skupiny, methylenedioxykupinu, arylovou skupinu nebo alkylovou skupinu, ještě výhodněji představují tyto skupiny jeden nebo dva substituenty v poloze 2', respektive v polohách 2' a 3' uvedeného fenylového kruhu.

Ačkoli skupina Y může být substituována v kterékoli poloze z pěti poloh kruhu, v případě, že R je skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{C}(\text{O})_2\text{H}$ , představuje skupina Y výhodněji jediný substituent v poloze 2' nebo 3', přičemž poloha 4' uvedeného kruhu je v tomto případě

19.02.02

výhodně nesubstituovaná. Pokud je uvedený kruh disubstituovaný, R je skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{C}(\text{O})_2\text{H}$ , nacházejí se uvedené substituenty výhodně v poloze 2' nebo 3' monocyklického kruhu. Ačkoli obě skupiny  $\text{R}_1$  a Y mohou představovat atomy vodíku, je výhodné, aby alespoň jeden z kruhů byl substituovaný, výhodně jsou substituované oba kruhy.

Ve sloučeninách obecného vzorce (I) představuje skupina X atom kyslíku nebo atom síry, výhodně však atom kyslíku.

Dále mohou být ve sloučeninách podle tohoto vynálezu případně přítomné cyklické skupiny E a E', které jsou vázány v místech označených hvězdičkou (\*). Pokud tyto skupiny nejsou přítomny, je uvedenou cyklickou skupinou fenylová skupina, jež je substituovaná skupinami  $\text{R}_1$  a Y, jejichž význam byl popsán výše. Skupina E, respektive E' může být substituována skupinou  $\text{R}_1$ , respektive Y na jakémkoli kruhu, ať už nasyceném nebo nenasyčeném, a v tomto textu je znázorněna jen pro případ substituce v nenasyčeném kruhu.

Skupinou  $\text{R}_{20}$  ve sloučeninách obecného vzorce (I) může být skupina  $\text{W}_1$ , případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná cykloalkylová skupina obsahující od 5 do 8 atomů uhlíku, případně substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, případně substituovaná alkenylová skupina obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku nebo případně substituovaná alkinylová skupina obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku.

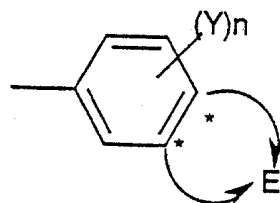
19.02.02

Pokud je skupinou  $R_{20}$  případně substituovaná cykloalkylová skupina obsahující od 5 do 8 atomů uhlíku, může být uvedený kruh substituován skupinou  $(Y)_n$ , jejíž význam byl popsán výše.

Pokud skupina  $R_{20}$  představuje případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, případně substituovanou alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku nebo případně substituovanou alkinylovou skupinu obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku, mohou být tyto skupiny substituované jedním až třemi substituenty vybranými nezávisle na sobě ze skupiny zahrnující atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, jako je trifluormethylová skupina  $(CF_3)$ , alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, halogenem substituovanou alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $S(O)_tR_4$ , hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxylovou skupinu, arylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroaryloxylovou skupinu, heteroarylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklyloxylovou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, skupinu  $NR_4R_5$ , skupinu  $C(O)NR_4R_5$ , skupinu  $C(O)NR_4R_{10}$ , skupinu  $S(O)_3H$ , skupinu  $S(O)_3R_8$ , skupinu  $C(O)R_{11}$ , skupinu  $C(O)OR_{12}$ , skupinu  $OC(O)R_{11}$ , skupinu  $NR_4C(O)R_{11}$ .

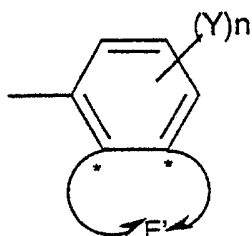
19.02.02

Pokud skupina  $R_{20}$  představuje případně substituovanou alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku, nebo případně substituovanou alkinylovou skupinu obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku, mohou být tyto skupiny substituované kromě výše uvedenými skupinami také arylovými skupinami, arylalkylovými skupinami obsahujícími v alkylových částech od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovými skupinami nebo heteroarylalkylovými skupinami obsahujícími v alkylových částech od 1 do 4 atomů uhlíku (příčemž uvedené arylové a heteroarylové kruhy mohou být případně substituované).

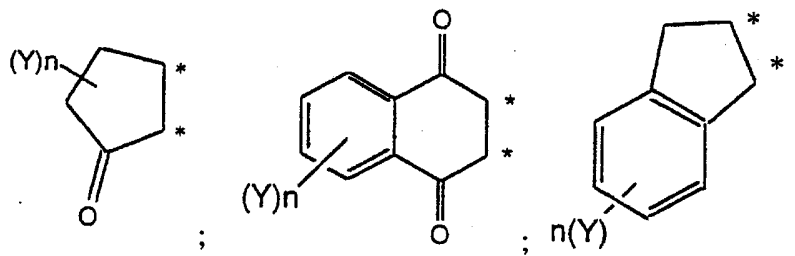


Skupinou  $W_1$  je vhodně skupina

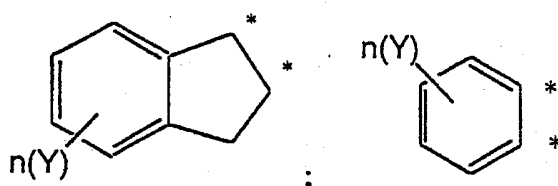
nebo



skupina , přičemž kruh obsahující skupinu  $E'$  je případně vybraný ze skupiny zahrnující



19.02.02



Ve sloučeninách obecného vzorce (I), ve kterých skupina  $R_{20}$  představuje heteroarylový (HET) kruh, je touto skupinou vhodně heteroarylový kruh nebo cyklický systém. Pokud je skupinou HET polycyklický systém, nemusí být kruh obsahující heteroatom přímo vázaný k močovinové skupině nebo ke skupině  $(CR_{13}R_{14})_v$ . Všechny kruhy uvedeného cyklického systému mohou být případně substituované výše definovanými skupinami  $(Y)_n$ . Ve výhodném provedení je skupina HET vybraná ze skupiny zahrnující pyridylovou skupinu, kterou může být 2-pyridylová skupina, 3-pyridylová skupina nebo 4-pyridylová skupina. Pokud je uvedeným kruhem polycyklický systém, je tímto systémem výhodně benzimidazolová skupina, dibenzothiofenová skupina nebo indolová skupina. Skupina dalších heterocyklů, které v této souvislosti přicházejí v úvahu, zahrnuje thiofen, furan, pyrimidin, pyrrol, pyrazol, chinolin, isochinolin, chinazolinyl, pyridin, oxazol, thiazol, thiadiazol, triazol nebo imidazol, bez omezení na uvedené příklady.

Skupina  $R_{20}$  výhodně představuje případně substituovanou fenylovou skupinu, allylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, ethoxykarbonylethylovou skupinu, dimethylacetalovou skupinu, 2-methoxyisopropylovou skupinu nebo 2-methoxyethylovou skupinu.

Příkladem skupiny obecného vzorce (I) podle předmětného vynálezu je

19.02.02

N-(3-karboxyfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina,  
 N-(3-karboxymethylfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina,  
 N-(3-karboxymethylfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina,  
 N-(3-karboxyfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina,  
 N-[3-(2-karboxyethyl)fenyl]-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina,  
 N-(2,4-dichlor-3-karboxy)-N'-(2-bromfenyl)močovina,  
 N-(4-chlor-3-karboxyfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močovina,  
 N-(4-chlor-3-karboxyfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina, a  
 N-(4-chlor-3-karboxyfenyl)-N-(3-chlorfenyl)močovina;  
 nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin.

Výrazem „případně substituovaná“, který se používá v tomto textu, se rozumí, pokud není uvedeno jinak, takové skupiny, jako je atom halogenu, jako je atom fluoru, atom chloru, atom bromu nebo atom jodu, hydroxylová skupina, hydroxyalkylová skupina obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, alkoxylová skupina obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, jako je methoxyskupina nebo ethoxyskupina, S(O)<sub>m'</sub>-alkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 10 atomů uhlíku, přičemž m' je 0, 1 nebo 2, jako je methylthioskupina, methylsulfinylová skupina nebo methylsulfonylová skupina, aminoskupina, mono- a disubstituovaná aminoskupina, jako je skupina NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, skupina NHC(O)R<sub>4</sub>, skupina C(O)NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, skupina C(O)OH, skupina S(O)<sub>2</sub>NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>, skupina NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>2</sub>, alkylová skupina obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, jako je metylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, isopropylová skupina nebo terc. butylová skupina, halogenem substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, jako je trifluormetylová skupina (CF<sub>3</sub>), případně substituovaná arylová skupina, jako je fenylová skupina, případně substituovaná arylalkylová skupina, jako je

benzylová skupina nebo fenethylová skupina, případně substituovaná heterocyklická skupina, případně substituovaná alkylheterocyklická skupina, případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná heteroarylalkylová skupina, přičemž uvedené arylové, heteroarylové nebo heterocyklické skupiny mohou být substituované jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny zahrnující atom halogenu, hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku,  $S(O)_m$ -alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 10 atomů uhlíku, aminoskupinu, mono- a disubstituovanou aminoskupinu, jako je skupina  $NR_4R_5$ , alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku nebo halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, jako je trifluormethylová skupina ( $CF_3$ ).

Skupina  $R_2$  představuje alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu nebo alkylheterocyklickou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku.

Vhodné farmaceuticky přijatelné soli jsou odborníkovi v dané oblasti techniky dobře známé a jejich skupina zahrnuje bazické soli anorganických a organických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina ethansulfonová, kyselina octová, kyselina jablečná, kyselina vinná, kyselina citronová, kyselina mléčná, kyselina

19.02.02

šťavelová, kyselina jantarová, kyselina fumarová, kyselina maleinová, kyselina benzoová, kyselina salycilová, kyselina fenyloctová a kyselina mandlová. Kromě toho mohou být farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny obecného vzorce (I) rovněž tvořeny farmaceuticky přijatelným kationtem, například v případě, kdy substituční skupina obsahuje karboxylovou skupinu. Vhodné farmaceuticky přijatelné kationty jsou odborníkovi v dané oblasti techniky dobře známé a jejich skupina zahrnuje alkalické kationty, kationty kovů alkalických zemin, amonný kation a kvartérní amoniové kationty.

V následujícím textu je objasněn význam jednotlivých termínů používaných v tomto textu.

Výrazem „atom halogenu“ nebo „halo“ se v tomto textu rozumí všechny halogeny, tj. chlor, fluor, brom a jod.

Výrazem „alkylová skupina obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku“ nebo „alkylová skupina“ se v tomto textu rozumí lineární nebo rozvětvený zbytek obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, pokud není délka uvedeného řetězce jinak omezena, a skupina takovýchto zbytků zahrnuje methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, sek. butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, terc. butylovou skupinu, n-pentylovou skupinu a podobně, bez omezení na uvedené příklady.

Výrazem „cykloalkylová skupina“ se v tomto textu rozumí cyklický zbytek obsahující výhodně od 3 do 8 atomů uhlíku, přičemž skupina takovýchto zbytků zahrnuje cyklopropylovou

19.02.02

skupinu, cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu a podobně, bez omezení na uvedené příklady.

Výrazem „alkenylová skupina“ se v tomto textu ve všech případech rozumí lineární nebo rozvětvený zbytek obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku, pokud není délka uvedeného řetězce jinak omezena, a skupina takovýchto zbytků zahrnuje ethenylovou skupinu, 1-propenylovou skupinu, 2-propenylovou skupinu, 2-methyl-1-propenylovou skupinu, 1-butenylovou skupinu, 2-butenylovou skupinu a podobně, bez omezení na uvedené příklady.

Výrazem „arylová skupina“ nebo „aryl“ se v tomto textu rozumí fenylová skupina nebo naftylová skupina.

Výrazem „heteroarylová skupina“ (samotným nebo v jakémkoli spojení, jako je „heteroaryloxylová skupina“ nebo „heteroarylalkylová skupina“) se v tomto textu rozumí pěti- až desetičlenný aromatický kruhový systém, ve kterém jeden nebo více kruhů obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry, jako je pyrrol, pyrazol, furan, thiofen, chinolin, isochinolin, chinazolinyl, pyridin, pyrimidin, oxazol, thiazol, thiadiazol, triazol, imidazol nebo benzimidazol, bez omezení na uvedené příklady.

Výrazem „heterocyklická skupina“ (samotným nebo v jakémkoli spojení, jako je „heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina“) se v tomto textu rozumí nasycený nebo částečně nenasycený čtyř- až desetičlenný kruhový systém, ve kterém jeden nebo více kruhů obsahuje jeden nebo více heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující atom

19.02.00

dusíku, atom kyslíku nebo atom síry, jako je pyrrolidin, piperidin, piperazin, morfolin, tetrahydropyran nebo imidazolidin, bez omezení na uvedené příklady.

Výrazem „arylalkylová skupina“ nebo „heteroarylalkylová skupina“ nebo „heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina“ se v tomto textu rozumí výše definovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, která je vázaná k arylové, heteroarylové nebo heterocyklické skupině, jež byly rovněž definovány výše, pokud není uvedeno jinak.

Výrazem „sulfinylová skupina“ se v tomto textu rozumí skupina  $S(O)$ , tj. oxid odpovídajícího sulfidu; Výrazem „thio“ se v tomto textu rozumí daný sulfid a výrazem „sulfonylová skupina“ nebo „sulfonyl“ se v tomto textu rozumí úplně zoxidovaná skupina  $S(O)_2$ .

Výrazem „dvě skupiny  $R_1$  (nebo dvě skupiny Y) mohou spolu vytvářet pěti- až šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh“ se v tomto textu rozumí vytvoření aromatického cyklického systému, jako je naftylenový systém nebo fenylová skupina, ke které je připojen šestičlenný, částečně nasycený nebo nenasycený kruh, jako je cykloalkenyl obsahující 6 atomů uhlíku, tj. cyklohexen, nebo cykloalkenyl obsahující 5 atomů uhlíku, tj. cyklopenten.

Sloučeniny obecného vzorce (I) je možné získat použitím různých syntetických procesů, z nichž některé jsou znázorněny na níže uvedených schématech. Syntézní postupy znázorněné na těchto schématech jsou použitelné pro přípravu sloučenin obecného vzorce (I) obsahujících různé skupiny R,  $R_1$  a arylové

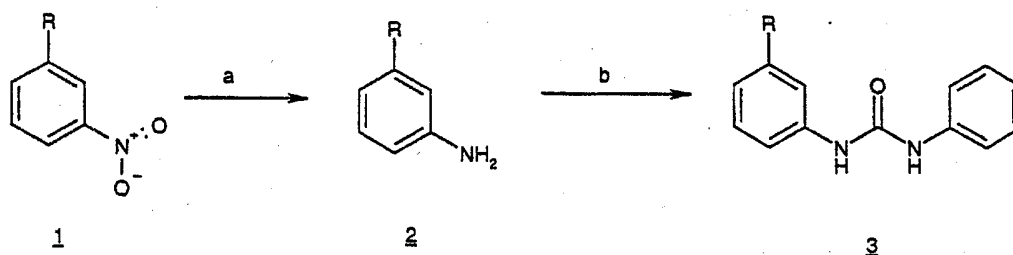
19.02.00

skupiny, které podléhají chemickým reakcím, přičemž uvedené skupiny rovněž případně obsahují další substituenty, které jsou vhodně chráněny za účelem dosažení kompatibility s reakčními podmínkami. V těchto případech se následným odchráněním těchto skupin získávají sloučeniny, jejichž povaha je zde obecně popsána. Jakmile dojde k vytvoření základní močovinové skupiny, je možné pomocí standardních postupů pro přeměnu funkčních skupin, které jsou odborníkovi v dané oblasti známe, získat další sloučeniny uvedených obecných vzorců. Protože následující schémata znázorňují pouze postup přípravy sloučenin obecného vzorce (I), kde skupiny W a R<sub>20</sub> představují fenylové skupiny, slouží tato schémata jen pro ilustraci a nijak neomezují rozsah tohoto vynálezu.

Pokud není požadovaný anilin 2 (schéma 1) komerčně dostupný, je možné jej připravit redukcí odpovídající nitrosloučeniny 1. Tuto redukci je možné provést pomocí mnoha redukčních činidel, jako je vodík v kombinaci s katalyzátorem, kterým je palladium na aktivním uhlí nebo oxid cínatý, v polárním rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid (DMF) nebo ethylacetát. Získaný anilin 2 (schéma 1) může následně kondenzovat s komerčně dostupným isokyanátem, a to v aprotickém rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid (DMF), dimethylsulfoxid (DMSO) nebo toluen.

19.02.00

Schéma 1



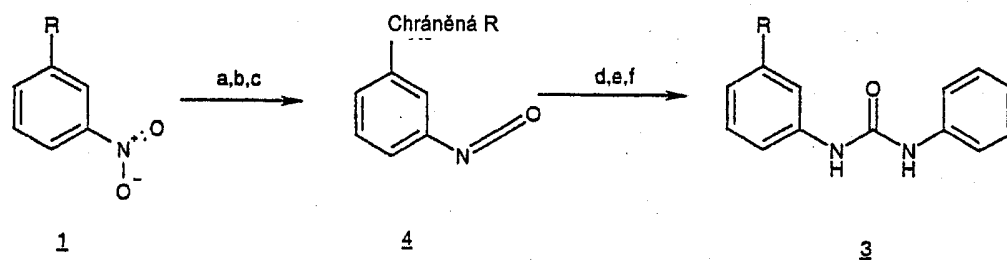
R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, COOH, CH<sub>2</sub>COOH

a) H<sub>2</sub>, Pd/C; b) PhCNO

V alternativním případě je možné uvedený produkt syntetizovat tak, že se nejprve ochrání karboxylová skupina, a to za všeobecně známých podmínek, například reakcí s diazomethanem za vzniku odpovídajícího methylesteru. Tuto sloučeninu je poté možné redukovat mnoha redukčními činidly, jako je vodík v kombinaci s katalyzátorem, kterým je palladium na aktivním uhlí nebo oxid cínatý, v polárním rozpouštědle, jako je N,N-dimethylformamid (DMF) nebo ethylacetát. Kondenzací vzniklého produktu s ekvivalentem fosgenu, jako je difosgen nebo trifosgen, v přítomnosti báze, jako je triethylamin nebo hydrogenuhličitan, vzniká isokyanát 4 (schéma 2). Tato sloučenina může v dalším stupni reagovat s požadovaným, komerčně dostupným anilinem. Následně je možné za standardních podmínek ochránit karboxylovou skupinu za vzniku sloučeniny 3 (schéma 2), přičemž k tomuto ochránění je možné použít například reakci s hydroxidem kovu v polárním rozpouštědle, jako je směs tetrahydrofuran (THF)/voda, s následným okyselením reakční směsi kyselinou, jako je například kyselina chlorovodíková.

19.02.02

Schéma 2



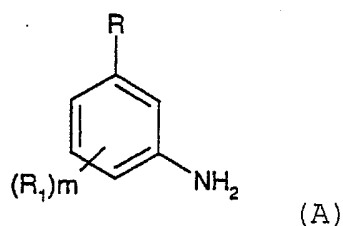
R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, COOH nebo CH<sub>2</sub>COOH; Chráněná R = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOMe, COOMe nebo CH<sub>2</sub>COOMe

a) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, ether; b) H<sub>2</sub>, 5% Pd/C; c) trifosgen, Et<sub>3</sub>N;

d) PhNH<sub>2</sub>, DMF; e) LiOH, THF/H<sub>2</sub>O; f) HCl/H<sub>2</sub>O

Farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce (I) je možné získat známými způsoby, jako je například reakcí s příslušným množstvím kyseliny nebo báze v přítomnosti vhodného rozpouštědla.

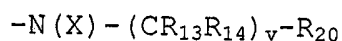
Dalším aspektem předmětného vynálezu je analogický způsob výroby sloučeniny obecného vzorce (I), který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (A)



ve kterém R, R<sub>1</sub> a m mají stejný význam jako v obecném vzorci (I),

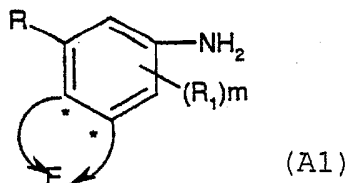
se sloučeninou obecného vzorce:

19.02.03

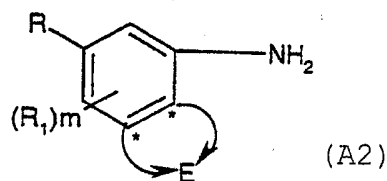


ve kterém  $X$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $v$  a  $R_{20}$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (I) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I).

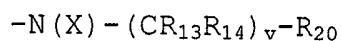
V alternativním případě může sloučenina obecného vzorce (A1)



ve kterém  $E$ ,  $R$ ,  $R_1$  a  $m$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (I), nebo sloučenina obecného vzorce (A2)



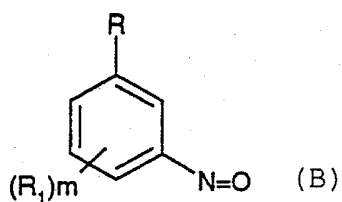
ve kterém  $E$ ,  $R$ ,  $R_1$  a  $m$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (I), reagovat místo sloučeniny obecného vzorce (A) se sloučeninou obecného vzorce:



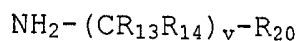
ve kterém  $X$ ,  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $v$  a  $R_{20}$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (I) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I).

Dalším aspektem předmětného vynálezu je alternativní způsob výroby sloučeniny obecného vzorce (I), který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (B)

19.03.02

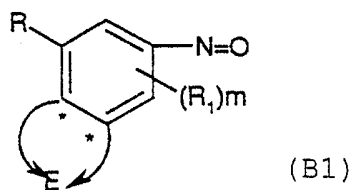


ve kterém  $R_1$ ,  $\underline{m}$  a  $R$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (I), se sloučeninou obecného vzorce:

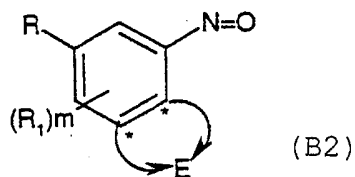


ve kterém  $R_{13}$ ,  $R_{14}$ ,  $\underline{v}$  a  $R_{20}$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (I) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I) a v případě potřeby ochrání skupiny  $R$ .

Stejně jako ve výše uvedeném případě je možné při tomto způsobu použít sloučeninu obecného vzorce (B1)



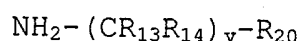
ve kterém  $E$ ,  $R$ ,  $R_1$  a  $\underline{m}$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (I), nebo sloučeninu obecného vzorce (B2)



ve kterém  $E$ ,  $R$ ,  $R_1$  a  $\underline{m}$  mají stejný význam jako v obecném

19.02.02

vzorci (I), jejichž reakcí se sloučeninou obecného vzorce:



ve kterém  $\text{R}_{13}$ ,  $\text{R}_{14}$ ,  $\text{v}$  a  $\text{R}_{20}$  mají stejný význam jako v obecném vzorci (I) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I), přičemž v případě potřeby je možné provést následné odchránění skupiny R.

Sloučeniny obecného vzorce (I) nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli je možné používat pro výrobu léčiva pro profylaktické nebo terapeutické léčení jakéhokoli chorobného stavu u lidí nebo jiných savců, který je vyvolaný, neboli způsoben, nadměrnou nebo neregulovanou, produkcí IL-8 cytokininu takovými savčími buňkami, jako jsou monocyty a/nebo makrofágy, bez omezení na uvedené příklady, nebo jinými chemokininy, které se vážou k IL-8 $\alpha$  nebo  $\beta$  receptoru, které se rovněž označují jako receptor typu I nebo typu II.

V souladu s tím je dalším aspektem předmětného vynálezu způsob léčení nemoci zprostředkované chemokininem, kdy uvedeným chemokininem je takový chemokinin, který se váže k receptoru IL-8 $\alpha$  nebo  $\beta$ , přičemž uvedený způsob zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli. Uvedenými chemokininy jsou konkrétně IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 nebo ENA-78.

Sloučeniny obecného vzorce (I) se podávají v takovém množství, které je dostatečné pro inhibici funkce cytokininu, konkrétně IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , ENA-78 nebo NAP-2, takže jejich obsah je biologicky snížen na normální fyziologickou

19.02.02

hladinu, nebo v některých případech na nižší než normální hladinu, a to za účelem zlepšení uvedeného chorobného stavu. Abnormální hladiny IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 nebo ENA-78 zahrnují v kontextu předmětného vynálezu například: (i) hladinu volného IL-8 rovnou nebo vyšší než 1 pikogram/mililitr; (ii) obsah jakýchkoliv buněk spojených s IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 nebo ENA-78 vyšší, než je normální fyziologická úroveň; nebo (III) přítomnost vyšší než bazální hladiny IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2 nebo ENA-78 v buňkách nebo tkáních, ve kterých dochází k produkci IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$ , NAP-2, respektive ENA-78.

Popis souvislosti mezi interleukininem-8 a rinovirem je možné nalézt v různých odborných člancích, jako je publikace: Turner a spolupracovníci, *Clin. Infect. Dis.* (1998), 26(4), 840-846; Sanders a spolupracovníci, *J. Virol.* (1998), 72(2), 934-942; Sethi a spolupracovníci, *Clin. Exp. Immunol.* (1997), 110(3), 362-369; Zhu a spolupracovníci, *Am. J. Physiol.* (1997), 273(4, Pt. 1), L814-L824; Terajima a spolupracovníci, *Am. J. Physiol.* (1997), 273(4, Pt. 1), L749-L759; Grunberg a spolupracovníci, *Clin. Exp. Allergy* (1997), 27(1), 36-45; a Johnston a spolupracovníci, *J. Infect. Dis.* (1997), 175(2), 323-329.

Popis souvislosti mezi interleukininem-8 a osteoporózou je možné nalézt v různých odborných člancích, jako je publikace: Streckfus a spolupracovníci, *J. Gerontol., Ser. A* (1997), 52A(6), M343-M351; zveřejněná mezinárodní přihláška číslo WO 95/31722; a Chadbury a spolupracovníci, *Endocrinology (Baltimore)* (1992), 130(5), 2528-2534.

19.02.02

Tyto nemoci jsou primárně charakteristické mohutnou infiltrací neutrofilu, infiltrací T-buněk, nebo neovaskulárním růstem a mají souvislost se zvýšenou produkcí IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$  nebo NAP-2, které jsou zodpovědné za chemotaxi neutrofilů do místa zánětu nebo směrový růst endoteliálních buněk. Na rozdíl od jiných zánětlivých chemokininů (IL-1, TNF a IL-6), IL-8, má GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$  nebo NAP-2 jedinečnou vlastnost, kterou je podpora chemotaxe neutrofilu, podpora uvolňování enzymu, jako například podpora uvolňování elastázy, a produkce a aktivace peroxidu. Uvedené  $\alpha$ -chemokiny, avšak konkrétně GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$  nebo NAP-2, které fungují prostřednictvím receptoru IL-8 typu I nebo II, mohou podporovat neovaskularizaci nádorů tím, že podporují směrový růst endoteliálních buněk. Proto by inhibice chemotaxe nebo aktivace indukované IL-8 mohla vést k přímému snížení infiltrace neutrofilu.

Z posledních vědeckých výsledků rovněž vyplývá role chemokininů při léčbě infekcí HIV, viz publikace Littleman a spolupracovníci, *Nature*, **1996**, 381, 661 a Koup a spolupracovníci, *Nature*, **1996**, 381, 667.

Předmětný vynález rovněž představuje nástroj pro léčbu, v případě náhlého výskytu, a prevenci poranění CNS u jedinců, kteří jsou považováni za náchylné k tomuto poranění, a to pomocí antagonistů chemokininového receptoru, kterými jsou sloučeniny obecného vzorce (I).

Poraněním CNS se v tomto textu rozumí jak otevřené, neboli penetrační poranění hlavy, jako je poranění způsobené chirurgickým zákrokem, tak uzavřené poranění hlavy, jako je

19.02.02

poranění způsobené zraněním v oblasti hlavy. Tato definice rovněž zahrnuje ischemickou mrtvici, zejména v oblasti mozku.

Ischemickou mrtvici je možné definovat jako ohniskovou neurologickou poruchu, která je výsledkem nedostatečného přísunu krve do určité oblasti mozku, a to obvykle v důsledku embólie, trombózy nebo lokálního ateromatózního ucpání cévy. Úloha, kterou v těchto dějích hrají zánětlivé cytokiny byla nedávno objasněna a předmětný vynález představuje prostředek pro potenciální léčbu těchto poranění. Pro akutní poranění, jako jsou výše popsaná poranění, je k dispozici poměrně málo léčebných prostředků.

V současné době známé vědecké výsledky rovněž poukazují na možnost použití inhibitorů IL-8 při léčbě aterosklerózy. První odkazový materiál, kterým je publikace Boisvert a spolupracovníci, *J. Clin. Invest.*, **1998**, 101, 353-363, popisuje na příkladu transplantace kostní dřeně, že absence IL-8 receptorů na kmenových buňkách (a tím i na monocytech/makrofázích) vede ke snížení vývoje aterosklerotických destiček u myši s nedostatkem LDL receptoru. Teze, že IL-8 inhibitory je možné použít při léčbě aterosklerózy, je dále podpořena těmito publikacemi:

Apostolopoulos a spolupracovníci, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, **1996**, 16, 1007-1012; Liu a spolupracovníci, *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, **1997**, 17, 317-323; Rus a spolupracovníci, *Atherosclerosis*, **1996**, 127, 263-271; Wang a spolupracovníci, *J. Biol. Chem.*, **1996**, 271, 8837-8842; Yue a spolupracovníci, *Eur. J. Pharmacol.*, **1993**, 240, 81-84; Koch a spolupracovníci, *Am. J. Pathol.*, **1993**, 142, 1423-1431; Lee a spolupracovníci, *Immunol. Lett.*, **1996**, 53, 109-113; a

19.03.02

Terkeltaub a spolupracovníci, *Arterioscler. Thromb.*, **1994**, 14, 47-53.

TNF- $\alpha$  je cytokinin s prozánětlivým účinkem, včetně exprese molekul přilnutého endoteliálního leukocyty. Leukocyty se infiltrují do ischemických mozkových lézí a proto by sloučeniny, které inhibují nebo snižují hladinu TNF byly užitečné pro léčbu ischemického poranění mozku. Podrobněji viz. publikace See Liu a spolupracovníci, *Stoke*, **1994**, 25, 1481-1488, jejíž obsah je zahrnut v tomto textu jako odkazový materiál.

Modely uzavřeného poranění hlavy a léčby směsnými 5-LO/CO činidly byly diskutovány v publikaci Shohami a spolupracovníci, *J. of Vasc and Clinical Physiology and Pharmacology*, **1992**, 3, 99-107, jejíž obsah je zahrnut v tomto textu jako odkazový materiál. Bylo zjištěno, že léčba vedoucí ke snížení vzniku otoku zlepšuje funkční zakončení u takto léčených živočichů.

Sloučeniny obecného vzorce (I) podle předmětného vynálezu se podávají v množství, které je dostatečné pro inhibici IL-8, jež se váže k receptoru IL-8 $\alpha$  nebo  $\beta$ , přičemž k této inhibici dochází tím, že k uvedeným receptorům se váže sloučenina obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu, čehož důkazem je snížení chemotaxe a aktivace neutrofilu. Zjištění, že sloučeniny obecného vzorce (I) podle předmětného vynálezu jsou inhibitory vázání IL-8 je založeno na účinku uvedených sloučenin obecného vzorce (I) při in vitro studiích vázání těchto sloučenin k uvedenému receptoru, přičemž tyto studie jsou rovněž popsány v tomto textu. Bylo prokázáno, že

19.02.02

sloučeniny obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu jsou inhibitory receptorů IL-8 typu II.

Výrazem „nemoc nebo chorobný stav zprostředkovaný IL-8“ se v tomto textu rozumí všechny a jakékoli chorobné stavy, ve kterých hraje určitou roli IL-8,  $GRO\alpha$ ,  $GRO\beta$ ,  $GRO\gamma$ , NAP-2 nebo ENA-78, která může spočívat v samotné produkci IL-8,  $GRO\alpha$ ,  $GRO\beta$ ,  $GRO\gamma$ , NAP-2 nebo ENA-78, nebo v tom, že IL-8,  $GRO\alpha$ ,  $GRO\beta$ ,  $GRO\gamma$ , NAP-2 nebo ENA-78 je příčinou uvolňování jiného chemokininu, jako je například IL-1, IL-6 nebo TNF, bez omezení na uvedené příklady. Z tohoto důvodu je tedy možné chorobný stav, při kterém je hlavním činitelem IL-1, jehož produkce nebo účinek je vyvolán díky působení IL-8, považovat za chorobný stav zprostředkovaný IL-8.

Výrazem „nemoc nebo chorobný stav zprostředkovaný chemokininem“ se v tomto textu rozumí všechny a jakékoli chorobné stavy, ve kterých hraje určitou roli jakýkoli chemokinin, který se váže k IL-8 $\alpha$  nebo  $\beta$  receptoru, jako je například IL-8,  $GRO\alpha$ ,  $GRO\beta$ ,  $GRO\gamma$ , NAP-2 nebo ENA-78, bez omezení na uvedené příklady. Skupina takovýchto chorobných stavů může například zahrnovat stav, při kterém hraje určitou roli IL-8, přičemž tato role může spočívat v samotné produkci IL-8, nebo v tom, že IL-8 je příčinou uvolňování jiného chemokininu, jako je například IL-1, IL-6 nebo TNF, bez omezení na uvedené příklady. Z tohoto důvodu je tedy možné chorobný stav, při kterém je hlavním činitelem IL-1, jehož produkce nebo účinek je vyvolán díky působení IL-8, považovat za chorobný stav zprostředkovaný IL-8.

19.02.02

Skupina takovýchto nemocí zahrnuje lupénku, atopickou dermatitidu, artritidu, astma, chronickou obstruktivní pulmonární chorobu, respirační syndrom úzkosti u dospělých, zánětlivé onemocnění střev, Crohnovu nemoc, vředovou kolitidu, mrtvici, septický šok, endotoxický šok, gramnegativní sepsi, syndrom toxického šoku, srdeční a ledvinové reperfuční poškození, glomerulonefritidu, trombózu, reakci transplantátu proti hostiteli, Alzheimerovu chorobu, odmítnutí transplantátu, malárii, restinózu, angiogenezi, aterosklerózu, osteoporózu, gingivitidu, nežádoucí uvolňování kmenových hematopoetických buněk a nemoci způsobené respiračními viry, jejichž skupina zahrnuje rinovirus, chřipkový virus, herpesviry, jejichž skupina zahrnuje herpes simplex virus I a herpes simplex virus II, a hepatitidové viry, jejichž skupina zahrnuje virus vyvolávající hepatitidu typu B a virus vyvolávající hepatitidu typu C, bez omezení na uvedené příklady.

Výrazem „cytokinin“ se v tomto textu rozumí jakýkoli vyměšovaný polypeptid, který ovlivňuje buněčné funkce a který je sloučeninou, jež moduluje interakce mezi buňkami při imunologické, zánětlivé nebo hematopoetické odezvě. Skupina cytokininů zahrnuje monokininy a lymfokininy, bez omezení na uvedené příklady, a to bez ohledu na to, které buňky je produkují. Obvykle se například uvádí, že monokinin je produkován a vyměšován buňkou obsahující jedno jádro, jako je makrofág a/nebo monocyt. Avšak mnoho dalších buněk rovněž produkuje monokininy, přičemž do skupiny takovýchto buněk patří přirozené zabíjecí buňky, fibroblasty, bazofily, neutrofily, endoteliální buňky, mozkové astrocyty, buňky kostní dřeně, epiderální keratinocyty a B-lymfocyty. Obvykle

19.02.00

se uvádí, že lymfokininy jsou produkovány lymfocytovými buňkami. Jako příklad cytokininu je možné uvést Interleukininin-1 (IL-1), Interleukininin-6 (IL-6), Interleukininin-8 (IL-8), faktor tumorové nekrózy  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) a faktor tumorové nekrózy  $\beta$  (TNF- $\beta$ ), bez omezení na uvedené příklady.

Výrazem „chemokinin“ se v tomto textu rozumí jakýkoli vyměšovaný polypeptid, který ovlivňuje buněčné funkce a který je sloučeninou, jež moduluje interakce mezi buňkami při imunologické, zánětlivé nebo hematopoetické odezvě, přičemž význam tohoto výrazu je podobný významu výrazu „cytokinin“, jehož definice byla uvedena výše. Chemokinin je primárně vyměšován skrz buněčné transmembrány a způsobuje chemotaxi a aktivaci specifických bílých krvinek a leukocytů, neutrofilů, monocytů, makrofágů, T-buněk, B-buněk, endoteliálních buněk a hladkých svalových buněk. Skupina chemokininů zahrnuje IL-8, GRO- $\alpha$ , GRO- $\beta$ , GRO- $\gamma$ , NAP-2, ENA-78, IP-10, MIP-1 $\alpha$ , MIP- $\beta$ , PF-4 a MCP 1, 2 a 3., bez omezení na uvedené příklady.

Aby bylo možné sloučeninu obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl používat při léčení, je obvykle třeba tuto sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl formulovat do podoby farmaceutického prostředku, a to v souladu se standardní farmaceutickou praxí. Dalším aspektem tohoto vynálezu tedy je farmaceutický prostředek zahrnující účinné, netoxické množství sloučeniny obecného vzorce (I) a farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo.

19.02.02

Sloučeniny obecného vzorce (I), farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin a farmaceutické prostředky zahrnující tyto sloučeniny a/nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle tohoto vynálezu mohou být zcela bez obtíží podávány jakýmkoli obvyklým způsobem podávání léků, jako například orálně, topicky, parenterálně nebo inhalací. Uvedené sloučeniny obecného vzorce (I) je možné podávat v běžných lékových formách, které se připravují standardními postupy, jež zahrnují smíchání sloučeniny obecného vzorce (I) se standardními farmaceutickými nosiči. Sloučeniny obecného vzorce (I) je rovněž možné podávat v běžných dávkách v kombinaci se známou, druhou terapeuticky aktivní látkou. Výše uvedené postupy mohou zahrnovat smíchávání, granulaci a lisování nebo rozpouštění uvedených složek, a to podle požadované formy výsledného přípravku. Je zřejmé, že forma a charakter daného farmaceuticky přijatelného nosiče nebo ředidla je dána množstvím aktivní složky, se kterou má být tento nosič, respektive ředidlo kombinován (kombinováno), způsobem podávání výsledného farmaceutického prostředku a dalšími, všeobecně známými faktory. Uvedené nosiče musí být „přijatelné“ v tom smyslu, že jsou slučitelné s ostatními složkami daného farmaceutického prostředku a zároveň nejsou škodlivé pro příjemce tohoto prostředku.

Uvedený farmaceutický nosič může být například pevný nebo kapalný. Jako příklad pevného nosiče je možné uvést laktosu, sádrovec, sacharosu, mastek, želatinu, agar, pektin, arabskou gumu, stearát hořečnatý, kyselinu stearovou a podobně. Jako příklad kapalného nosiče je možné uvést sirup, podzemnicový olej, olivový olej, vodu a podobně. Podobně může uvedený nosič nebo ředidlo zahrnovat materiál způsobující zpoždění

19.02.02

uvolňování, přičemž takovéto materiály jsou v dané oblasti techniky dobře známé a jejich příkladem je glycerylmonostearát nebo glycerylstearát, a to samotný nebo v kombinaci s voskem.

Podle tohoto vynálezu je možné použít širokou škálu farmaceutických forem. Pokud se tedy používá pevný nosič, je možné farmaceutický přípravek vytvořit ve formě tablety nebo může mít takovýto přípravek podobu tvrdé želatinové kapsle, prášku, pelety, pilulky nebo pastilky. Množství pevného nosiče se může měnit v širokém rozsahu, avšak výhodně činí toto množství od přibližně 25 miligramů do přibližně 1 gramu. Pokud se používá kapalný nosič, může mít přípravek podle tohoto vynálezu formu sirupu, emulze, měkké želatinové kapsle, sterilní injikovatelné kapaliny, jako je ampule nebo nevodná kapalná suspenze.

Sloučeniny obecného vzorce (I) podle tohoto vynálezu je možné podávat topicky, tj. nesystemicky. Nesystemickým podáváním se v kontextu tohoto vynálezu rozumí externí podávání sloučeniny obecného vzorce (I) na pokožku nebo do lícni dutiny a vkapávání uvedené sloučeniny do ucha, oka nebo nosu, takže sloučenina podle předmětného vynálezu nijak výrazně nevstupuje do krevního oběhu. Na druhé straně systemickým podáváním se rozumí orální, intravenózní, intraperitoneální a intramuskulární podávání.

Skupina farmaceutických prostředků podle tohoto vynálezu, které jsou vhodné pro topické podávání, zahrnuje kapalně nebo semikapalně přípravky, jež jsou vhodné pro penetraci skrz kůži do místa zánětu, jako jsou tekuté masti, roztoky, krémy, masti a pasty, a kapky, jež jsou vhodné pro podávání do očí, uší a

19.02.02

nosu. Aktivní složka podle předmětného vynálezu může tvořit v případě farmaceutického prostředku pro topické podávání od 0,001 hmotnostního procenta do 10 hmotnostních procent, například od 1 hmotnostního procenta do 2 hmotnostních procent, z celkové hmotnosti uvedeného farmaceutického prostředku. Aktivní složka podle předmětného vynálezu může nicméně tvořit až 10 hmotnostních procent, avšak výhodně tvoří méně než 5 hmotnostních procent, výhodněji od 0,1 hmotnostního procenta do 1 hmotnostního procenta z celkové hmotnosti uvedeného farmaceutického prostředku.

Skupina roztoků podle předmětného vynálezu zahrnuje takové roztoky, které jsou vhodné pro aplikaci na kůži nebo do oka. Oční roztok může zahrnovat sterilní vodný roztok, který může případně obsahovat baktericid a který je možné připravit podobným způsobem jako kapky. Roztoky nebo tekuté masti pro aplikaci na kůži mohou rovněž zahrnovat činidlo pro urychlení schnutí a pro chlazení kůže, jako je alkohol nebo aceton, a/nebo zvlhčovač, jako je glycerol nebo olej, jako je ricinový olej nebo podzemnicový olej.

Krémy, masti nebo pasty podle předmětného vynálezu jsou semikapalné farmaceutické prostředky pro vnější použití, které zahrnují aktivní složku podle tohoto vynálezu. Uvedené farmaceutické prostředky je možné vyrobit smícháním aktivní složky podle předmětného vynálezu v jemně rozmělněné nebo práškové formě, a to buď samotné nebo v roztoku nebo suspenzi ve vodné nebo nevodné kapalině s mastným nebo nemastným základem, přičemž k tomuto smíchání dochází pomocí vhodného zařízení. Uvedený základ může zahrnovat uhlovodíky, jako je tvrdý, měkký nebo kapalný parafin, glycerol, včelí vosk, mýdlo

19.02.02

obsahující kov; klíh; přírodní olej, jako je mandlový olej, kukuřičný olej, podzemnicový olej, ricinový olej nebo olivový olej; tuk z ovčí vlny nebo jeho deriváty nebo mastné kyseliny, jako je kyselina stearová nebo olejová, spolu s alkoholem, jako je propylenglykol nebo makrogel. Uvedený farmaceutický prostředek může zahrnovat jakoukoli vhodnou povrchově aktivní látku, jako je aniontová, kationtová nebo neiontová povrchově aktivní látka, jako je ester sorbitanu nebo jeho polyoxyethylenový derivát. Uvedený farmaceutický prostředek může rovněž zahrnovat suspenzační činidla, jako jsou přírodní kaučuky, deriváty celulosy, nebo anorganické materiály, jako jsou různé formy oxidu křemičitého, a další složky, jako je lanolin.

Kapky podle předmětného vynálezu mohou zahrnovat sterilní vodné nebo olejové roztoky nebo suspenze a je možné je připravit rozpuštěním aktivní složky podle tohoto vynálezu ve vhodném vodném roztoku baktericidního a/nebo fungicidního činidla a/nebo jiného vhodného konzervačního činidla, přičemž uvedený roztok výhodně obsahuje povrchově aktivní látku. Výsledný roztok je možné následně vyčeřit filtrací, převést do vhodného zásobníku, který se následně těsně uzavře a sterilizuje půl hodiny v autoklávu při teplotě od 98 °C do 100 °C. V alternativním případě je možné uvedený roztok sterilizovat filtrací a převést do uvedeného zásobníku aseptickým způsobem. Jako příklad baktericidního a fungicidního činidla, které může být obsaženo v kapkách podle předmětného vynálezu, je možné uvést nitrát nebo acetát fenylrtuti (0,002 hmotnostního procenta), benzalkoniumchlorid (0,01 hmotnostního procenta) a chlorhexidinacetát (0,01 hmotnostního procenta). Skupina činidel vhodných pro

19.02.02

přípravu olejového roztoku zahrnuje glycerol, zředěný alkohol a propylenglykol.

Sloučeniny obecného vzorce (I) je možné podávat parenterálně, tj. intravenózně, intramuskulárně, subkutánně, intranasálně, intrarektálně, intravaginálně nebo intraperitoneálně. Obecně výhodné jsou subkutánní a intramuskulární formy parenterálního podávání. Příslušné lékové formy pro uvedené typy podávání je možné připravit obvyklými postupy. Sloučeniny obecného vzorce (I) je rovněž možné podávat inhalací, tj. intranasální nebo orální inhalací. Příslušné lékové formy pro tento typ podávání, jako je aerosol nebo inhalátor s odměřováním jednotlivých dávek, je možné připravit opět běžně známými postupy.

V případě všech výše popsaných způsobů použití sloučeniny obecného vzorce (I) se denní dávka uvedené sloučeniny při orálním podávání výhodně pohybuje v rozmezí od přibližně 0,01 miligramů/kilogram celkové tělesné hmotnosti do přibližně 80 miligramů/kilogram celkové tělesné hmotnosti. V případě parenterálního podávání se denní dávka sloučeniny podle tohoto vynálezu pohybuje v rozmezí od přibližně 0,001 miligramů/kilogram celkové tělesné hmotnosti do přibližně 80 miligramů/kilogram celkové tělesné hmotnosti. V případě topického podávání uvedené sloučeniny se denní dávka pohybuje výhodně v rozmezí od 0,1 miligramu do 150 miligramů, přičemž uvedená dávka se podává v jednu až čtyřikrát, výhodně dvakrát až třikrát denně. V případě inhalačního podávání uvedené sloučeniny se denní dávka pohybuje výhodně v rozmezí od přibližně 0,01 miligramu/kilogram celkové tělesné hmotnosti do přibližně 1 miligramu/kilogram celkové tělesné hmotnosti.

19.02.02

Odborníkovi v dané oblasti je zřejmé, že optimální množství a časový odstup jednotlivých dávek sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné sloučeniny je určen povahou a rozsahem léčeného stavu, lékovou formou, způsobem a místem podávání a konkrétním pacientem, který má být léčen, přičemž uvedená optima je možné stanovit běžně používanými způsoby. Dále je odborníkovi v dané oblasti zřejmé, že optimální průběh léčby, tj. počet dávek sloučeniny obecného vzorce (I) nebo její farmaceuticky přijatelné soli podávaných během jednoho dne po daný počet dní, může odborník v dané oblasti zjistit pomocí běžných testů pro stanovení průběhu léčby.

#### Příklady provedení vynálezu

##### Syntetické příklady

Předmětný vynález bude dále popsán pomocí následujících příkladů, které slouží jen pro ilustraci a nijak neomezují jeho rozsah. Veškeré zde uváděné hodnoty teploty jsou ve stupních Celsia, všechna použitá rozpouštědla měla nejvyšší možnou čistotu a pokud není uvedeno jinak, všechny reakce probíhaly za bezvodých podmínek v argonové atmosféře.

V níže uvedených příkladech jsou veškeré teploty udávány ve stupních Celsia (°C). Pokud není uvedeno jinak, byla hmotnostní spektra měřena na hmotnostním spektrometru VG Zab s použitím ionizace bombardováním rychlými atomy (FAB).  $^1\text{H}$  NMR spektra (dále označovaná jen zkratkou NMR) byla měřena na spektrometru Bruker AM 250 nebo Bruker AM 400 při frekvenci 250 megahertz, respektive 400 megahertz. Pro označení

19.02.02

multiplicity signálů byly použity následující zkratky: s = singlet, d = dublet, t = triplet, q = kvartet, m = multiplet a br označuje široký signál.

Mžiková chromatografie byla prováděna na silikagelu Merck Silica gel 60 (230-400 mesh).

#### Příklad 1

##### *Příprava N-(3-karboxyfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močoviny*

Roztok 1,37 gramu (1 ekvivalent) kyseliny 3-aminobenzoové v N,N-dimethylformamidu (DMF) reagoval přibližně 2 hodiny při teplotě přibližně 80 °C s 1,98 gramu (1 ekvivalent) 2-bromfenylisokyanátu. Roztok byl ochlazen a produkt byl přečištěn rekrystalizací ze směsi dichlormethan/směs hexanů, čímž bylo získáno 1,28 gramu požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

MS (ES) M-H = 333.

#### Příklad 2

##### *Příprava N-(3-karboxymethylfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močoviny*

Roztok 0,151 gramu (1 ekvivalent) kyseliny 3-aminofenyl-octové v N,N-dimethylformamidu (DMF) reagoval přibližně 2 hodiny při teplotě přibližně 80 °C s 0,198 gramu (1 ekvivalent) 2-bromfenylisokyanátu. Roztok byl ochlazen a produkt byl přečištěn rekrystalizací ze směsi

19.03.02

dichlormethan/směs hexanů, čímž bylo získáno 0,32 gramu požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

MS (ES) M-H = 347.

### Příklad 3

#### *Příprava N-(3-karboxymethylfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močoviny*

Roztok 151 miligramů (1 ekvivalent) kyseliny 3-aminofenyl-octové v N,N-dimethylformamidu (DMF) reagoval přibližně 2 hodiny při teplotě přibližně 80 °C se 188 miligramy (1 ekvivalent) 2,3-dichlorfenylisokyanátu. Roztok byl ochlazen a produkt byl přečištěn rekrystalizací ze směsi dichlormethan/směs hexanů, čímž bylo získáno 0,12 gramu požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

MS (ES) M-H = 337.

### Příklad 4

#### *Příprava N-(3-karboxyfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močoviny*

Roztok 1,37 gramu (1 ekvivalent) kyseliny 3-aminobenzoové v N,N-dimethylformamidu (DMF) reagoval přibližně 2 hodiny při teplotě přibližně 80 °C s 1,88 gramu (1 ekvivalent) 2,3-dichlorfenylisokyanátu. Roztok byl ochlazen a produkt byl přečištěn rekrystalizací ze směsi dichlormethan/směs hexanů, čímž bylo získáno 1,01 gramu požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

MS (ES) M-H = 323.

19.02.02

## Příklad 5

Příprava *N*-[3-(2-karboxyethyl)fenyl]-*N'*-(2,3-dichlorfenyl)-močoviny

## a) Kyselina 3-aminodihydroskořicová

K roztoku 500 miligramů kyseliny 3-nitrodihydroskořicové v ethylacetátu bylo přidáno 500 miligramů 10% palladia na aktivním uhlí. Vzniklá suspenze byla propláchnuta vodíkem a ponechána míchat přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs byla propláchnuta argonem a přefiltrována přes celit. Získaný filtrát byl zahuštěn a zbytek byl překrystalizován z toluenu a ethylacetátu.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) 6,95 (t, 1H), 6,4 (m, 3H), 2,7 (t, 2H), 2,45 (t, 2H).

b) *N*-[3-(2-Karboxyethyl)fenyl]-*N'*-(2,3-dichlorfenyl)močovina

Roztok 83 miligramů (1 ekvivalent) kyseliny 3-amino-dihydroskořicové v *N,N*-dimethylformamidu (DMF) reagoval přibližně 2 hodiny při teplotě přibližně 80 °C s 94 miligramy (1 ekvivalent) 2,3-dichlorfenylisokyanátu. Roztok byl ochlazen a produkt byl přečištěn rekrystalizací ze směsi dichlormethan/směs hexanů, čímž bylo získáno 0,037 gramu požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) 9,45 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,31 (m, 4H), 7,24 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 2,73 (t, 2H), 2,54 (t, 2H).

19.02.02

## Příklad 6

*Příprava N-(2,4-dichlor-3-karboxy)-N'-(2-bromfenyl)močoviny*

## a) Kyselina 5-amino-2,6-dichlorbenzoová

K roztoku 2,0 gramů kyseliny 2,6-dichlorbenzoové v ethylacetátu bylo přidáno 1,5 gramu 10% palladia na aktivním uhlí. Vzniklá suspenze byla propláchnuta vodíkem a ponechána míchat přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs byla propláchnuta argonem a přefiltrována přes celit. Získaný filtrát byl zahuštěn a zbytek byl překrystalizován z ethylacetátu a směsi hexanů, čímž bylo získáno 0,7 gramu požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

$^1\text{H}$  NMR (DMSO) 7,15 (d, 1H), 6,8 (d, 1H), 5,74 (br s, 1H).

## b) N-(2,4-Dichlor-3-karboxy)-N'-(2-bromfenyl)močovina

Roztok 250 miligramů (1 ekvivalent) kyseliny 5-amino-2,6-dichlorbenzoové v N,N-dimethylformamidu (DMF) reagoval přibližně 2 hodiny při teplotě přibližně 80 °C se 153 mikrolitry (1 ekvivalent) 2-bromfenylisokyanátu. Roztok byl ochlazen a produkt byl přečištěn rekrystalizací ze směsi dichlormethan/směs hexanů, čímž bylo získáno 35 miligramů požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

MS (ES) M-H = 401.

## Příklad 7

*Příprava N-(4-chlor-3-karboxyfenyl)-N'-(2-bromfenyl)močoviny*

Roztok 1,71 gramu (1 ekvivalent) kyseliny 5-amino-2-chlorbenzoové v N,N-dimethylformamidu (DMF) reagoval přibližně

19.02.02

2 hodiny při teplotě přibližně 80 °C s 1,98 gramu (1 ekvivalent) 2-bromfenylisokyanátu. Roztok byl ochlazen a produkt byl přečištěn rekrystalizací ze směsi dichlormethan/směs hexanů, čímž bylo získáno 0,880 gramu požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.  
MS (ES) M-H = 367.

#### Příklad 8

##### *Příprava N-(4-chlor-3-karboxyfenyl)-N'-(2,3-dichlorfenyl)-močoviny*

Roztok 1,71 gramu (1 ekvivalent) kyseliny 5-amino-2-chlorbenzoové v N,N-dimethylformamidu (DMF) reagoval přibližně 2 hodiny při teplotě přibližně 80 °C s 1,88 gramu (1 ekvivalent) 2,3-dichlorfenylisokyanátu. Roztok byl ochlazen a produkt byl přečištěn rekrystalizací ze směsi dichlormethan/směs hexanů, čímž bylo získáno 1,57 gramu požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.  
MS (ES) M-H = 357.

#### Příklad 9

##### *Příprava N-(4-chlor-3-karboxyfenyl)-N-(3-chlorfenyl)močoviny*

Roztok 1,71 gramu (1 ekvivalent) kyseliny 5-amino-2-chlorbenzoové v N,N-dimethylformamidu (DMF) reagoval přibližně 2 hodiny při teplotě přibližně 80 °C s 1,53 gramu (1 ekvivalent) 3-chlorfenylisokyanátu. Roztok byl ochlazen a produkt byl přečištěn rekrystalizací ze směsi dichlormethan/směs hexanů, čímž bylo získáno 0,66 gramu

19.02.02

požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky.

MS (ES) M-H = 323.

### Biologické příklady

Inhibiční účinky sloučenin podle předmětného vynálezu na chemokinin IL-8 a GRO $\alpha$  byly stanoveny následujícím in vitro testem:

#### Testy vázání k receptoru

[<sup>125</sup>I]IL-8 (rekombinantní lidský) byl získán od společnosti Amersham Corp., Arlington Heights, IL, USA a jeho měrná aktivita byla 2000 Ci/milimol. GRO $\alpha$  byl získán od společnosti NEN - New England Nuclear. Všechny ostatní chemikálie měly analytickou čistotu. Vysoké hladiny rekombinantního lidského receptoru IL-8 typu  $\alpha$  a  $\beta$  byly jednotlivě exprimovány v buňkách vaječníku čínského křečka, a to způsobem, který byl již dříve popsán (viz. publikace Holmes a spolupracovníci, *Science*, **1991**, 253, 1278). Membrány buněk vaječníku čínského křečka byly homogenizovány rovněž dříve popsaným způsobem (viz. publikace Haour a spolupracovníci, *J. Biol. Chem.*, **1974**, 249, 2195-2205) s tím rozdílem, že jako homogenizační pufr byla použita směs 10 milimolů Tris-HCl, 1 milimolu MgSO<sub>4</sub>, 0,5 milimolu kyseliny ethylendiamintetraoctové (EDTA), 1 milimolu  $\alpha$ -toluensulfonylfluoridu (MPMSF), 0,5 miligramu/litr leupeptinu, jejíž pH bylo 7,5. Koncentrace membránového proteinu byla stanovena mikrotestovací soupravou od společnosti Pierce Co., přičemž při tomto stanovení se jako standard používal albumin z hovězího séra. Všechny testy byly provedeny na 96-jímkových mikroplatech. Každá reakční směs

19.02.02

obsahovala 0,25 nanomolu  $^{125}\text{I}$  IL-8 nebo  $^{125}\text{I}$  GRO $\alpha$  a 0,5 mikrogramu/mililitr IL-8R $\alpha$  nebo 1,0 mikrogram/mililitr IL-8R $\beta$  membrány ve směsi 20 milimolů bis(trispropan)ového a 0,4 milimolu Tris-HCl pufru, jejíž pH bylo 8,0 a která obsahovala 1,2 milimolu  $\text{MgSO}_4$ , 0,1 milimolu EDTA, 25 milimolů NaCl a 0,03 procenta CHAPS. Dále bylo do směsi přidáno testované léčivo neboli testovaná sloučenina, přičemž toto léčivo bylo předem rozpuštěno v DMSO tak, aby bylo dosaženo výsledné koncentrace daného léčiva v rozmezí od 0,01 nanomolu do 100 mikromolů. Uvedený test byl zahájen přidáním  $^{125}\text{I}$  IL-8. Po jedné hodině při teplotě místnosti bylo výše popsané plato sklizeno k tomu určeným zařízením Tomtec, a to na filtrační desku ze skleněných vláken, jež byla blokována směsí 1 procento polyethyleniminu/0,5 procenta BSA, tato deska byla třikrát promyta směsí 25 milimolů NaCl, 10 milimolů Tris-HCl, 1 milimolu  $\text{MgSO}_4$ , 0,5 milimolu EDTA, 0,03 procenta CHAPS, jejíž pH bylo 7,4. Poté byl uvedený filtr usušen a vyhodnocen na kapalinovém scintilačním čítači Betaplate. Rekombinantní receptor IL-8R $\alpha$ , neboli receptor typu I, byl v této souvislosti označen také jako nepřipustný receptor a rekombinantní receptor IL-8R $\beta$ , neboli receptor typu II, byl v této souvislosti označen také jako připustný receptor.

Zástupci sloučenin obecného vzorce (I), kterými byly sloučeniny připravené v příkladech 1 až 9, vykázali v případě připustných modelů inhibiční aktivitu. Při uvedeném testu nevykázaly žádnou aktivitu tyto sloučeniny: N-(2,4-dichlor-3-karboxy)-N'-(2,3-dichlorfenyl)močovina, N-(3-karboxyfenyl)-N'-(fenyl)močovina a N-(3-methylkarboxyfenyl)-N'-(fenyl)močovina.

19.02.02

## Test chemotaxe

In vitro inhibiční vlastnosti shora uvedených sloučenin byly stanoveny při testu chemotaxe neutrofilu, který byl proveden způsobem popsáním v publikaci Current Protocols in Immunology, vol. I, Suppl 1, Unit 6.12.3., jejíž obsah je zahrnut v tomto textu jako odkazový materiál. Neutrofilly byly izolovány z lidské krve způsobem popsáním v publikaci Current Protocols in Immunology, vol. I, Suppl 1, Unit 7.23.1, jejíž obsah je zahrnut v tomto textu jako odkazový materiál. Chemoatraktanty, kterými byly IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$  a NAP-2 byly v koncentraci v rozmezí od 0,1 nanomolu do 100 nanomolů umístěny do spodní komory 48-jímkové komory (Neuro Probe, Cabin John, MD, USA). Uvedené dvě komory byly od sebe odděleny polykarbonátovým filtrem o tloušťce 5 mikrometrů. Při testování sloučenin podle předmětného vynálezu byly tyto sloučeniny smíchány s uvedenými buňkami (v koncentraci od 0,001 nanomolu do 1000 nanomolů) těsně před přidáním uvedených buněk do horní komory. Inkubace byla ponechána probíhat ve zvlhčovaném inkubátoru s atmosférou obsahující 5 procent CO<sub>2</sub> při teplotě přibližně 37 °C po dobu 45 až 90 minut. Na konci inkubace byla odstraněna uvedená polykarbonátová membrána, její vrchní strana byla omyta a následně byla uvedená membrána obarvena, přičemž při tomto barvení byl použit postup Diff Quick (Baxter Products, McGaw Park, IL, USA). Buňky, které byly chemotaxovány do daného chemokininu byly vizuálně čítány za pomoci mikroskopu. Pro každý vzorek byly obvykle čítána čtyři pole a zjištěný počet byl zprůměrován, čímž byl získán průměrný počet buněk, které migrovaly. Každý vzorek byl testován trojmo a každá sloučenina byla testována alespoň čtyřikrát. K některým buňkám (které sloužily jako pozitivní

19.02.02

srovnávací buňky) nebyla přidána žádná sloučenina a tyto buňky tak představovaly maximální chemotaktickou odezvu uvedených buněk. V případě, kdy bylo žádoucí použít negativního srovnání (nestimulovaných buněk), nebyl do spodní komory přidán žádný chemokinin. Rozdíl mezi aktivitou pozitivních srovnávacích buněk a aktivitou negativních srovnávacích buněk představoval chemotaktickou aktivitu uvedených buněk.

#### Test uvolňování elastasy

Sloučeniny podle předmětného vynálezu byly testovány na jejich schopnost zabránit uvolňování elastasy z lidských neutrofilů. Neutrofily byly izolovány z lidské krve způsobem popsaným v publikaci Current Protocols in Immunology, vol. I, Suppl 1, Unit 7.23.1. Do každé jímky 96-jímkového plata bylo umístěno  $0,88 \times 10^6$  PMN buněk suspendovaných v Ringerově roztoku (který obsahoval NaCl 118, KCl 4,56, NaHCO<sub>3</sub> 25, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1,03, glukosu 11,1, HEPES 5 mikromolů a jehož pH bylo 7,4), přičemž každá z jímek obsahovala 50 mikrolitrů uvedené suspenze. Do plata bylo přidáno 50 mikrolitrů testované sloučeniny (v množství od 0,001 nanomolu do 1000 nanomolů), 50 mikrolitrů roztoku cytochalasinu B (o koncentraci 20 mikrogramů/mililitr) a 50 mikrolitrů Ringerova roztoku. Takto ošetřené buňky byly 5 minut zahřívány na teplotu 37 °C v atmosféře obsahující 5 procent CO<sub>2</sub> a při relativní vlhkosti 95 procent a následně k nim byl přidán IL-8, GRO $\alpha$ , GRO $\beta$ , GRO $\gamma$  nebo NAP-2 v konečné koncentraci od 0,01 nanomolu do 1000 nanomolů. Reakce byla ponechána běžet 45 minut, poté bylo uvedené plato odstředěno (800 x G, 5 minut) a bylo izolováno 100 mikrolitrů supernatantu. Tento supernatant byl nejprve přidán do druhého 96-jímkového plata a poté k němu byl přidán

19.02.03

umělý elastasový substrát (konkrétně MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC, který byl získaný od společnosti Nova Biochem, La Jolla, CA, USA), přičemž tento substrát byl rozpuštěn v solance pufrované fosfátovým pufrem a jeho výsledná koncentrace byla 6 mikrogramů/mililitr. Okamžitě po přidání uvedeného substrátu bylo plato umístěno do fluorescenčního čítače 96-jímkového plata (Cytofluor 2350, Millipore, Bedford, MA, USA) a způsobem popsáním v publikaci Nakajima a spolupracovníci, *J. Biol. Chem.*, **1979**, 254, 4027 byly v 3minutových intervalech odečítány příslušné údaje. Množství elastasy uvolněné z PMN buněk bylo vypočteno měřením rychlosti degradace MeOSuc-Ala-Ala-Pro-Val-AMC.

TNF- $\alpha$  při testu traumatického poranění mozku

Tento test sloužil pro vyzkoušení exprese mRNA faktoru tumorové nekrózy v určitých oblastech mozku, ke které docházelo po experimentálně vyvolaném traumatickém poranění mozku (TBI) u krys, přičemž toto poranění bylo vyvoláno laterální tekutinou a poklepem. Protože TNF- $\alpha$  je schopen indukovat faktor růstu nervu (NGF) a stimulovat uvolňování dalších cytokininů z aktivovaných astrocytů, hraje tato posttraumatická změna v expresi genu TNF- $\alpha$  důležitou roli jak při akutní, tak při regenerativní odezvě na poranění CNS. Vhodnou stať na toto téma je možné nalézt ve zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo WO 97/35856 nebo ve zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo WO 97/49286, jejichž obsah je zahrnut v tomto textu jako odkazový materiál.

19.02.02

### Model poranění CNS pro mRNA IL- $\beta$

Tento test sloužil pro charakterizaci regionální exprese mRNA interleukininu-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) v určitých oblastech mozku, ke které docházelo po experimentálně vyvolaném traumatickém poranění mozku (TBI) u krys, přičemž toto poranění bylo vyvoláno laterální tekutinou a poklepem. Z výsledků těchto testů vyplývá, že po traumatickém poranění mozku (TBI) dochází v určitých oblastech mozku k regionální stimulaci dočasné exprese mRNA IL-1 $\beta$ . Tyto regionální změny v cytokinech, jako je IL-1 $\beta$ , hrají určitou roli při posttraumatické patologické nebo regenerativní odezvě na poranění CNS. Vhodnou statí na toto téma je možné nalézt ve zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo WO 97/35856 nebo ve zveřejněné mezinárodní přihlášce číslo WO 97/49286, jejichž obsah je zahrnut v tomto textu jako odkazový materiál.

### In vivo test aterosklerózy

In vivo modely pro měření aterosklerózy u myši byly založeny na testu popsaném Paigenem a spolupracovníky, ve kterém byly provedeny níže popsané změny. Viz. publikace Paigen B., Morrow A., Holmes, P. A., Mitchell D., Williams R. A. „Quantitative assesment of atherosclerotic lesions in mice“, *Atherosclerosis*, **1987**, 68, 231-240; a publikace Groot P. H. E., van Vlijmen B. J. M., Benson G. M., Hofker M. H., Schiffelers R., Vidgeon-Hart M., Havekes L. M. „Quantitative assesment of aortic atheroscleroticis in APOE\*3 Leiden transgenic mice and its relationship to serum cholesterol exposure“, *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.*, **1996**, 16, 926-933.

## Rozřezávání a obarvování aortální dutiny

Řezy aortálního kořene byly získány dříve popsaným způsobem, který lze ve stručnosti popsat tak, že příslušná srdce byla rozpůlena těsně pod úrovní srdeční komory a spodní část srdce spolu s aortálním kořenem byla odebrána pro analýzu. Po ekvilibraci uvedené tkáně v OCT sloučenině přes noc byla srdce ponořená do OCT sloučeniny upnuta do kryostatu (Bright Instrument Company Ltd. Velká Británie), přičemž aorta mířila směrem k upínači. Tkáň byla zmrazena obklopením uvedeného upínače suchým ledem. Následně byla srdce rozřezávána ve směru kolmém k ose aorty, přičemž rozřezávání započalo v srdeční tkáni a pokračovalo ve směru aorty. Jakmile došlo k identifikaci aortálního kořene tím, že se objevily tři srdeční chlopně, byly odebrány různé řezy o velikosti 10 milimetrů, které byly umístěny na želatinové proužky. Řezy byly 1 hodinu sušeny na vzduchu a následně krátce opláchnuty 60procentním isopropylalkoholem. Jednotlivé řezy byly obarveny barvivem Oil Red O, přičemž jako kontrastní barvivo sloužil Mayerův hematoxylin, byly překryty glycerolovou želatinou a těsně uzavřeny v želatinovém pouzdře pomocí laku na nehty.

## Kvantifikace aterosklerózy v aortálním kořeni

Byl pořízen obraz deseti různých řezů aortálního kořene, přičemž tyto obrazy byly získány pomocí mikroskopu Olympus BH-2 vybaveného objektivem se čtyřnásobným zvětšením a videokamerou (Hitachi, HV-C10). 24-bitové barevné obrázky byly načítány a analyzovány pomocí PC (Datacell Pentium P5-133, Datacell, Berks, Velká Británie), který byl opatřen snímkovací deskou (Snapper, Active Imaging Ltd., Bers, Velká Británie), a

19.02.02

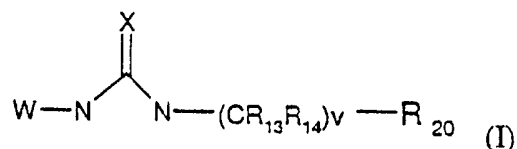
pomocí softwaru Optimas (verze 5.1, Optimas Corporation, WA, USA). Jednotlivé obrazy byly získávány při stejném osvětlení, s použitím stejného mikroskopu, stejné kamery a stejného PC. Kvantifikace oblastí aterosklerotických lézí byla provedena obtažením jednotlivých lézí rukou s pomocí uvedeného softwaru Optimas. Minimální rozlišení barev bylo nastaveno tak, aby došlo ke kvantifikaci červeně zbarvených oblastí nacházejících se uvnitř jednotlivých lézí. Absolutní hodnoty pro průřezové oblasti uvedených lézí a pro červeně zbarvené oblasti byly získány kalibrací uvedeného softwaru pomocí obrázku mřížky na diapozitivu pořízeném hemocytometrem.

Obsah všech publikací, včetně patentové literatury, citovaných v tomto textu je zároveň zahrnut v tomto textu jako odkazový materiál.

Výše uvedený text zcela popisuje podstatu předmětného vynálezu, včetně jeho výhodných provedení. Modifikace a vylepšení konkrétně popsaných provedení předmětného vynálezu rovněž spadají do rozsahu následujících patentových nároků. Průměrný odborník v dané oblasti techniky by měl být na základě výše uvedeného popisu schopen využívat předmětný vynález v jeho plném rozsahu, aniž by za tímto účelem bylo potřeba uvádět upřesňující informace. Z tohoto důvodu slouží všechny výše popsané příklady pouze pro ilustraci a lepší pochopení podstaty tohoto vynálezu a nijak neomezují jeho rozsah.

## P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce (I):



kde

X je atom kyslíku nebo atom síry;

R je skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{C}(\text{O})_2\text{H}$ , skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NH}-\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ , skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{C}(\text{O})\text{NR}_6'\text{R}_7'$ , skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}_b$ , skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{S}(\text{O})_2\text{NHR}_c$ , skupina  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_r\text{NHC}(\text{X}_2)\text{NHR}_b$  nebo tetrazolylový kruh;

X<sub>2</sub> je atom kyslíku nebo atom síry;

R<sub>1</sub> je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, halogenem substituovanou alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(\text{CR}_8\text{R}_8)_q\text{S}(\text{O})_t\text{R}_4$ , hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxylovou skupinu, arylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do

4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heteroarylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovanou alkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$ , alkenyl- $C(O)NR_4R_5$  skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$ , skupinu  $S(O)_3R_8$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$ , alkenyl- $C(O)R_{11}$  skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, alkenyl- $C(O)OR_{11}$  skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_{17}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ , nebo dvě skupiny  $R_1$  spolu vytvářejí skupinu  $O-(CH_2)_5O$  nebo pěti- až šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh, přičemž všechny uvedené skupiny obsahující arylové, heteroarylové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované;

n je celé číslo od 1 do 3;

m je celé číslo od 1 do 3;

q je 0, nebo celé číslo od 1 do 10;

r je 0, nebo celé číslo od 1 do 4;

s je celé číslo od 1 do 3;

t je 0, nebo celé číslo 1 nebo 2;

v je celé číslo od 1 do 4;

$R_4$  a  $R_5$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou arylovou skupinu, případně substituovanou arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou heteroarylovou skupinu, případně substituovanou heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo skupiny  $R_4$  a  $R_5$  spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pěti- až sedmičlenný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku, atom dusíku a atom síry;

$R_6$  a  $R_7$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo skupiny  $R_6$  a  $R_7$  spolu s

atomem dusíku, ke kterému jsou vázány, tvoří pěti- až sedmičlenný kruh, který může případně obsahovat další heteroatom vybraný ze skupiny zahrnující atom kyslíku, dusíku nebo síry;

R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, aryllovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovanou alkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, přičemž pouze jedna ze skupin R<sub>6</sub> a R<sub>7</sub> může představovat atom vodíku;

Y je nezávisle vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, atom halogenu, nitroskupinu, kyanoskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, alkenylovou skupinu obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, halogenem substituovanou alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do

10 atomů uhlíku, azidovou skupinu, skupinu  $(CR_8R_8)_qS(O)_tR_4$ , hydroxylovou skupinu, hydroxyalkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylovou skupinu, arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, aryloxylovou skupinu, arylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heteroarylalkyloxylovou skupinu obsahující v alkyloxylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinu, heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heteroarylalkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovanou alkenylovou skupinu obsahující v alkenylové části od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(CR_8R_8)_qNR_4R_5$ , alkenyl- $C(O)NR_4R_5$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_5$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)NR_4R_{10}$ , skupinu  $S(O)_3H$ , skupinu  $S(O)_3R_8$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)R_{11}$ , alkenyl- $C(O)R_{11}$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, alkenyl- $C(O)OR_{11}$  skupinu, která v alkenylové části obsahuje od 2 do 10 atomů uhlíku, skupinu  $C(O)R_{11}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qC(O)OR_{12}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qOC(O)R_{11}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qNR_4C(O)R_{11}$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qNHS(O)_2R_d$ , skupinu  $(CR_8R_8)_qS(O)_2NR_4R_5$ , nebo dvě skupiny Y spolu mohou vytvářet skupinu  $O-(CH_2)_sO-$  nebo pěti- až

šestičlenný nasycený nebo nenasycený kruh, přičemž všechny uvedené skupiny obsahující arylové, heteroarylové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované;

R<sub>8</sub> je atom vodíku nebo alkylová skupina obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku;

R<sub>10</sub> je alkyl-C(O)<sub>2</sub>R<sub>8</sub> skupina, která v alkylové části obsahuje od 1 do 10 atomů uhlíku;

R<sub>11</sub> je vybraná ze skupiny zahrnující atom vodíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou arylovou skupinu, případně substituovanou arylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou heteroarylovou skupinu, případně substituovanou heteroarylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou heterocyklickou skupinu, nebo případně substituovanou heterocyklickou skupinou substituovanou alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku;

R<sub>12</sub> je atom vodíku, alkylová skupina obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, případně substituovaná arylová skupina nebo případně substituovaná arylalkylová skupina;

$R_{13}$  a  $R_{14}$  jsou nezávisle na sobě vybrané ze skupiny zahrnující atom vodíku, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, nebo jedna ze skupin  $R_{13}$  a  $R_{14}$  může představovat případně substituovanou arylovou skupinu;

$R_{17}$  je alkylová skupina obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklická skupina, heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina, která v alkylové části obsahuje od 1 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny uvedené skupiny obsahující arylové, heteroarylové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované;

$R_a$  je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklická skupina, heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituované;

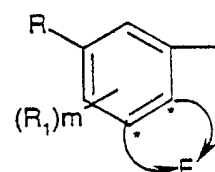
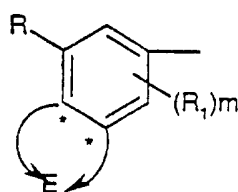
$R_b$  je skupina  $NR_6R_7$ , alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylová skupina obsahující

v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heterocyklická skupina, heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, kafr přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituované;

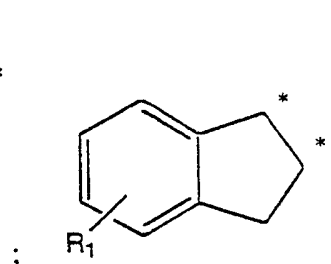
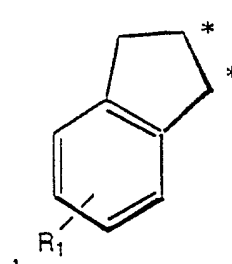
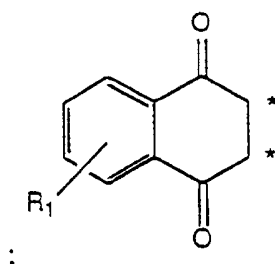
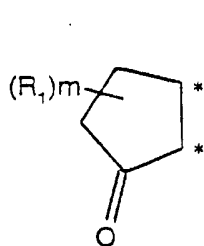
R<sub>c</sub> alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heterocyklická skupina, heterocyklickou skupinou substituovaná alkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heterocyklickou skupinou substituovaná alkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny tyto skupiny mohou být případně substituované jedním až třemi substituenty vybranými nezávisle ze skupiny zahrnující atom halogenu, nitroskupinu, halogenem substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkoxylovou skupinu obsahující od 1

do 4 atomů uhlíku, skupinu  $\text{NR}_6\text{C}(\text{O})\text{R}_a$ , skupinu  $\text{C}(\text{O})\text{NR}_6\text{R}_7$ , skupinu  $\text{S}(\text{O})_3\text{H}$  a  $\text{C}(\text{O})\text{O}$ -alkylovou skupinu obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku ;

$\text{R}_d$  je skupina  $\text{NR}_6\text{R}_7$ , alkylová skupina, arylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, arylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, heteroarylalkenylová skupina obsahující v alkenylové části od 2 do 4 atomů uhlíku, heterocyklická skupina nebo heterocyklickou substituovaná alkylová skupina obsahující v alkylové části od 1 do 4 atomů uhlíku, přičemž všechny uvedené skupiny obsahující arylové, heteroarylové a heterocyklické skupiny mohou být případně substituované;



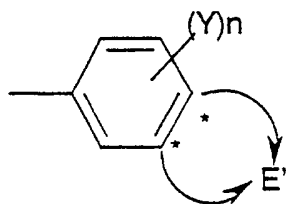
$\text{W}$  je skupina , skupina , přičemž kruh obsahující skupinu  $\text{E}$  je případně vybrán ze skupiny zahrnující



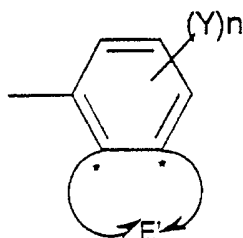
kde symbol hvězdičky (\*) označuje místo, kde je daný kruh vázaný k základnímu kruhu;

$R_{20}$  je skupina  $W_1$ , případně substituovaná heteroarylová skupina, případně substituovaná cykloalkylová skupina obsahující od 5 do 8 atomů uhlíku, případně substituovaná alkylová skupina obsahující od 1 do 10 atomů uhlíku, případně substituovaná alkenylová skupina obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku nebo případně substituovaná alkinylová skupina obsahující od 2 do 10 atomů uhlíku;

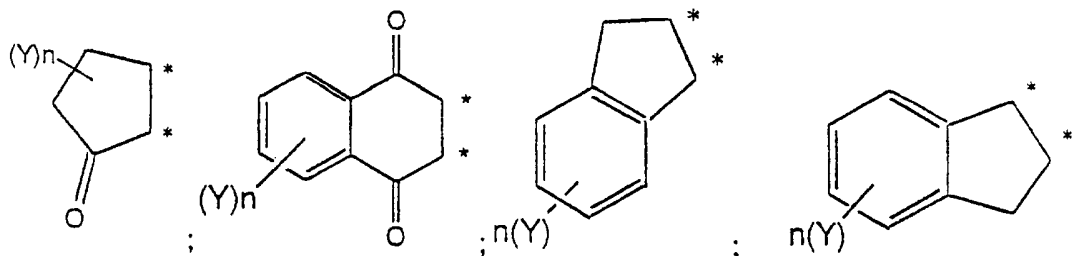
$W_1$  je skupina



nebo



skupina , přičemž kruh obsahující skupinu  $E'$  je případně vybraný ze skupiny zahrnující



kde symbol hvězdičky (\*) označuje místo, kde je daný kruh vázaný k základnímu kruhu;

nebo farmaceuticky přijatelných solí těchto sloučenin pro použití při léčení chemokininem zprostředkovaného chorobného stavu vybraného ze skupiny zahrnující malárii, restinózu, angiogenezi, aterosklerózu, osteoporózu, gingivitidu, nežádoucí uvolňování kmenových hematopoetických buněk a choroby způsobené respiračními viry, herpesviry a viry způsobujícími hepatitidu, kdy dochází k vázání uvedeného chemokininu k receptoru IL-8 $\alpha$  nebo  $\beta$  u savců.

2. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, ve které skupina R představuje skupinu  $(CR_8R_8)_rC(O)_2H$ .
3. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, ve které skupina  $R_1$  je vybraná ze skupiny zahrnující atom halogenu, kyanoskupinu, nitroskupinu, skupinu  $CF_3$ , skupinu  $C(O)NR_4R_5$ , alkenyl- $C(O)NR_4R_5$  skupinu, skupinu  $C(O)NR_4R_{10}$ , alkenyl- $C(O)OR_{12}$  skupinu, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkylovou skupinu, heteroarylalkenylovou skupinu nebo skupinu  $S(O)NR_4R_5$ .
4. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, ve které skupina  $R_{20}$  představuje skupinu  $W_1$ .
5. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, ve které skupina  $R_{20}$  představuje heteroarylovou skupinu.

6. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 4, ve které skupina Y je vybrána ze skupiny zahrnující atom halogenu, alkoxylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, případně substituovanou arylovou skupinu, případně substituovanou arylalkoxylovou skupinu, methyldioxy skupinu, skupinu  $\text{NR}_4\text{R}_5$ , thioalkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, thioarylovou skupinu, halogenem substituovanou alkoxylovou skupinu, případně substituovanou alkylovou skupinu obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu.
7. Sloučenina obecného vzorce (I) podle nároku 1, ve které skupina  $\text{R}_1$  je monosubstituovaná v poloze 2 nebo v poloze 4 nebo je disubstituovaná v polohách 2,4, a to elektronakceptorovou skupinou.

Zastupuje:

Dr. Pavel Zelený