

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2721

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **19.01.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **26.01.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/013365**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.02.2001**
(Věstník č. 2/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/01097**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/37666**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 K 5/03 A 61 P 19/02
C 07 K 5/027
C 07 K 5/023
C 07 K 5/062
C 07 K 5/083
A 61 K 38/05
A 61 K 38/06
A 61 P 35/00

(71) Přihlašovatel:

CV THERAPEUTICS, INC., Palo Alto, CA, US;

(72) Původce:

Wang Lisa, Burlingame, CA, US;
Lum Robert T., Palo Alto, CA, US;
Schow Steven R., Redwood City, CA, US;
Joly Alison, Sam Mateo, CA, US;
Kerwar Suresh, Westchester, NY, US;
Wick Michael M., Chestnut Hill, MA, US;

(74) Zástupce:

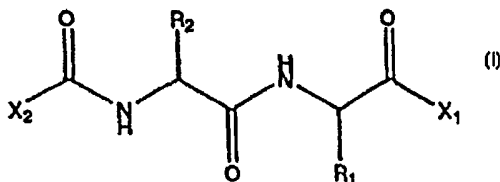
Čermák Karel Dr., Národní třída 32, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Alfa-ketoamidové inhibitory 20S proteasomu

(57) Anotace:

α -Ketoamidové sloučeniny vzorce I, kde jednotlivé symboly mají specifický význam, použitelné pro léčbu onemocnění zprostředkovaných 20S proteasomem u savců.



α -Ketoamidové inhibitory 20S proteasomu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká α -ketoamidových sloučenin použitelných pro léčbu onemocnění zprostředkovaných 20S proteasomem u savců.

Dosavadní stav techniky

Multikatalytické proteinasa neboli proteasom je vysoce konzervovaná buněčná struktura, která je odpovědná za ATP-dependentní proteolýzu většiny buněčných proteinů (Coux, O., Tanaka, K., a Goldberg, A., 1996, Ann. Rev. Biochem. 65:801-847). 20S proteasom obsahuje katalytické jádro komplexu a byl krystalizován z archebakterie *Thermoplasma acidophilum* (Lowe, J., Stock, D., Jap, B., Zwicki, P., Bauminster, W., a Huber, R., 1995, Science, 268: 533-539) a z kvasinky *Saccharomyces cerevisiae* (Groll, M., Ditzel, L., Lowe, J., Stock, D., Bochtler, M., Bartunik, HD., a Huber, R., 1997, Nature, 386: 436-471). Oproti archebakteriálnímu proteasomu, který primárně vykazuje chymotrypsinu podobnou proteolytickou aktivitu (Dahlmann, B., Kopp, F., Kuehn, L., Niedel, B., Pfeifer, G., 1989, FEBS Lett., 251: 125-131; Seemuller, E., Lupas, A., Zuw, F., Zwickl, P. a Baumeister, W., FEBS Lett. 359: 173 (1995)), mají eukaryotické proteasomy alespoň pět identifikovatelných proteolytických aktivit. Tři z těchto aktivit mají podobnou specifitu jako chymotrypsin, trypsin a peptidylglutamyl-peptidasy. Další dvě popsané aktivity přednostně štěpí peptidové vazby na karboxylovém konci aminokyselin s rozvětveným řetězcem (BrAAP) a peptidové vazby mezi neutrálními aminokyselinami s krátkým řetězcem (SnAAP) (Orlowski, M., 1990, Biochemistry 29: 10289-10297).

Ačkoliv obsahuje 20S proteasom proteolytické jádro, nemůže degradovat proteiny *in vivo*, pokud není v komplexu s 19S jednotkou, na kterémkoliv konci struktury, kde tato jednotka sama o sobě vlastní různé ATPasové aktivity. Tato vzniklá větší struktura je známá jako 26S proteasom a rychle degraduje proteiny, které byly určeny k degradaci pomocí přidání mnoha molekul 8,5 kDa polypeptidu ubiquitinu (přehled je uveden v Coux, O., Tanaka, K., a Goldberg, A., 1996, *Ann. Rev. Biochem.* 65:801-847).

Velké množství skupin odvozených od substrátů bylo použito jako potenciální inhibitory serin- a thiol-proteas. Bylo popsáno, že několik z těchto skupin jsou inhibitory proteasomu. Mezi takové skupiny patří peptid-aldehydy (Vinitsky, A., Michaud, C., Powers, J., a Orlowski, M., 1992, *Biochemistry* 31: 9421-9428; Tsubuki, S., Hiroshi, K., Saito, Y., Miyashita, N., Inomata, M., a Kawashima, S., 1993, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 196: 1195-1201; Rock, K.I., Gramm, C., Rothstein, L., Clark, K., Stein, R., Dick, L., Hwang, D. a Goldberg, A.L., (1994) *Cell* 78: 761-771), N-acetyl-L-leuciny-L-leuciny-L-norleucinal (ALLN) a N-acetyl-L-leuciny-L-leuciny-methional (LLM), kde nejúčinnějším inhibitorem tohoto typu je N-karbobenzoxyl-1-L-leuciny-L-leuciny-L-norvalinal (MG115). Jiné studie popisují serie dipeptidových inhibitorů, které mají hodnoty IC_{50} v rozmezí od 10 do 100 nM (Iqbal, M., Chatterjee, S., Kauer, J.C., Das, M., Messina, P., Freed, B., Biazzo, W. a Siman, R., 1995, *I-Med. Chem.* 38: 2276-2277). Serie α -ketokarbonylových a dipeptidových esterových derivátů kyseliny borité (Iqbai, M., Chatterjee, S., Kauer, J.C., Mallamo, J.P., Messina, P.A., Reiboldt, A. a Siman, R., 1996, *Bioorg. Med-Chem. Lett* 6: 287-290) a epoxyketonů (Spattenstein, A., Leban, J.J., Huang, J.J., Reinhardt, K.R., Viveros, O.H., Sigafos, J.

a Crouch, R., 1996, Tet. Lett. 37: 1434-1346) byly také popsány jako účinné inhibitory proteasomu.

Jinou sloučeninou, která inhibuje aktivitu proteasomu, je Lactacystin (Fenteany, G., Standaert, R.F., Lane, W.S., Choi, S., Corey, E.J., a Schreiber, S.L., 1995, Science 268: 726-731), což je metabolit *Streptomyces*. Tato molekula byla původně objevena pro svou schopnost indukovat růst neuritů v neuroblastomové buněčné linii (Omura, S., Matsuzaki, K., Fujimoto, T., Kosuge, K., Furuya, T., Fujita, S. a Nakagawa, A., 1991, J. Antibiot. 44: 117-118) a později bylo prokázáno, že inhibuje proliferaci několika typů buněk (Fenteany, G., Standaert, R.F., Reichard, G.A., Corey, E.J., a Schreiber, S.L., 1994, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 3358-3362).

Nyní je dobře známo, že proteasom je hlavní extralysosomální proteolytický systém účastnící se proteolytických drah, který je zásadní pro různé buněčné funkce, jako je dělení buněk, zpracování antigenu a degradace regulačních proteinů s krátkým poločasem života, jako jsou produkty onkogenů, cykliny a transkripční faktory (Ciechanover, A., 1994, Cell, 79: 13-21; Palombelli, V.J., Rando, O.J., Goldberg, A.L. a Maniatis, T., 1994, Cell 78: 773-785). Například, aktivní forma NF- κ B je heterodimer skládající se z p65 a p50 podjednotek. Podjednotka p50 je přítomná v cytosolu jako inaktivní prekursor (p105). Proteolytické zpracování p105 na p50 probíhá ubiquitin-proteasomovou dráhou. Kromě toho, zpracovaný p50 a p65 jsou v cytosolu udržovány ve formě inaktivního komplexu ve vazbě na inhibiční protein I κ B. Zánětlivé stimuly, jako je LPS, aktivují NF- κ B iniciací signální dráhy, které vede k degradaci I κ B. Tyto signály také stimulují přeměnu p105 na p50. Tak jsou dva proteolytické děje, oba řízené ubiquitin-proteasomovou dráhou, nutné pro podnětem indukovanou aktivaci NF- κ B.

Zjištění, že ubiquitinem zprostředkovaná proteasomální proteolytická dráha má zásadní úlohu v aktivaci NF- κ B, může být využito klinicky použitím inhibitorů namířených proti proteasomu. Abnormální aktivace NF- κ B, po které následuje stimulace syntézy cytokinů, byla pozorována u mnoha zánětlivých a infekčních onemocnění. Aktivace NF- κ B je také zásadní pro angiogenesi a pro expresi adhesních molekul (CAM a selektinů) a proto mohou být inhibitory proteasomu použity také v léčbě onemocnění spojených s cévním systémem.

Je dobře známo, že ubiquitin-proteasomová dráha je zásadní pro regulovanou destrukci cyklínů, které řídí výstup z mitosy a které umožňují vstup buněk do další fáze buněčného cyklu (Glutzer, M., Murray, A.W., a Kirschner, M.W. (1991), nature 349: 132-138). Proto způsobuje inhibice degradace cyklínů za použití inhibitorů proteasomu zástavu buněčného růstu. Proto je dalším možným použitím inhibitorů proteasomu jejich použití v léčbě onemocnění souvisejících s abnormálním buněčným růstem.

V současné literatuře bylo popsáno několik tříd inhibitorů 20S proteasomu. α -ketoamidová skupina byla použita v inhibitech proteas z mnoha důvodů. Konkrétně, bylo popsáno, že serie α -ketokarbonylových a dipeptidových esterových derivátů kyseliny borité (Iqbai, M., Chetterjee, S., Kauer, J.C., Mallamo, J.P., Messina, P.A., Reiboldt, A. a Siman, R., 1996, Bioorg. Med-Chem. Lett 6: 287-290) jsou účinnými inhibitory funkce 20S proteasomu. Deriváty kyseliny 3-indolpyrohroznové byly popsány jako farmaceuticky aktivní sloučeniny pro léčbu poruch centrálního nervového systému (DeLuca et al., WO 88/09789), které působí prostřednictvím modulace koncentrací kyseliny kynurenové v mozku.

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je způsob inhibice buněčné proliferace u savců, který využívá terapeuticky účinného množství sloučeniny, o které nebylo dosud známo, že má inhibiční účinky na proliferaci buněk.

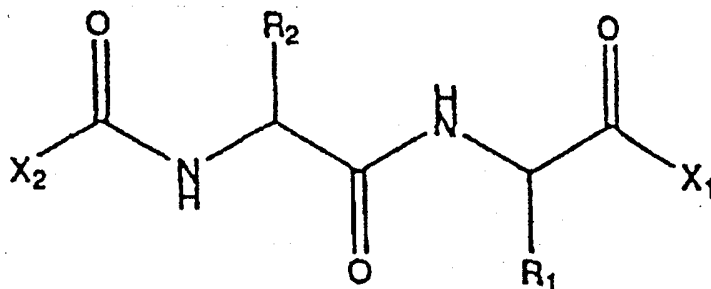
Předmětem předkládaného vynálezu je také způsob léčby onemocnění, která mohou být ovlivněna inhibicí funkce proteasomu.

Dalším předmětem předkládaného vynálezu je způsob léčby proliferativních onemocnění, který využívá inhibice funkce proteasomu.

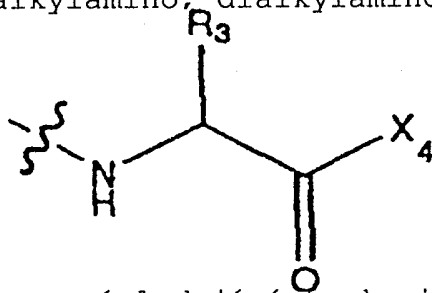
Jiným předmětem předkládaného vynálezu je použití terapeuticky účinného množství zde popsané sloučeniny pro inhibici buněčné proliferace u lidí.

Ještě jiným předmětem předkládaného vynálezu je použití terapeuticky účinného množství zde popsané sloučeniny pro inhibici funkcí proteasomu.

V jednom provedení má sloučenina podle předkládaného vynálezu následující vzorec:



kde X_2 je Ar nebo $Ar-X_3$, kde X_3 je $-C=O$ nebo CH_2CO- , a kde Ar je fenyl, substituovaný fenyl, indol, substituovaný indol a nebo jakýkoliv jiný heteroaryl; R_1 a R_2 jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vedlejší řetězce známých přirozených α -aminokyselin a syntetických aminokyselin, vodík, přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku, substituovaný přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku, aryl, substituovaný aryl, substituovaný přímý nebo rozvětvený aryl o 1-10 atomech uhlíku, alkoxyaryl, cykloalkyl o 3-8 atomech uhlíku, heterocyklus, substituovaný heterocyklus, heteroaryl a substituovaný heteroaryl; X_1 je vybrán z následujících skupin: hydroxid, monoalkylamino, dialkylamino, alkoxid, aryloxid a



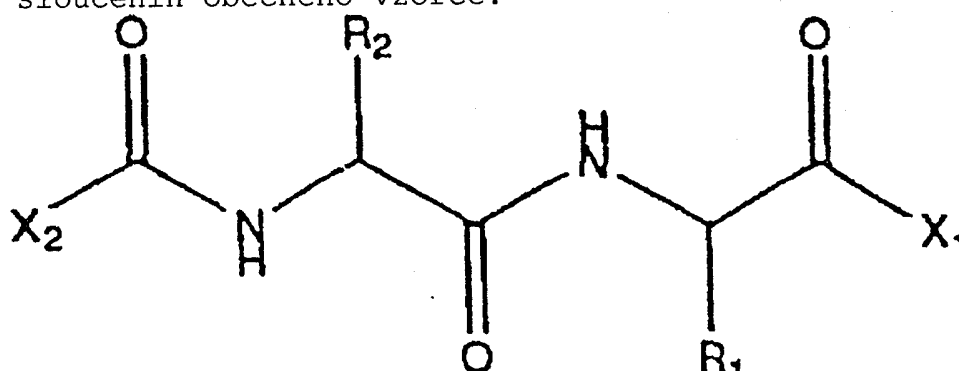
kde X_4 je vybrán z následujících skupin: hydroxid, arylamino, monoalkylamino, dialkylamino, alkoxid nebo arylalkoxid; a R_3 je vybrán ze skupiny zahrnující: vedlejší řetězce známých přirozených α -aminokyselin a syntetických aminokyselin, vodík, přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku, substituovaný přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku, aryl, substituovaný aryl, substituovaný přímý nebo rozvětvený aryl o 1-10 atomech uhlíku, alkoxyaryl, cykloalkyl o 3-8 atomech uhlíku, heterocyklus, substituovaný heterocyklus, heteroaryl a substituovaný heteroaryl.

V jiném provedení obsahuje předkládaný vynález způsob pro inhibici proteasomálního proteasového faktoru u savců, který obsahuje podání terapeuticky účinného množství výše uvedené sloučeniny tomuto savci.

22.08.00

V ještě jiném provedení obsahuje předkládaný vynález farmaceutický prostředek vzorce I a jednu nebo více farmaceutických přísad.

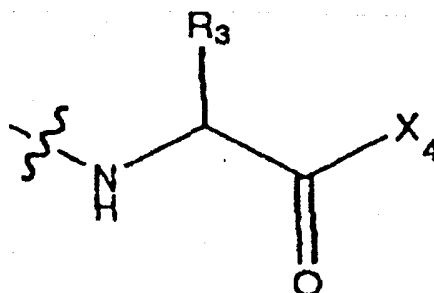
Předkládaný vynález obsahuje způsob pro léčbu onemocnění souvisejících s proliferací buněk, infekčních onemocnění a imunologických onemocnění u savců, zejména u lidí, který využívá sloučenin obecného vzorce:



kde

X_2 je Ar nebo Ar-X_3 , kde X_3 je $-\text{C}=\text{O}$ nebo $\text{CH}_2\text{CO}-$ nebo $(\text{CH}_2)_n$, kde $n = 0-2$, a kde Ar je fenyl, substituovaný fenyl, indol, substituovaný indol a nebo jakýkoliv jiný heteroaryl;

R_1 a R_2 jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vedlejší řetězce známých přirozených α -aminokyselin a syntetických aminokyselin, vodík, přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku, substituovaný přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku, aryl, substituovaný aryl, substituovaný přímý nebo rozvětvený aryl o 1-10 atomech uhlíku, alkoxyaryl, cykloalkyl o 3-8 atomech uhlíku, heterocyklus a substituovaný heterocyklus nebo heteroaryl a substituovaný heteroaryl. R_2 je výhodně biaryl nebo bifenyl. R_1 je výhodně isobutyl. X_1 je vybrán z následujících skupin: $-\text{OH}$, mono- nebo dialkylamino, alkoxid, aryloxid a



kde

X_4 je vybrán z následujících skupin: -OH, arylamino, monoalkylamino, dialkylamino, alkoxid nebo arylalkoxid; a výhodně je -OH;

R_3 je vybrán ze skupiny zahrnující: vedlejší řetězce známých přirozených α -aminokyselin a syntetických aminokyselin, vodík, přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku, substituovaný přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku, aryl, substituovaný aryl, substituovaný přímý nebo rozvětvený aryl o 1-10 atomech uhlíku, alkoxyaryl, cykloalkyl o 3-8 atomech uhlíku, heterocyklus a substituovaný heterocyklus, nebo heteroaryl a substituovaný heteroaryl. R_3 je výhodně CO_2H , $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, $(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$, Arg, Lys, Asn, Gln, Asp, Glu, Phe a Nle.

Termíny použité v předkládaném vynálezu mají následující významy:

"Halogen" označuje atom fluoru, bromu, chloru a jodu.

"Hydroxyl" označuje skupinu -OH.

"Thiol" nebo "merkapto" označuje skupinu -SH.

"Alkyl" označuje alkylovou skupinu s cyklickým, rozvětveným nebo přímým řetězcem, která obsahuje jeden až deset atomů uhlíku. Příklady takových skupin jsou methyl, ethyl, n-propyl, i-propyl, n-butyl, t-butyl, i-butyl (nebo 3-methylpropyl), cyklopropylmethyl, i-amyl, n-amyl, n-hexyl a podobně.

"Substituovaný alkyl" označuje nižší alkyl, jak byl definován výše, obsahující jednu nebo více skupin jako je hydroxyl, thiol, alkylthiol, halogen, alkoxy, amido, karboxyl,

cykloalkyl, substituovaný cykloalkyl, heterocyklus, cykloheteroalkyl, substituovaný cykloheteroalkyl, acyl, karboxyl, aryl, substituovaný aryl, aryloxy, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, alkylalkenyl, alkylalkinyl, alkylcykloalkyl, alkylcykloheteroalkyl, kyan. Tyto skupiny mohou být navázány na jakýkoliv atom uhlíku nižšího alkylu.

"Aryloxy" označuje skupiny $-OAr$, kde Ar je aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, jak budou definovány dále.

"Amino" označuje skupiny NRR' , kde R a R' mohou být nezávisle vodík, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, jak budou definovány dále, nebo acyl.

"Amido" označuje skupiny $-C(O)NRR'$, kde R a R' mohou být nezávisle vodík, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl, jak budou definovány dále.

"Karboxyl" označuje skupinu $-C(O)OR$, kde R je vodík, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, aryl, substituovaný aryl, heteroaryl nebo substituovaný heteroaryl a podobně, jak budou definovány dále.

"Aryl" nebo "Ar" označuje aromatickou karbocyklickou skupinu obsahující alespoň jeden aromatický kruh (například fenyl nebo bifenyl) nebo více kondenzovaných kruhů, ve kterých je alespoň jeden kruh aromatický (například 1,2,3,4-tetrahydronaftyl, naftyl, anthryl nebo fenanthryl).

"Substituovaný aryl" označuje aryl volitelně substituovaný jednou nebo více funkčními skupinami, jako jsou například následující skupiny: halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, alkylthio, acetylen, amino, amido, karboxyl, hydroxyl, aryl, aryloxy, heterocyklus, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, nitro, kyan, thiol, sulfamido a podobně.

"Heterocyklus" označuje nasycenou, nenasycenou nebo aromatickou karbocyklickou skupinu obsahující jeden kruh (např. morfolin, pyridyl nebo furyl) nebo více kondenzovaných kruhů (například naftpyridyl, chinoxalyl, chinoliny, indoliziny, indoliziny nebo benz[b]thienyl) a obsahující alespoň jeden heteroatom, jako je N, O nebo S v kruhu, který může být volitelně nesubstituovaný nebo substituovaný například halogenem, nižším alkylem, nižší alkoxy skupinou, alkylthio-skupinou, acetylenem, nebo skupinami vybranými z následujících skupin: amino, amido, karboxyl, hydroxyl, aryl, aryloxy, heterocyklus, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, nitro, kyan, thiol, sulfamido a podobně.

"Heteroaryl" nebo "hetar" označuje heterocyklus, ve kterém je alespoň jeden heterocyklický kruh aromatický. Výhodnými heteroaryly jsou fenyl, substituovaný fenyl, indol a substituované indoly.

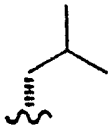
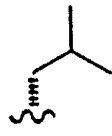
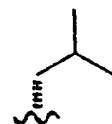
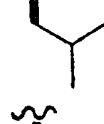
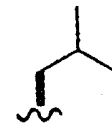
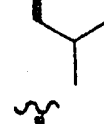
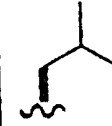
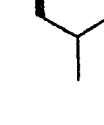
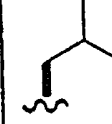
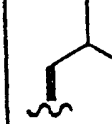
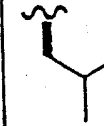
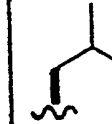
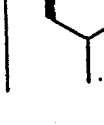
"Substituovaný heteroaryl" označuje heterocyklus volitelně mono- nebo poly-substituovaný jednou nebo více funkčními skupinami, jako jsou například následující skupiny: halogen, nižší alkyl, nižší alkoxy, alkylthio, acetylen, amino, amido, karboxyl, hydroxyl, aryl, aryloxy, heterocyklus, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, nitro, kyan, thiol, sulfamido a podobně.

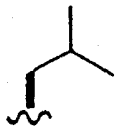
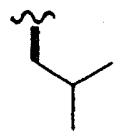
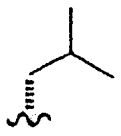
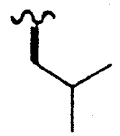
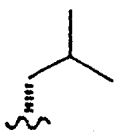
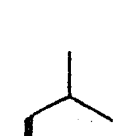
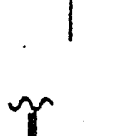
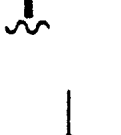
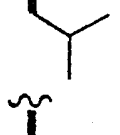
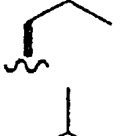
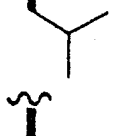
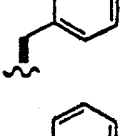
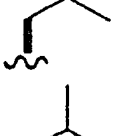
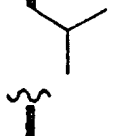
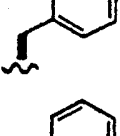
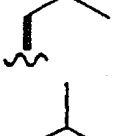
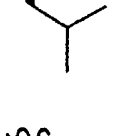
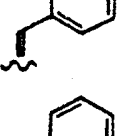
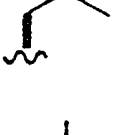
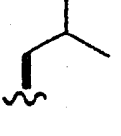
"Cykloalkyl" označuje divalentní cyklickou nebo polycyklickou alkylovou skupinu obsahující 3 až 15 atomů uhlíku.

"Substituovaný cykloalkyl" označuje cykloalkylovou skupinu obsahující jeden nebo více substituentů, jako jsou například následující skupiny: halogen, nižší alkyl, substituovaný nižší alkyl, alkoxy, alkylthio, acetylen, aryl, aryloxy, heterocyklus, heteroaryl, substituovaný heteroaryl, nitro, kyan, thiol, sulfamido a podobně.

Příklady sloučenin, které mohou být použity v terapeutických způsobech podle předkládaného vynálezu, zejména pro inhibici funkce proteasomu, jsou uvedeny v následující tabulce 1:

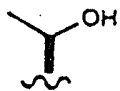
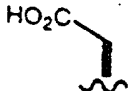
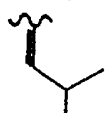
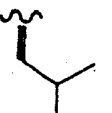
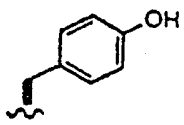
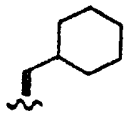
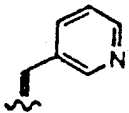
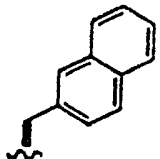
Tabulka 1: Sloučeniny použité pro inhibici 20S proteasomu

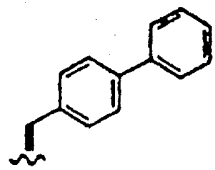
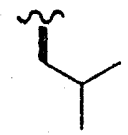
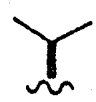
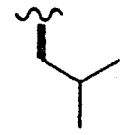
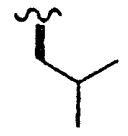
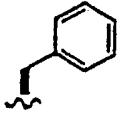
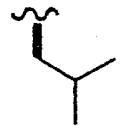
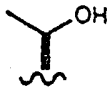
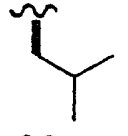
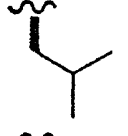
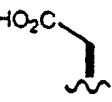
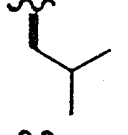
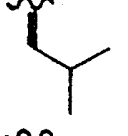
#	Ar	X ₂	R ₂	R ₁	X ₁	R ₃	X ₃
1	fenyl	CH ₂ CO			OH		
2	Indol	CH ₂ CO			OH		
3	Indol	CH ₂ CO			PhCH ₂ N		
4	Indol	CO					OH
5	Indol	CH ₂ CO					OH
6	fenyl	CH ₂ CO					OH
7	fenyl	CH ₂ CO					PhCH ₂ N
8	Indol	CO					PhCH ₂ N

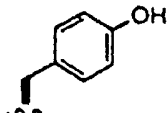
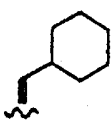
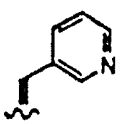
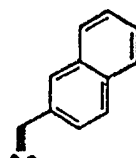
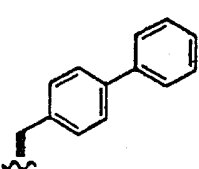
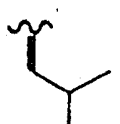
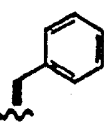
9	Indol	CH ₂ CO					PhCH ₂ N
10	Indol	CO			OH		
11	fenyl	CO			OH		
12	fenyl	CO					OH
13	fenyl	CH ₂ CO					OH
14	Indol	CO					OH
15	Indol	CH ₂ CO					OH
16	fenyl	CO					OH
17	Indol	CH ₂ CO					OH
18	Indol	CH ₂ CO					OH

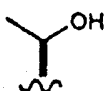
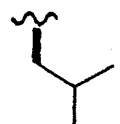
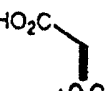
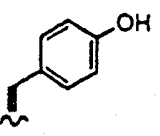
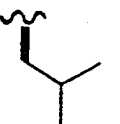
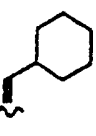
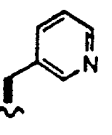
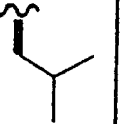
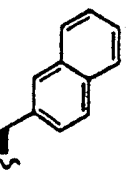
19	Indole	CH ₂ CO				OH
20	Indole	CH ₂ CO				OH
21	Indole	CH ₂ CO				OH
22	Indole	CH ₂ CO				OH
23	Indole	CH ₂ CO				OH
24	Indole	CH ₂ CO				OH
25	Indole	CH ₂ CO				OH
26	Indole	CH ₂ CO				OH
27	Indole	CH ₂ CO				OH
28	Indole	CH ₂ CO				OH
29	Indole	CH ₂ CO				OH

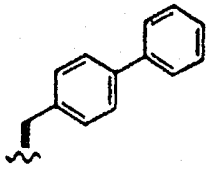
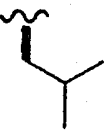
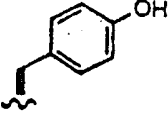
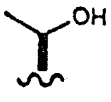
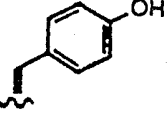
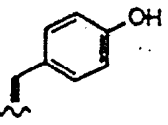
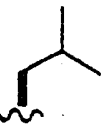
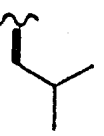
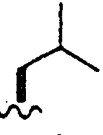
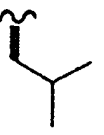
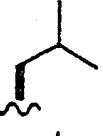
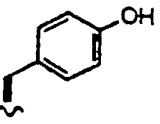
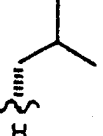
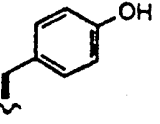
30	Indol.	CH ₂ CO				OH
31	Indol.	CH ₂ CO				OH
32	Indol.	CH ₂ CO				OH
33	Indol.	CH ₂ CO				OH
34	Indol.	CH ₂ CO				OH
35	Indol.	CH ₂ CO				OH
36	Indol.	CH ₂ CO				OH
37	Indol.	CH ₂ CO				OH
38	Indol.	CH ₂ CO	β-Ala			OH
39	Indol.	CH ₂ CO				OH
40	Indol.	CH ₂ CO				OH

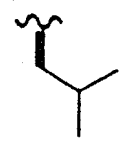
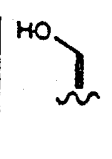
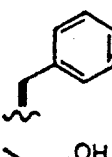
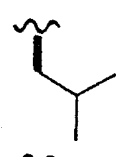
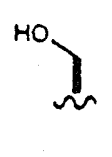
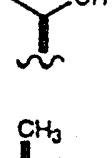
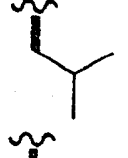
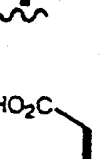
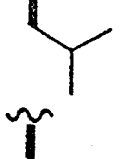
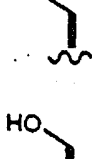
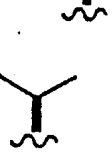
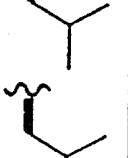
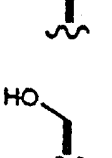
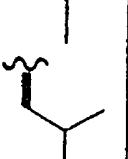
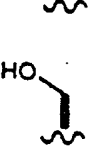
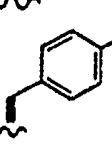
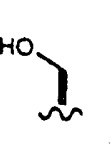
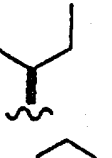
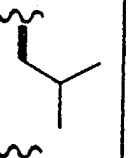
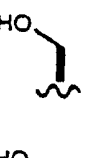
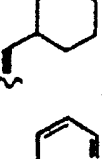
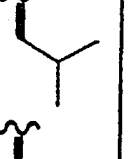
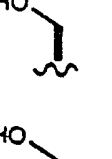
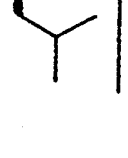
41	Indole	CH ₂ CO				OH
42	Indole	CH ₂ CO				OH
43	Indole	CH ₂ CO				OH
44	Indole	CH ₂ CO				OH
45	Indole	CH ₂ CO				OH
46	Indole	CH ₂ CO				OH
47	Indole	CH ₂ CO				OH
48	Indole	CH ₂ CO				OH
49	Indole	CH ₂ CO				OH
50	Indole	CH ₂ CO				OH

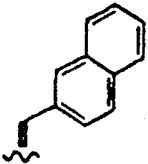
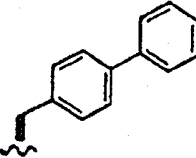
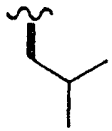
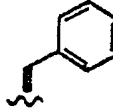
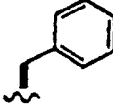
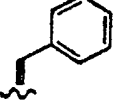
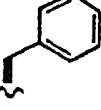
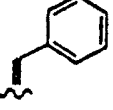
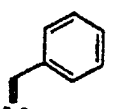
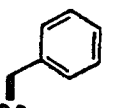
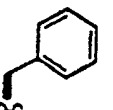
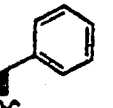
51	Indol	CH ₂ CO				OH
52	Indol	CH ₂ CO				OH
53	Indol	CH ₂ CO	β-Ala			OH
54	Indol	CH ₂ CO				OH
55	Indol	CH ₂ CO				OH
56	Indol	CH ₂ CO				OH
57	Indol	CH ₂ CO				OH
58	Indol	CH ₂ CO				OH
59	Indol	CH ₂ CO				OH
60	Indol	CH ₂ CO				OH

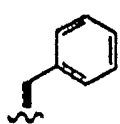
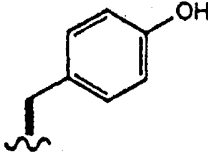
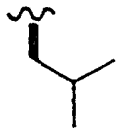
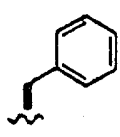
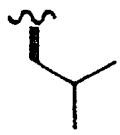
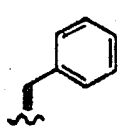
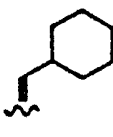
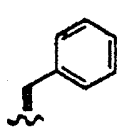
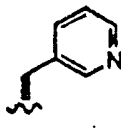
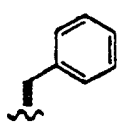
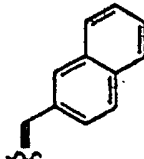
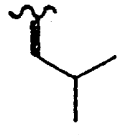
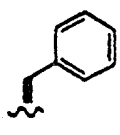
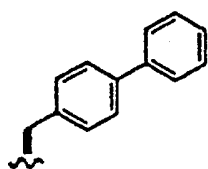
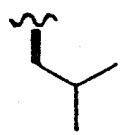
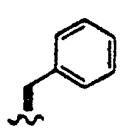
61	Indol	CH ₂ CO				OH
62	Indol	CH ₂ CO				OH
63	Indol	CH ₂ CO				OH
64	Indol	CH ₂ CO				OH
65	Indol	CH ₂ CO				OH
66	Indol	CH ₂ CO				OH
67	Indol	CH ₂ CO				OH
68	Indol	CH ₂ CO				OH
69	Indol	CH ₂ CO				OH
70	Indol	CH ₂ CO				OH

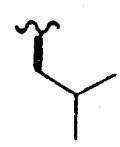
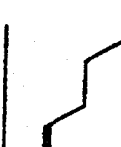
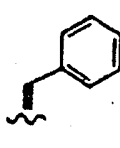
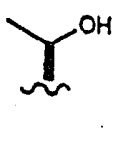
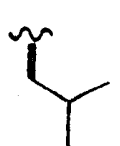
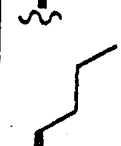
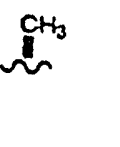
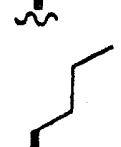
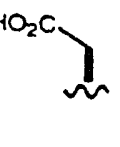
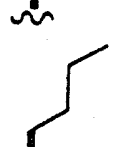
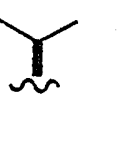
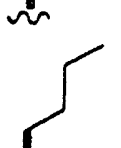
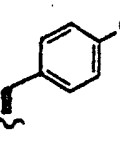
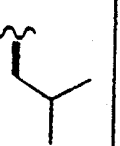
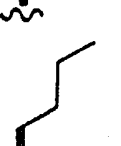
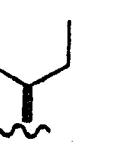
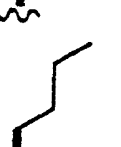
71	Indole	CH ₂ CO				OH
72	Indole	CH ₂ CO				OH
73	Indole	CH ₂ CO				OH
74	Indole	CH ₂ CO				OH
75	Indole	CH ₂ CO				OH
76	Indole	CH ₂ CO				OH
77	Indole	CH ₂ CO				OH
78	Indole	CH ₂ CO				OH
79	Indole	CH ₂ CO				OH
80	Indole	CH ₂ CO				OH

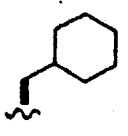
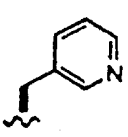
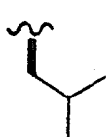
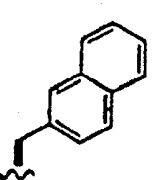
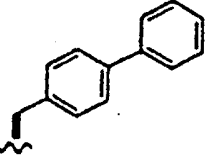
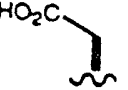
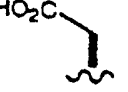
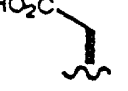
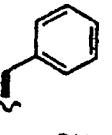
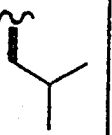
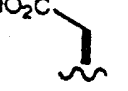
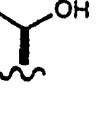
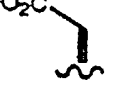
81	Indole	CH ₂ CO				OH
82	Indole	CH ₂ CO				OH
83	Indol.	CH ₂ CO				OH
84	Indole	CH ₂ CO	β-Ala			OH
85	Indole	CO				OH
86	Indol.	CH ₂ CO				OH
87	Indol.	CH ₂ CO				OH
88	Indole	CH ₂ CO				OH
89	Indole	CH ₂ CO				OH
90	Indol	CH ₂ CO	β-Ala			OH

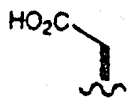
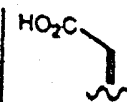
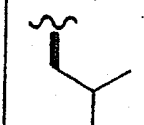
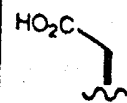
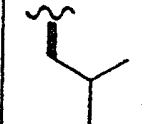
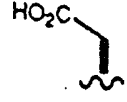
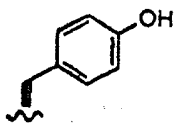
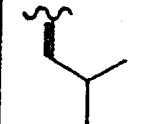
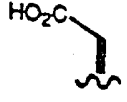
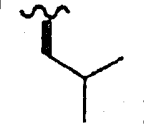
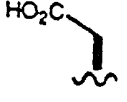
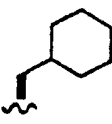
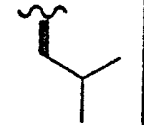
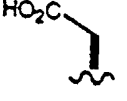
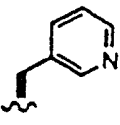
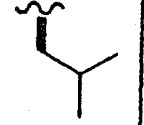
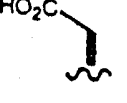
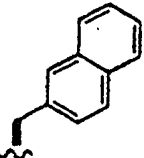
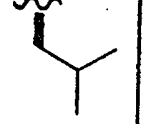
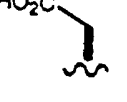
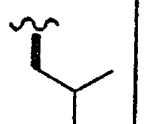
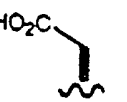
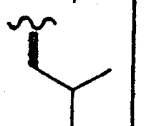
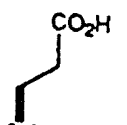
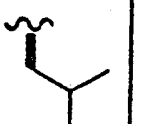
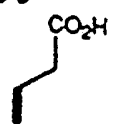
91	Indol	CH ₂ CO				OH
92	Indol	CH ₂ CO				OH
93	Indol	CH ₂ CO				OH
94	Indol	CH ₂ CO				OH
95	Indol	CH ₂ CO				OH
96	Indol	CH ₂ CO				OH
97	Indol	CH ₂ CO				OH
98	Indol	CH ₂ CO				OH
99	Indol	CH ₂ CO				OH
100	Indol	CH ₂ CO				OH
101	Indol	CH ₂ CO				OH

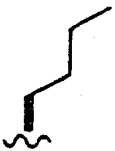
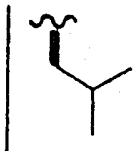
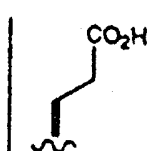
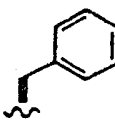
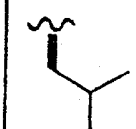
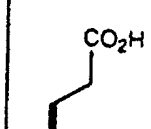
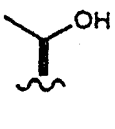
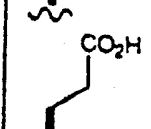
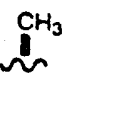
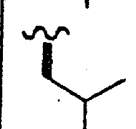
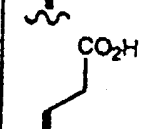
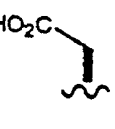
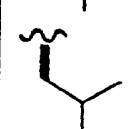
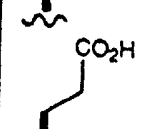
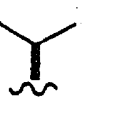
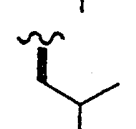
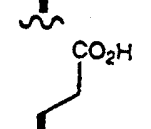
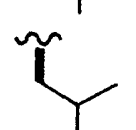
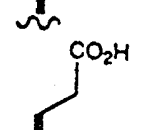
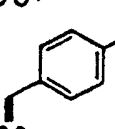
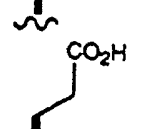
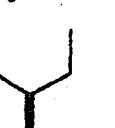
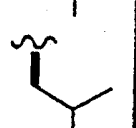
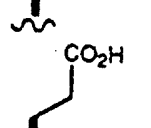
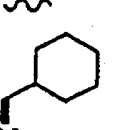
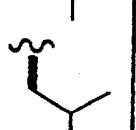
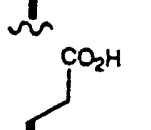
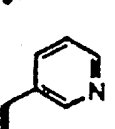
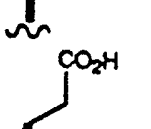
102	Indol	CH ₂ CO				OH
103	Indol	CH ₂ CO				OH
104	Indol	CH ₂ CO	H			OH
105	Indol	CH ₂ CO	β-Ala			OH
106	Indol	CH ₂ CO				OH
107	Indol	CH ₂ CO				OH
108	Indol	CH ₂ CO				OH
109	Indol	CH ₂ CO	CH ₃			OH
110	Indol	CH ₂ CO	HO ₂ C			OH
111	Indol	CH ₂ CO	Val			OH

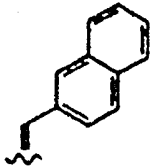
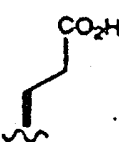
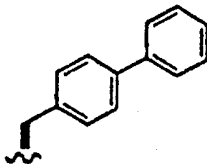
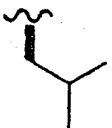
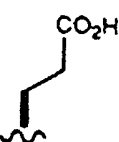
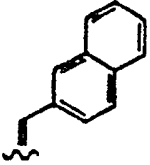
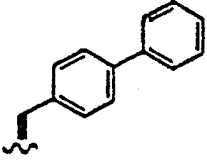
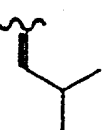
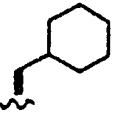
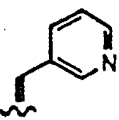
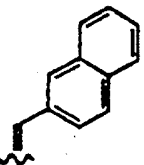
112	Indol-	CH ₂ CO	Nva			OH
113	Indole	CH ₂ CO				OH
114	Indole	CH ₂ CO				OH
115	Indole	CH ₂ CO				OH
116	Indole	CH ₂ CO				OH
117	Indole	CH ₂ CO				OH
118	Indole	CH ₂ CO				OH
119	Indole	CH ₂ CO				OH
120	Indole	CH ₂ CO	β-Ala			OH

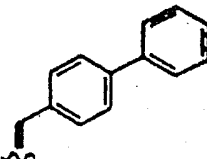
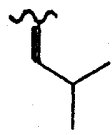
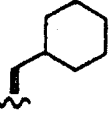
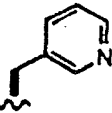
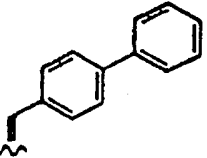
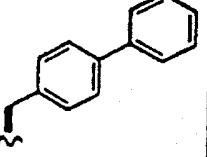
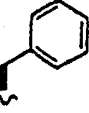
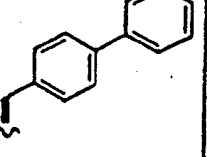
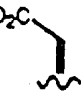
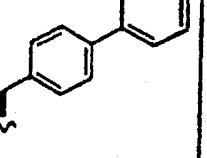
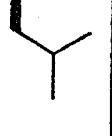
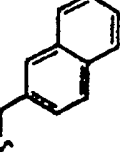
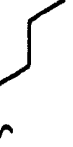
121	Indole	CH ₂ CO				OH
122	Indole	CH ₂ CO				OH
123	Indole	CH ₂ CO				OH
124	Indole	CH ₂ CO				OH
125	Indole	CH ₂ CO				OH
126	Indole	CH ₂ CO				OH
127	Indole	CH ₂ CO				OH
128	Indole	CH ₂ CO				OH
129	Indole	CH ₂ CO				OH

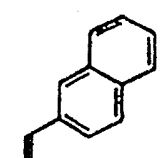
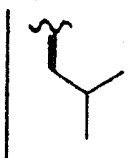
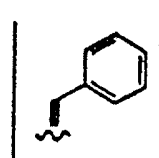
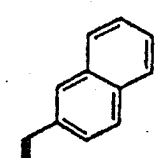
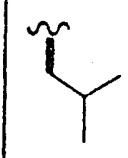
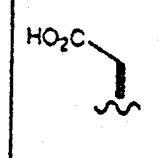
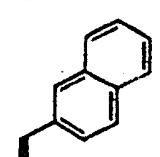
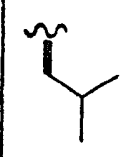
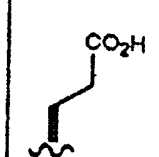
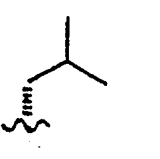
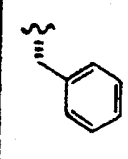
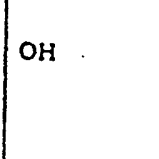
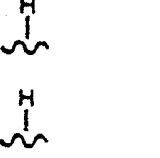
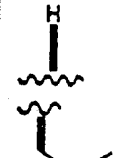
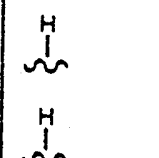
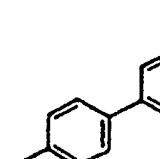
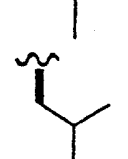
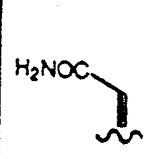
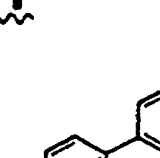
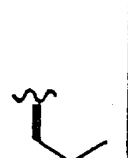
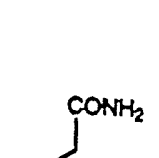
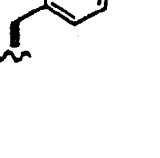
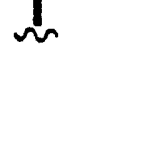
130	Indol	CH ₂ CO				OH
131	Indol	CH ₂ CO				OH
132	Indol	CH ₂ CO				OH
133	Indol	CH ₂ CO				OH
134	Indol	CH ₂ CO				OH
135	Indol	CH ₂ CO	β -Ala			OH
136	Indol	CH ₂ CO				OH
137	Indol	CH ₂ CO				OH
138	Indol	CH ₂ CO				OH
139	Indol	CH ₂ CO				OH

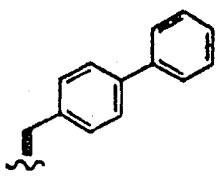
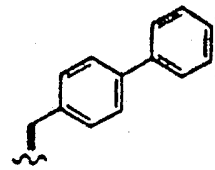
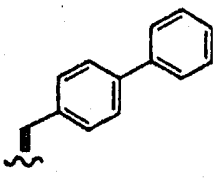
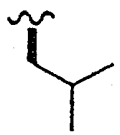
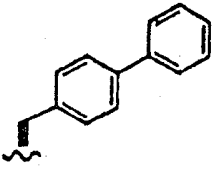
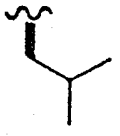
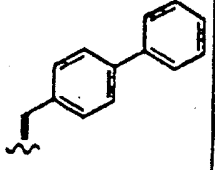
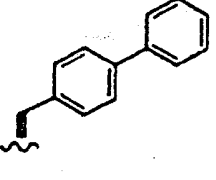
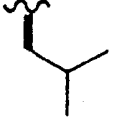
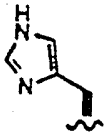
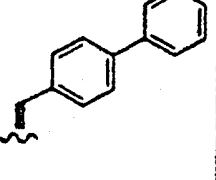
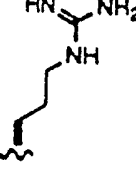
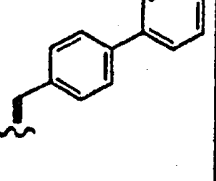
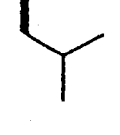
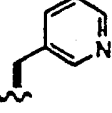
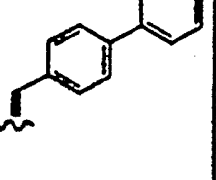
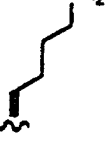
140	Indol	CH ₂ CO				OH
141	Indol	CH ₂ CO				OH
142	Indol	CH ₂ CO				OH
143	Indol	CH ₂ CO				OH
144	Indol	CH ₂ CO				OH
145	Indol	CH ₂ CO				OH
146	Indol	CH ₂ CO				OH
147	Indol	CH ₂ CO				OH
148	Indol	CH ₂ CO	4,4'-BPA			OH
149	Indol	CH ₂ CO	H			OH
150	Indol	CH ₂ CO	β-Ala			OH

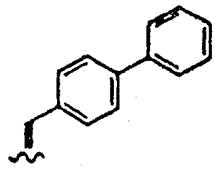
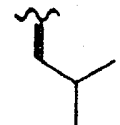
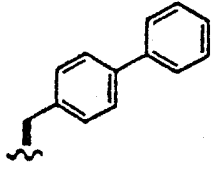
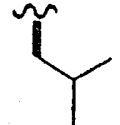
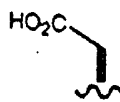
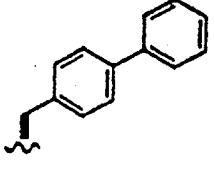
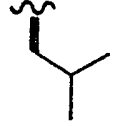
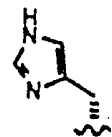
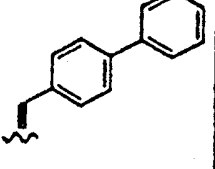
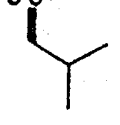
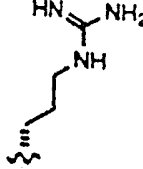
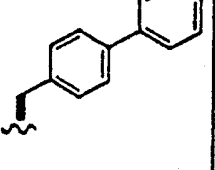
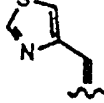
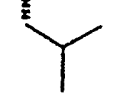
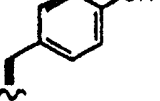
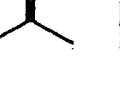
151	Indol ⁿ	CH ₂ CO				OH
152	Indol ⁿ	CH ₂ CO				OH
153	Indol ⁿ	CH ₂ CO				OH
154	Indol ⁿ	CH ₂ CO				OH
155	Indol ⁿ	CH ₂ CO				OH
156	Indol ⁿ	CH ₂ CO				OH
157	Indol ⁿ	CH ₂ CO				OH
158	Indol ⁿ	CH ₂ CO				OH
159	Indol ⁿ	CH ₂ CO				OH
160	Indol ⁿ	CH ₂ CO				OH
161	Indol ⁿ	CH ₂ CO				OH

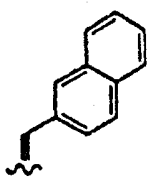
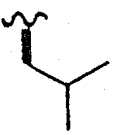
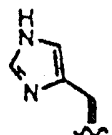
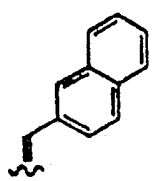
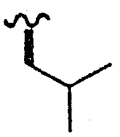
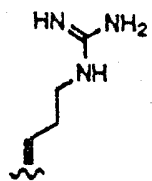
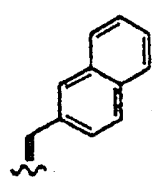
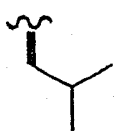
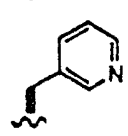
162	Indol	CH ₂ CO				OH
163	Indol	CH ₂ CO				OH
164	Indol	CH ₂ CO				OH
165	Indol	CH ₂ CO				OH
167	Indol	CH ₂ CO				OH
168	Indol	CH ₂ CO				OH
169	Indol	CH ₂ CO				OH
170	Indol	CH ₂ CO				OH

171	Indol	CH ₂ CO				OH
172	Indol	CH ₂ CO				OH
173	Indol	CH ₂ CO				OH
174	Indol	CH ₂ CO				OH
175	Indol	CH ₂ CO				OH
176	Indol	CH ₂ CO				OH
177	Indol	CH ₂ CO				OH
178	Indol	CH ₂ CO				OH

179	Indol	CH ₂ CO				OH
180	Indol	CH ₂ CO				OH
181	Indol	CH ₂ CO				OH
182	Indol	CH ₂ CO				OH
183	Indol	CH ₂ CO				OH
184	Indol	CH ₂ CO				OH
185	Indol	CH ₂ CO				OH
186	Indol	CH ₂ CO				OH

187	Indol	CH ₂ CO				OH
188	Indol	CH ₂ CO			β-Alanine	OH
189	Indol	CH ₂ CO				OH
190	Indol	CH ₂ CO				OH
191	Indol	CH ₂ CO				OH
192	Indol	CH ₂ CO				OH
193	Indol	CH ₂ CO				OH

194	Indol:	CH ₂ CO				OH
195	Indolr	CH ₂ CO				OH
196	Indol:	CH ₂ CO				OH
197	Indok	CH ₂ CO				OH
198	Indol	CH ₂ CO				OH
199	Indol:	CH ₂ CO				OH
200	Indol:	CH ₂ CO				OH
201	Indol:	CH ₂ CO				OH
202	Indolr	CH ₂ CO				OH
203	Indol:	CH ₂ CO				OH

204	Indol	CH ₂ CO				OH
205	Indol	CH ₂ CO				OH
206	Indol	CH ₂ CO				OH
207	Indol	CH ₂ CO	β-Alanin	β-Alanin	OH	

Sloučeniny popsané výše jsou použitelné pro léčbu onemocnění a poruch zprostředkovaných 20S proteasomem, jako jsou antiproliferativní onemocnění, nádory a záněty. Výhodné je použití sloučenin podle předkládaného vynálezu pro léčbu antiproliferativních onemocnění a zánětlivých onemocnění. Nejvýhodnější je použití sloučenin podle předkládaného vynálezu pro léčbu zánětlivých onemocnění.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu jsou použitelné pro léčbu onemocnění zprostředkovaných 20S proteasomem u savců.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podány savcům jak profylakticky, tak terapeuticky, jakýmkoliv způsobem podání, kterým je možno dopravit alespoň jednu sloučeninu podle předkládaného vynálezu k 20S proteasomu. Nelimitujícími příklady podání jsou orální, parenterální, dermální, transdermální, rektální, nasální nebo jakýkoliv jiný způsob podání farmaceutického prostředku, který je známý v oboru.

Prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být podány ve vhodných farmaceutických dávkových formách. Farmaceutická

dávková forma bude určena podle použitého způsobu podání. Termín "farmaceutická dávková forma" zahrnuje prostředky jako jsou tablety, kapsle, tekutiny a prášky, které obsahují inhibitory 20S proteasomu podle předkládaného vynálezu samostatně nebo v kombinaci s jednou nebo více farmaceutickými přísadami. Volba aditiv, jako jsou přísady a pomocné prostředky, bude opět záviset zejména na vybraném způsobu podání. Odborníkům v oboru budou známy různé prostředky a vehikula pro podání sloučenin podle předkládaného vynálezu.

Způsob podání vybraný pro sloučeniny podle předkládaného vynálezu bude určovat konečnou formu a složení farmaceutických dávkových forem obsahujících inhibitory 20S proteasomu podle předkládaného vynálezu. Například, orální podání sloučenin podle předkládaného vynálezu je provedeno ve formě tablet, kapslí, past, nápojů, granulí nebo roztoků, suspenzí a emulzí, které mohou být podány orálně, nebo v potravě nebo ve nápoji. Vnitřní podání může být také provedeno za použití prostředků s časově kontrolovaným uvolňováním obsahujících pomocné prostředky, jako jsou surfaktantem nebo škrobem potahované kapsle, nebo za použití prostředků s rychlým uvolňováním, jako jsou lyofilizované rychle rozpustné tablety. Dermální podání je provedeno, například, ve formě transdermálních náplastí, nástříkem nebo nanesením na kůži. Parenterální podání je provedeno, například, injekcí (intramuskulární, subkutání, intravenosní, intraperitoneální) nebo implantátem.

Mezi vhodné farmaceutické dávkové formy obsahující inhibitory 20S proteasomu podle předkládaného vynálezu patří, například, roztoky jako jsou roztoky pro injekce, orální roztoky, koncentráty pro orální podání po naředění, roztoky pro aplikaci na kůži nebo do tělních dutin, prostředky pro nanášení na kůži, gely; emulze a suspenze pro orální nebo pro dermální

podání a pro injekce; semi-solidní prostředky; prostředky, ve kterých je aktivní sloučenina zapracována do krémové baze nebo do baze pro emulze olej-ve-vodě nebo voda-v-oleji; pevné prostředky jako jsou prášky, předem připravené směsi nebo koncentráty, granule, pelety, tablety, hlinky, kapsle; aerosoly a inhalační prostředky; a tvarované prostředky obsahující aktivní složku.

Farmaceutické dávkové formy, které jsou ve formě roztoků, mohou být podány intravenosní, intramuskulární nebo subkutání injekcí. Roztoky pro injekce jsou připraveny rozpuštěním aktivní sloučeniny ve vhodném rozpouštědle, a pokud je to vhodné, tak přidáním pomocných činidel, jako jsou solubilizační činidla, kyseliny, zásady, pufovací soli, antioxidační činidla a konzervační činidla. Roztoky jsou sterilizovány filtrací a stáčený.

Alternativně mohou být roztoky obsahující sloučeniny podle předkládaného vynálezu podány orálně. Koncentráty sloučenin podle předkládaného vynálezu jsou výhodně podávány orálně pouze po naředění koncentrátu na koncentraci vhodnou pro orální podání. Orální roztoky a koncentráty jsou připraveny způsobem popsaným výše pro roztoky pro injekce. Roztoky pro aplikaci na kůži jsou aplikovány po kapkách, jsou roztírány, vmasírovány nebo nastříkány na kůži. Tyto roztoky jsou připraveny způsobem popsaným výše pro roztoky pro injekce.

Gely jsou aplikovány na kůži nebo do tělních dutin. Gely jsou připraveny smísením roztoků, které byly připraveny způsobem popsaným výše pro roztoky pro injekce, s vhodným množstvím zahušťovacího činidla, čímž vznikne čirá substance krémovité konsistence, nebo jakýmkoliv jiným v oboru známým způsobem.

Potírací prostředky jsou nality nebo nastříkány na omezené oblasti kůže, takže aktivní sloučenina penetruje kůží a působí systémově. Potírací prostředky jsou připraveny rozpuštěním, suspendováním nebo emulsifikováním aktivní sloučeniny ve vhodném rozpouštědlu nebo ve směsi rozpouštědel, které nedráždí kůži. Pokud je to vhodné, jsou přidána další pomocná činidla, jako jsou barviva, činidla urychlující resorpci, antioxidační činidla, činidla stabilizující sloučeninu na světle a prostředky pro zlepšení lepivosti.

Emulze mohou být podány orálně, dermálně nebo ve formě injekcí. Emulze jsou typu voda-v-oleji nebo olej-ve-vodě. Emulze jsou připraveny rozpuštěním inhibitoru 20S proteasomu buď v hydrofobní, nebo v hydrofilní fázi a homogenizováním fáze s rozpouštědlem opačné fáze za použití vhodných pomocných prostředků, jako jsou emulgační činidla, barviva, činidla urychlující resorpci, konzervační činidla, antioxidační činidla, činidla stabilizující sloučeninu na světle a činidla zvyšující viskozitu.

Suspenze mohou být podány orálně, dermálně nebo ve formě injekcí. Suspenze jsou připraveny rozpuštěním aktivní sloučeniny v kapalině, která volitelně obsahuje další pomocná činidla, jsou jsou smáčivá činidla, barviva, činidla urychlující resorpci, konzervační činidla, antioxidační činidla a činidla stabilizující sloučeninu na světle.

Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat jedno nebo více pomocných činidel ve formě farmaceuticky přijatelných pomocných činidel. Mezi použitelná pomocná činidla patří rozpouštědla, solubilizační činidla, konzervační činidla, zahušťovací činidla, smáčivá činidla,

barviva, činidla urychlující resorpci, antioxidační činidla, činidla stabilizující sloučeninu na světle, prostředky pro zlepšení lepivosti, činidla zvyšující viskozitu, plniva, chuťová korigens, lubrikační činidla a jakákoliv jiná pomocná činidla pro farmaceutické prostředky, jak jsou v oboru známá.

Pomocné činidlo může být rozpouštědlo, jako je voda, alkoholy, jako je například ethanol, butanol, benzylalkohol, glycerol, propylenglykol, polyethylenglykoly, N-methylpyrrolidon, alkanoly, glycerol, aromatické alkoholy jako je benzylalkohol, fenylethanol, fenoxylethanol, estery jako je ethylacetat, butylacetat, benzylbenzoat, ethery jako jsou alkylenglykolalkylethery, například dipropylenglykolmonomethylether, diethylenglykolmonobutylether, ketony jako je aceton, methylethylketon, aromatické a/nebo alifatické uhlovodíky, rostlinné nebo syntetické oleje, DMF, dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, 2,2-dimethyl-4-oxy-methylen-1,3-dioxolan.

Následující pomocná činidla mohou být použita jako solubilizační činidla pro prostředky podle předkládaného vynálezu: rozpouštědla, která zvyšují rozpouštění aktivní sloučeniny v hlavním rozpouštědle, nebo která brání srážení aktivní sloučeniny. Příklady jsou polyvinylpyrrolidon, polyoxyethylovaný ricinový olej, polyoxyethylované sorbitanové estery.

Vhodnými konzervačními činidly jsou, například, benzylalkohol, trichlorbutanol, estery kyseliny p-hydroxybenzoové a n-butanol.

Vhodnými zahušťovacími činidly jsou anorganická zahušťovací činidla jako je bentonit, koloidní oxid křemičitý, monostearat

hlinitý, organická zahušťovací činidla jako jsou deriváty celulosy, polyvinylalkoholy a jejich kopolymery, akrylaty a methakrylaty.

Dalšími kapalinami, které mohou být použity ve farmaceutických dávkových formách podle předkládaného vynálezu, jsou například homogenní rozpouštědla, směsi rozpouštědel a smáčivá činidla, kterými jsou obvykle surfaktanty.

Vhodnými barvivy jsou všechna barviva, která jsou netoxická a která mohou být rozpuštěna nebo suspendována.

Vhodnými činidly urychlujícími resorpci jsou DMSO, roztírací oleje jako je isopropylmyristat, dipropylenglykolpelargonat, křemičitanové oleje, estery mastných kyselin, triglyceridy a mastné alkoholy.

Vhodnými antioxidačními činidly jsou siřičitany nebo metabisulfity, jako je metabisulfit draselný, kyselina askorbová, butylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, tokoferol.

Vhodným činidlem stabilizujícím vůči světlu je kyselina novantisolová.

Vhodným činidlem zvyšujícím lepivost jsou deriváty celulosy, deriváty škrobu, polyakrylaty, přirozené polymery, jako jsou například alginaty, želatina.

Vhodnými emulgačními činidly jsou neiontové surfaktanty, jako je polyethylovaný ricinový olej, polyoxyethylovaný sorbitan monooleat, sorbitan monostearat, glycerol monostearat, polyoxyethylstearat, alkylfenolpolyglykolové ethery; amfolytické surfaktanty jako je Di-Na N-lauryl- β -

iminodipropionat nebo lecitin; aniontové surfaktanty, jako je lauryl síran sodný, ether-sulfonaty mastných alkoholů, monoethanolaminová sůl mono/dialkylpolyglykol-etheru esterů kyseliny ortofosforečné; kationtové surfaktanty, jako je cetyltrimethylammoniumchlorid.

Vhodnými činidly zvyšujícími viskozitu a činidly stabilizujícími terapeutické emulze jsou karboxymethylcelulosa, methylcelulosa a jiné deriváty celulosy a škrobu, alginaty, želatina, arabská klovatina, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkoholy, kopolymery methylvinyletheru a anhydridu kyseliny maleinové; polyethylenglykoly, vosky, koloidní oxid křemičitý nebo směsi výše uvedených substancí.

Pro přípravu farmaceutických dávkových forem je aktivní sloučenina smísená s vhodnými přísadami, pokud je to nutné, tak za použití adjuvantních činidel, a směs je vhodným způsobem zpracována. Příklady fyziologicky přijatelných pevných inerních přísad jsou chlorid sodný, uhličitany jako je uhličitán vápenatý, hydrogenuhličitany, oxidy hliníku, křemičitany, vysrážený nebo koloidní oxid křemičitý a fosforečnany. Příklady pevných organických pomocných činidel zahrnují cukry, celulosu, potraviny, jako je sušené mléko, potraviny rostlinného a živočišného původu a celozrné potraviny a škroby. Mezi další vhodná pomocná činidla patří lubrikační a kluzná činidla, jako je stearan hořečnatý, kyselina stearová, bentonity; činidla podporující rozpavost jako je škrob nebo zesíťovaný polyvinylpyrrolidon; pojiva jako je škrob, želatina nebo lineární polyvinylpyrrolidon; a suchá pojiva jako je mikrokrytalická celulosa.

V popsanych farmaceutických dávkových formách mohou být aktivní sloučeniny přítomné ve formě směsi s alespoň jedním

jiným inhibitorem 20S proteasomu. Alternativně, nebo kromě toho, mohou farmaceutické dávkové formy podle předkládaného vynálezu obsahovat kromě alespoň jednoho inhibitoru 20S proteasomu jakoukoliv farmaceutickou sloučeninu, která je vhodná pro léčbu jakéhokoliv známého onemocnění nebo poruchy, pokud společné podání těchto dvou sloučenin nevyvolává nepřijatelné nežádoucí účinky.

Způsoby pro léčbu onemocnění a poruch zprostředkovaných 20S proteasomem obsahují podání účinného množství vybrané sloučeniny nebo kombinace sloučenin, které jsou výhodně dispergované ve farmaceutické dávkové formě. Farmaceutické dávkové formy podle předkládaného vynálezu připravené k použití obsahující aktivní sloučeninu v koncentracích od 10% do 20% hmotnostních, výhodně od 0,1 do 10% hmotnostních. Farmaceutické dávkové formy podle předkládaného vynálezu, které jsou ředěny před podáním, výhodně obsahují aktivní sloučeninu v koncentracích od 0,5 do 90% hmotnostních, výhodně od 5 do 50% hmotnostních. Obecně je pro dosažení požadovaných výsledků výhodné podání přibližně 0,01 mg až 100 mg aktivní sloučeniny na kg tělesné hmotnosti a den.

Dávka a frekvence podávání farmaceutických dávkových forem obsahujících inhibitor 20S proteasomu podle předkládaného vynálezu budou snadno určeny odborníkem v oboru podle různých faktorů, jako je způsob podání, věk a celkový stav pacienta. Tyto dávkové jednotky mohou být podány jednou až desetkrát denně při léčbě akutních a chronických onemocnění. Při podání sloučenin podle předkládaného vynálezu způsobem podle předkládaného vynálezu nejsou očekávány žádné nepřijatelné toxické účinky.

Farmaceutické dávkové formy obsahující inhibitory 20S proteasomu podle předkládaného vynálezu jsou vyrobeny běžnými farmaceutickými technikami, včetně mletí, mísení, granulování a lisování pro tabletové formy; nebo mletí, mísení a plnění pro kapsle z tuhé želatiny. Pokud jsou použity kapalně pomocné prostředky, tak je přípravek ve formě sirupu, elixíru, emulze nebo vodné nebo nevodné suspenze. Takové kapalně prostředky mohou být podány přímo p.o., nebo mohou být plněny do kapslí z měkké želatiny.

Ačkoliv mohou být prostředky popsané v předkládaném vynálezu podány způsoby popsanými výše, je výhodné, aby byl způsob podle předkládaného vynálezu proveden za použití orálního podání sloučenin. Pokud je vybrán orální způsob podání, tak je pro dosažení stejného účinku nutné podání většího množství aktivní složky, než při parenterálním podání. V souladu s běžnou praxí je vhodné podat sloučeninu v tomto způsobu v takových koncentracích, které budou terapeuticky účinné, ale nebudou způsobovat nežádoucí vedlejší účinky.

Prostředky podle předkládaného vynálezu mají také jiné než terapeutické použití. Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou použitelné jako analytické standardy pro testy na inhibitory 20S proteasomu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Sloučeniny použitelné v terapeutických způsobech podle předkládaného vynálezu jsou připraveny běžnými technikami organické chemie. Pro popis syntézy takových sloučenin viz například Bodansky, "The Practice of Peptide Synthesis".

Springer-Verlag, 1. vydání, 1984; "Protective Groups in Organics Synthesis", 2. vydání, John Wiley and Sons, New York, 1991. Všechny vazby peptidů jsou prováděny při teplotě okolí při jemném a konstantním třepání. Vazby peptidů a odstraňování chránících skupin jsou monitorovány Kaiserovým testem na aminy. Xaa označuje jakoukoliv komerčně dostupnou aminokyselinu, která může být zakoupena ve vazbě na MBHA pryskyřici. Yaa a Zaa označují jakoukoliv komerčně dostupnou aminokyselinu.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být připraveny peptidovou syntézou na pevné fázi (SPPS), za použití následujícího obecného postupu: Xaa-MBHA-pryskyřice je odvážena a přenesena do stříkačky vybavené filtrem s fritou. Pryskyřice se nechá předem nabobtnat v DMF a potom se odstraní N-koncová chránící skupina reakcí s 30% piperidinem v DMF po dobu 30 minut. Roztok použitý pro odstranění chránící skupiny se potom odstraní. Pryskyřice zbavená chránících skupin se pětkrát promyje DMF, pětkrát MeOH a potom pětkrát DMF. Aminokyselina Yaa může být potom navázána na pryskyřici zbavenou chránících skupin za použití roztoku Yaa v DMF obsahujícím 3 ekvivalenty Yaa, 3 ekvivalenty karbodiimidového kopulačního činidla a HOBT (hydroxybenztriazolu). Další kopulační reakce s roztoky Yaa mohou být nutné pro dosažení účinnosti kopulační reakce, která vyhovuje Kaiserovu testu. Stupně odstranění N-koncové chránící skupiny a vazby Yaa mohou být opakovány pro navázání třetí aminokyseliny Zaa. Poslední kopulační reakce využívá ketokyselinu, karbodiimid a HOBT v DMF a tento stupeň je opakován do té doby, než kopulační reakce vyhovuje Kaiserovu testu. Dokončená peptidová sekvence navázaná na pryskyřici se suší po dobu alespoň šesti hodin ve vakuu a potom se odštěpí reakcí trvající 2,5 hodiny buď s 95/5 směsí kyseliny trifluoroctové a vody, nebo s čerstvě připraveným roztokem 90% kyseliny trifluoroctové, 3% ethandithiolu, 5% thioanisolu a 2%

anisolu. Odštěpené materiály jsou získány buď lyofilizací z vody, nebo triturací s diethyletheru. Čistota materiálu se hodnotí pomocí TLC. Vybrané peptidové vzorky jsou analyzovány ^1H NMR pro potvrzení identity získaného materiálu.

Příklad 2

V tomto příkladu byla způsobem podle příkladu 1 připravena sloučenina (kyselina 3'-indolpyrohroznová)-N-bifenylalanin-D-Leu-Asp-OH.

Fmoc-N-Asp(OtBu)-MBHA-pryskyřice (20 mg) se odváží a přenesse se do stříkačky vybavené filtrem s fritou. Pryskyřice se nechá předem nabobtnat v 1 ml DMF po dobu 30 minut. Fmoc (fluorenylmethyloxykarbonylová) chránicí skupina se odstraní reakcí s 20% piperidinem v DMF po dobu 30 minut. Roztok použitý pro odstranění chránicí skupiny se potom odstraní. Pryskyřice zbavená chránících skupin se pětikrát promyje DMF, pětikrát MeOH a potom pětikrát DMF. Fmoc-D-Leu-OH se naváže na pryskyřici zbavenou chránících skupin (1 ekv.) za použití roztoku Fmoc-D-Leu-OH (3 ekv.) v 1 ml DMF obsahujícím karbodiimid (3 ekv.) a HOBT (hydroxybenztriazol) (3 ekv.). Druhá nebo třetí kopulační reakce s roztokem Fmoc-D-Leu-OH mohou být nutné pro dosažení účinnosti kopulační reakce, která vyhovuje Kaiserovu testu. Stupně odstranění Fmoc chránicí skupiny a vazby aminokyseliny mohou být opakovány pro navázání Fmoc-N-(4,4-bifenyl)alaninu. Poslední kopulační reakce využívá kyselinu indolpyrohroznovou (5 ekv.), diisopropylkarbodiimid (5 ekv.) a HOBT (5 ekv.) v DMF a tento stupeň je opakován do té doby, než kopulační reakce vyhovuje Kaiserovu testu. Dokončená peptidová sekvence navázaná na pryskyřici se suší po dobu alespoň šesti hodin ve vakuu a potom se odštěpí reakcí trvající 2,5 hodiny buď s 95/5 směsí kyseliny trifluoroctové a vody, nebo s čerstvě připraveným

roztokem 90% kyseliny trifluoroctové, 3% ethandithiolu, 5% thioanisolu a 2% anisolu. Odštěpené materiály jsou získány buď lyofilizací z vody, nebo triturací s diethyletheru. Čistota materiálu se hodnotí pomocí TLC.

^1H NMR (400 Mhz, d_6 -DMSO): δ 6,5-7,7 (m, 14H), 4,5 (m, 1H), 4,1 (m, 2H), 3,4 (m, 2H), 3 (m, H), 2,7 (m, 1H), 1,1-1,5 (m, 3H), 0,5-0,9 (m, 6H).

Příklad 3

V tomto příkladu byla za použití Chiron Mimotopes Pin Technologie připravena sloučenina (kyselina 3'-indolpyrohroznová)-N-bifenylalanin-D-Leu-Asp-OH.

První aminokyselinový zbytek Xaa se naváže na 4-(hydroxymethyl)fenoxyacetamidové manipulační pryskyřicové hroty ("pins") (5,7 $\mu\text{mol/hrot}$) kopulační reakcí každého hrotu v 800 μl kopulačního roztoku 100 mM aminokyseliny, 100 mM DIC, 10 mM DMAP, 1/4 DMF/ CH_2Cl_2) po dobu dvou hodin. Hroty se potom promývají po dobu 5 minut DMF, dvakrát po dobu 5 minut MeOH a 15 minut se suší vzduchem. Odstranění Fmoc chránicí skupiny se provede pomocí 800 Ml 20% piperidinu v DMF. Opakuje se promývání hrotů (1 výplach DMF, 2 výplachy MeOH, 15 minut sušení vzduchem). Provede se kopulační reakce druhé aminokyseliny (100 mM Yaa, 100 mM DIC, 100 mM HOBT a bromfenlový modrý indikátor v DMF), která probíhá do té doby, než modrá barva přestane adherovat na povrch hrotu. Kopulační reakce se opakuje podle potřeby. Stejně tak se opakuje promývání a odstranění Fmoc chránicích skupin. Další aminokyselina, Zaa, se naváže opakováním kopulační reakce a výplachů pro navázání Yaa, s opakováním kopulační reakce, pokud je to nutné. Poslední zbytek, kyselina indolpyrohroznová, se se naváže za použití 15 ekv., 100 mM DIC, 15 ekv. HOBT a

bromfenolového modrého indikátoru v DMF. Kopulační reakce se opakuje, pokud je to nutné. Po posledním proplachu se oranžové hroty odstraní z nosičů a odštěpí se v jednotlivých 2 ml plastových centrifugačních zkumavkách za použití 1,5 ml čerstvě připraveného roztoku 90% kyseliny trifluoroctové, 5% thioanisolu, 3% ethandithiolu a 2% anisolu po dobu 2,5 hodiny. Hroty se odstraní ze zkumavek a směs se vysuší proudem dusíku téměř do sucha. Proveďte se trituratione s Et₂O a odstředění každé zkumavky. Tento krok se opakuje pro každou zkumavku třikrát. Vysrážené peptidy se odeberou, lyofilizují se, zváží se a potom se použijí. Čistota získaného materiálu se hodnotí TLC. Získané materiály se sloučí a testují se proti autentickým vzorkům získaným v příkladu 1.

Příklad 4

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu připravené způsobem podle příkladu 1 se testují následujícím způsobem. 20S katalytická podjednotka proteasomu (též známá jako multikatalytický proteinasový komplex) se přečistí do homogenity z hovězího mozku za použití popsanych metod (Wilk S. a Orloxski M., 1983, 40: 842, J. Neurochem.). Chymotrypsinová aktivita komplexu se měří zvýšením fluorescence po štěpení peptidového substrátu, kterým je succinyl-leucin-leucin-valin-tyrosin-7-amino-4-methyl-kumarin. Ve standardním in vitro testu se použijí 2 µg 20S proteasomu, 0,1-100 µg/ml inhibitoru proteasomu ve 200 µl 50 mM HEPES, obsahujícího 0,1% dodecylsírán sodný, pH 7,5. Proteolytická reakce se iniciuje adicí 50 µM fluorescenčního peptidového substrátu a nechá se probíhat po dobu 15 minut při 37 °C. Reakce se ukončí adicí 100 µl 100 mM acetatového pufru, pH 4,0. Rychlost proteolýzy je přímo úměrná množství uvolněného aminomethylkumarinu, které se měří pomocí fluorescenční spektroskopie (EX 370 nm, EM 430 nm).

Výsledky testů provedených na inhibitorech 20S proteasomu jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka II

IC₅₀ hodnoty pro inhibici chymotrypsinu podobné aktivity 20S proteasomu

sloučenina č.	IC ₅₀ µg/mL	sloučenina č.	IC ₅₀ µg/mL
1	10	105	>10
2	10	106	>10
3	>10	107	>10
4	10	108	>10
5	>10	109	>10
6	>10	110	>10
7	>10	111	>10
8	>10	113	>10
9	>10	114	10
10	>10	115	10
11	>10	116	10
12	>10	117	10
13	>10	118	10
14	>10	119	>10
15	10	120	>10
16	10	121	>10
17	>10	122	>10
18	>10	123	>10
19	>10	124	>10
20	>10	125	>10
21	>10	126	>10
22	>10	127	>10
23	>10	128	>10
24	>10	129	10
25	>10	130	10
26	>10	131	10
27	>10	132	10
28	>10	133	10
29	>10	134	>10
30	>10	135	>10
31	>10	136	>10
32	>10	137	>10
33	>10	138	>10
34	>10	139	>10
35	>10	140	>10
36	>10	141	>10
37	>10	142	>10
38	>10	143	>10
39	>10	144	10

22.08.00

sloučenina č.	IC ₅₀ µg/mL	sloučenina č.	IC ₅₀ µg/mL
40	>10	145	10
41	>10	146	10
42	>10	147	10
43	>10	148	10
44	>10	149	10
45	>10	150	>10
46	>10	151	>10
47	>10	152	>10
48	>10	153	>10
49	>10	154	>10
50	>10	155	>10
51	>10	156	>10
52	>10	157	>10
53	>10	158	>10
54	>10	159	>10
55	>10	160	>10
56	>10	161	>10
57	>10	162	>10
58	>10	163	>10
59	>10	164	>10
60	>10	165	>10
61	>10	166	>10
62	>10	167	>10
63	>10	168	>10
64	>10	169	>10
65	>10	170	>10
66	>10	171	>10
67	>10	172	>10
68	>10	173	>10
69	>10	174	5
70	>10	175	>10
71	>10	176	1
72	>10	177	10
73	>10	178	>10
74	>10	179	>10
75	>10	180	5
76	>10	181	10
77	>10	182	>10
78	>10	183	10
79	>10	184	>10
80	>10	185	5
81	>10	186	>10
82	>10	187	>10
83	>10	188	5
84	>10	189	>10
85	>10	190	3
86	>10	191	3
87	>10	192	3
88	>10	193	>10

22.08.00

sloučenina č.	IC ₅₀ µg/mL	sloučenina č.	IC ₅₀ µg/mL
89	>10	194	>10
90	>10	195	>10
91	>10	196	>10
92	>10	197	10
93	>10	198	>10
94	>10	199	>10
95	>10	200	>10
96	>10	201	>10
97	>10	202	>10
98	>10	203	>10
99	>10	204	>10
100	>10	205	>10
101	>10	206	>10
103	>10	207	10
104	>10		

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu připravené způsobem podle příkladu 1 byly také testovány následujícím způsobem. 20S katalytická podjednotka proteasomu (též známá jako multikatalytický proteinasový komplex) se přečistí do homogenity z hovězího mozku za použití popsanych metod (Wilk S.

a Orloxski M., 1983, 40: 842, J. Neurochem.). Trypsinová aktivita komplexu se měří zvýšením fluorescence po štěpení peptidového substrátu, kterým je CBZ-D-Ala-Leu-Arg-(7-amino-4-methyl-kumarin). Ve standardním in vitro testu se použijí 2 μg 20S proteasomu, 0,1-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ inhibitoru proteasomu ve 200 μl 50 mM HEPES, obsahujícího 0,1% dodecylsírán sodný, pH 7,5. Proteolytická reakce se iniciuje adicí 50 mM fluorescenčního peptidového substrátu a nechá se probíhat po dobu 15 minut při 37 °C. Reakce se ukončí adicí 100 μl 100 mM acetatového pufru, pH 4,0. Rychlost proteolýzy je přímo úměrná množství uvolněného aminomethylkumarinu, které se měří pomocí fluorescenční spektroskopie (EX 370 nm, EM 430 nm). Sloučeniny 1-207 byly testovány na inhibici trypsinové aktivity a byly aktivní jako inhibitory při koncentracích > 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Příklad 5

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu připravené způsobem podle příkladu 1 byly také testovány následujícím způsobem. 20S katalytická podjednotka proteasomu (též známá jako multikatalytický proteinasový komplex) se přečistí do homogenity z hovězího mozku za použití popsanych metod (Wilk S. a Orloxski M., 1983, 40: 842, J. Neurochem.). Trypsinová aktivita komplexu se měří zvýšením fluorescence po štěpení peptidového substrátu, kterým je CBZ-D-Ala-Leu-Arg-(7-amino-4-methyl-kumarin). Ve standardním in vitro testu se použije 20 μg 20S proteasomu, 0,1-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ inhibitoru proteasomu ve 200 μl 50 mM HEPES, obsahujícího 0,1% dodecylsírán sodný, pH 7,5. Proteolytická reakce se iniciuje adicí 50 mM fluorescenčního peptidového substrátu a nechá se probíhat po dobu 15 minut při 37 °C. Reakce se ukončí adicí 100 μl 100 mM acetatového pufru, pH 4,0. Rychlost proteolýzy je přímo úměrná množství uvolněného

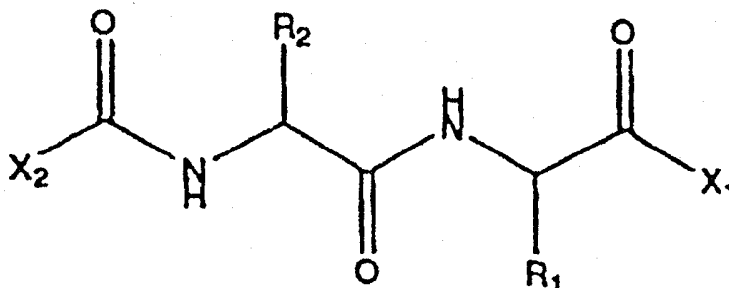
aminomethylkumarinu, které se měří pomocí fluorescenční spektroskopie (EX 370 nm, EM 430 nm). Sloučeniny 1-207 byly testovány na inhibici trypsinové aktivity a byly aktivní jako inhibitory při koncentracích $> 10 \mu\text{g/ml}$.

Příklad 6

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu připravené způsobem podle příkladu 1 byly také testovány následujícím způsobem. 20S katalytická podjednotka proteasomu (též známá jako multikatalytický proteinasový komplex) se přečistí do homogenity z hovězího mozku za použití popsanych metod (Wilk S. a Orloxski M., 1983, 40: 842, J. Neurochem.). Trypsinová aktivita komplexu se měří zvýšením fluorescence po štěpení peptidového substrátu, kterým je CBZ-D-Ala-Leu-Glu-(7-amino-4-methyl-kumarin). Ve standardním in vitro testu se použijí 2 μg 20S proteasomu, 0,1-100 $\mu\text{g/ml}$ inhibitoru proteasomu ve 200 ml 50 mM HEPES, obsahujícího 0,1% dodecylsírán sodný, pH 7,5. Proteolytická reakce se iniciuje adicí 50 mM fluorescenčního peptidového substrátu a nechá se probíhat po dobu 15 minut při 37 °C. Reakce se ukončí adicí 100 ml 100 mM acetatového pufru, pH 4,0. Rychlost proteolýzy je přímo úměrná množství uvolněného aminomethylkumarinu, které se měří pomocí fluorescenční spektroskopie (EX 370 nm, EM 430 nm). Sloučeniny 1-207 byly testovány na inhibici peptidylglutamylové aktivity a byly aktivní jako inhibitory při koncentracích $> 10 \mu\text{g/ml}$. Sloučenina 190 byla aktivní při koncentraci 5 $\mu\text{g/ml}$.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Sloučenina vzorce

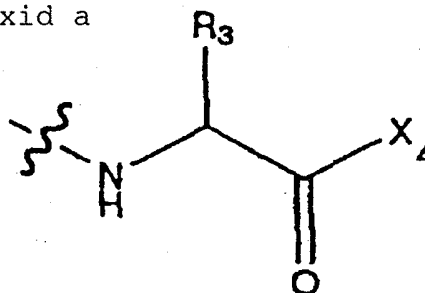


kde

X_2 je Ar nebo $\text{Ar}-\text{X}_3$, kde X_3 je $-\text{C}=\text{O}$ nebo $\text{CH}_2\text{CO}-$ nebo $(\text{CH}_2)_n$, kde $n = 0-2$, a kde Ar je fenyl, substituovaný fenyl, indol, substituovaný indol a nebo jakýkoliv jiný heteroaryl;

R_1 a R_2 jsou každý nezávisle vybrány ze skupiny zahrnující vedlejší řetězce známých přirozených α -aminokyselin a syntetických aminokyselin, vodík, přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku, substituovaný přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku, aryl, substituovaný aryl, substituovaný přímý nebo rozvětvený aryl o 1-10 atomech uhlíku, alkoxyaryl, cykloalkyl o 3-8 atomech uhlíku, heterocyklus a substituovaný heterocyklus, heteroaryl a substituovaný heteroaryl;

X_1 je vybrán z následujících skupin: $-\text{OH}$, mono- nebo dialkylamino, alkoxid, aryloxid a



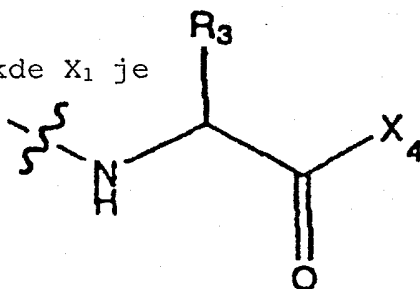
kde

X_4 je vybrán z následujících skupin: $-\text{OH}$, arylamino, monoalkylamino, dialkylamino, alkoxid nebo arylalkoxid;

R_3 je vybrán ze skupiny zahrnující: vedlejší řetězce známých přirozených α -aminokyselin a syntetických aminokyselin, vodík, přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku,

substituovaný přímý nebo rozvětvený alkyl o 1-10 atomech uhlíku, aryl, substituovaný aryl, substituovaný přímý nebo rozvětvený aryl o 1-10 atomech uhlíku, alkoxyaryl, cykloalkyl o 3-8 atomech uhlíku, heterocyklus, substituovaný heterocyklus, heteroaryl a substituovaný heteroaryl.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde X_1 je



3. Sloučenina podle nároku 2, kde X_4 je $-OH$.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde X_4 je $-OH$.

5. Sloučenina podle nároku 4, kde R_1 je vybrán z rozvětveného alkyly o 1-10 atomech uhlíku a nerozvětveného alkyly o 1-10 atomech uhlíku.

6. Sloučenina podle nároku 1, kde X_4 je $-OH$ a R_1 a R_2 jsou nezávisle vybrány z vedlejších řetězců známých přirozených α -aminokyselin, nepřirozených aminokyselin a přímých nebo rozvětvených alkylových substituentů obsahujících 1-10 atomů uhlíku.

7. Sloučenina podle nároku 6, kde X_3 je vybrán z je $-C=O$ nebo CH_2CO- a $(-CH_2)_n$, kde $n = 0-2$.

8. Sloučenina podle nároku 7, kde R_3 je vybrán z CO_2H , CH_2CO_2H , $(CH_2)_2CO_2H$, Arg, Lys, Asn, Gln, Asp, Glu, Phe a Nlc.

9. Sloučenina podle nároku 8, kde Ar je vybrán z indolu a substituovaného indolu.

10. Sloučenina podle nároku 8, kde Ar je vybrán z fenylu a substituovaného fenylu.
11. Sloučenina podle nároku 1, kde X_2 je CH_2CO a R_1 je isobutyl.
12. Sloučenina podle nároku 11, kde X_2 je $-\text{OH}$, R_3 je H, X_3 je H a Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl a indol.
13. Sloučenina podle nároku 11, kde Ar je indol, R_1 je D-Leu (isobutyl), X_1 je H a X_3 je $-\text{OH}$.
14. Sloučenina podle nároku 13, kde R_2 je 2-NAP a R_3 je Asp.
15. Sloučenina podle nároku 13, kde R_2 je 4,4'-BPA a R_3 je vybrán ze skupiny zahrnující Nle, Asp, Asn, β -Alanin, His a Arg.
16. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar je indol, X_3 je vybrán ze skupiny zahrnující biaryl a substituovaný bifenyl, R_1 je isobutan, R_3 je $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ a X_4 je $-\text{OH}$.
17. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar je vybrán ze skupiny zahrnující fenyl a substituovaný fenyl, X_3 je vybrán ze skupiny zahrnující $-\text{C}=\text{O}$ a CH_2CO , R_2 je vybrán ze skupiny zahrnující biaryl a bifenyl, R_1 je isobutyl, R_3 je $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ a X_4 je $-\text{OH}$.
18. Sloučenina podle nároku 1, kde Ar je indol, X_3 je CH_2CO , R_2 je 4,4'-bifenyl, R_1 je isobutyl, R_3 je $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$ a X_4 je $-\text{OH}$.
19. Kationtová sůl sloučeniny podle nároku 1.
20. Adiční sůl sloučeniny podle nároku 1 s kyselinou.

21. Způsob pro inhibici nádorů u savců v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje podání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 savci.

22. Způsob podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že terapeuticky účinné množství je v rozmezí od přibližně 0,001 do přibližně 100 mg/kg hmotnosti savce.

23. Způsob podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že sloučenina je podána savci trpícímu autoimunitním onemocněním vybraným ze skupiny zahrnující lupus, roztroušenou sklerosu, ARD a artritidu.

24. Způsob podle nároku 23 v y z n a č u j í c í s e t í m, že onemocněním je revmatoidní artritida.

25. Způsob podle nároku 21 v y z n a č u j í c í s e t í m, že savcem je člověk.

26. Farmaceutický prostředek v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle nároku 1 a jednu nebo více farmaceutických přísad.

27. Farmaceutický prostředek podle nároku 26 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě roztoku.

28. Farmaceutický prostředek podle nároku 26 v y z n a č u j í c í s e t í m, že je ve formě tablety.