

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

298 080

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/00 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01)
C07D 223/14 (2006.01)
C07D 243/12 (2006.01)
C07D 243/14 (2006.01)
C07D 405/00 (2006.01)
C07D 417/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1999-232**
(22) Přihlášeno: **24.07.1997**
(30) Právo přednosti: **25.07.1996 US 1996/022890**
06.12.1996 US 1996/32786
(40) Zveřejněno: **16.06.1999**
(Věstník č. 6/1999)
(47) Uděleno: **03.05.2007**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **13.06.2007**
(Věstník č. 24/2007)
(86) PCT číslo: **PCT/US1997/013013**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 1998/004247**

(56) Relevantní dokumenty:

US 5403836; WO 93/08823; WO 92/08464; US 5260277.

(73) Majitel patentu:

Biogen Idec MA Inc., Cambridge, MA, US

(72) Původce:

Zheng Zhongli, Lexington, MA, US
Ensinger Carol L., Chelmsford, MA, US
Adams Steven P., Andover, MA, US

(74) Zástupce:

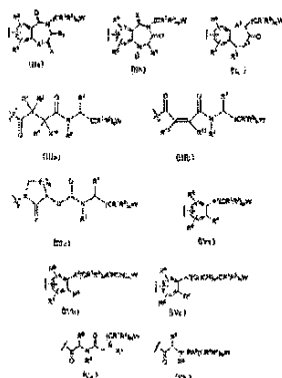
Ing. Eduard Hakr, Přístavní 24, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

**Inhibitory buněčné adheze, způsob jejich
přípravy a farmaceutické prostředky s jejich
obsahem**

(57) Anotace:

Inhibitory buněčné adheze obecného vzorce I, kde A zahrnuje VLA-4 determinant specifčnosti, který nemá významnou IIb/IIIa aktivitu, a B zahrnuje integrinový skelet odvozený od sloučeniny, která vykazuje IIb/IIIa aktivitu, vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IIa, IIb, IIc, IIIa, IIId, IIIf, IVa, IVb, IVc, Va a Vb, přičemž ostatní symboly jsou definovány v patentových nárocích, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky s jejich obsahem. Tyto sloučeniny jsou vhodné pro inhibici a prevenci buněčné adheze a onemocnění zprostředkovaných buněčnou adhezí, jako jsou astma, syndrom respirační tísně dospělých, mnohočetná skleróza, diabetes, zánětlivá a autoimunitní onemocnění.



CZ 298080 B6

Inhibitory buněčné adheze, způsob jejich přípravy a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

5 Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových sloučenin, které jsou vhodné pro inhibici, změnu nebo prevenci buněčné adheze a chorobných změn zprostředkovaných buněčnou adhezí. Vynález se také týká způsobu identifikace nových sloučenin, které mají požadovanou aktivitu a také farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny a způsobů jejich použití pro inhibici a prevenci buněčné adheze a chorobných změn zprostředkovaných buněčnou adhezí. Sloučeniny a farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být použity jako terapeutická a profylaktická činidla. Jsou zvláště vhodné pro léčbu mnoha zánětlivých a autoimunních onemocnění.

15 Dosavadní stav techniky

Buněčná adheze je proces, pomocí kterého se buňky shlukují, migrují směrem ke specifickému cíli nebo se lokalizují na mimobuněčné matrici. Buněčná adheze jako taková tvoří jeden ze základních mechanismů mnoha biologických jevů. Buněčná adheze je například zodpovědná za adhezi hematopoietických buněk k buňkám endotelu a následující migraci těchto hematopoietických buněk z krevních cév a na místo zranění. Buněčná adheze jako taková hraje roli při onemocněních jako jsou záněty a imunitní reakce savců.

25 Výzkumem molekulárního základu buněčné adheze se zjistilo, že různé makromolekuly na povrchu buněk – společně známé jako molekuly nebo receptory buněčné adheze – zprostředkují interakce buňka-buňka a buňka-matrice. Například, proteiny ze skupiny nazývané „integriny“ jsou klíčovými prostředníky při adhezní interakci mezi hematopoietickými buňkami a jejich mikrokolím (M. E. Hemler, „VLA Proteins in the Integrin Family: Structures, Functions, and Their Role on Leukocytes.“, Ann. Rev., Immunol., 6, p. 365 (1990)). Integriny jsou nekovalentní heterodimerní komplexy skládající se ze dvou podjednotek nazývaných α a β . Existuje nejméně 16 různých podjednotek ($\alpha 1$ – $\alpha 9$, α -L, α -M, α -D, α -X, α -IIB, α -V a α -E a nejméně 9 různých β podjednotek ($\beta 1$ – $\beta 9$). Na základě typu složek podjednotky α a β je každá molekula integrinu přiřazena do podskupiny.

35 Integrin $\alpha 4$ - $\beta 1$, známý také jako velmi pozdní antigen aktivace-4 („VLA-4“) nebo CD49d/CD29, je receptorem na povrchu buňky leukocyty, který se podílí na mnoha různých adhezních interakcích, jak buňka-buňka, tak buňka-matrice (M. E. Hemler, Ann. Rev. Immunol., 6, str. 365 (1990)). Slouží jako receptor pro cytokinem indukovatelný povrchový protein endotelových buněk, vaskulární buněčnou adhezní molekulu 1 („VCAM-1“), stejně jako protein mimobuněčné matrice fibronectin („FN“) (Ruegg a kol., J. Cell. Biol. 177, str. 179 (1991); Wayner a kol., J. Cell. Biol., 105, str. 1873 (1987); Kramer a kol., J. Biol. Chem., 264, str. 4684 (1989); Gehlsen a kol. Science, 24, str. 1228 (1988)). Bylo prokázáno, že anti-VLA4 monoklonální protilátky („mAb“) inhibují adhezní interakce závislé na VLA4 jak *in vitro*, tak *in vivo* (Ferguson a kol. Proc. Natl. Acad. Sci., 88, str. 8072 (1991); Ferguson a kol., J. Immunol., 150, str. 1172 (1993)). Výsledky *in vivo* experimentů naznačují, že tato inhibice VLA-4 závislé buněčné adheze může předejít nebo inhibovat některé zánětlivé a autoimunní choroby (R. L. Lobb a kol., „The Pathophysiologic Role of a 4 Integrins In Vivo“, J. Clin. Invest., 94, str. 1722–28 (1994)).

50 Jiný integrin, α IIB β IIIa integrin („IIB/IIIa“), je velmi častým integrinem vyskytujícím se na povrchu membrán běžných krevních destiček. (Jennings, a kol., J. Biol. Chem., 257, str. 10458 (1982)). Funkce krevních destiček je závislá na adhezních interakcích glykoproteinů, jako je IIB β IIIa integrin. J. Hawiger, Atherosclerosis Reviews, 21, str. 165–86 (1990). Inhibice těchto interakcí je tedy jednou z metod regulace vzniku nebo agregace sraženin krevních destiček.

Je známo mnoho sloučenin, které inhibují vaznost α Ib β IIIa integrinů k jejich přírodním ligandům a mohou tedy regulovat poruchy spojené s hypertrombotickými stavy.

Sloučeniny, o kterých je známo, že inhibují IIb/IIIa jsou popsány v následujících patentech a patentových přihláškách: GB 2 271 567 A; GB 2 292 558 A; EP 0 645 376 A1; EP 0 668 278 A1; EP 0 608 759 A2; EP 0 635 492 A1; WO 94/22 820; US 5 340 798 a WO 94/09 029; US 5 256 812, EP 0 381 033 a US 5 084 466; WO 94/18 981; WO 94/01 396 a US 5 272 162; WO 94/21 602; WO 94/22 444; WO 94/29 273; WO 95/18 111; WO 95/18 619; WO 95/25 091; WO 94/18 162, US 5 220 050 a WO 93/16 038; US 4 879 313 a EP 0 352 249 B1; WO 93/16 697; US 5 227 490, EP 0 478 363 A2, US 5 229 616 a WO 5 94/12 181; US 5 258 398 a WO 93/11 759; WO 93/08 181 a EP 0 537 980 A1; WO 93/09 133; EP 0 530 505 B1; EP 0 566 919 A1; EP 0 540 334 B1; EP 0 560 730 A2; WO 93/10 091, EP 0 542 363 A2 a WO 93/14 077; EP 0 505 868 B1; EP 0 614 664 A1; US 5 358 956; US 5 334 596 a WO 94/26 745; WO 94/12 478; WO 94/14 776; WO 93/00 095; WO 93/18 058, WO 93/07 867, US 5 239 113, US 5 344 957 a EP 0 542 708 A1; WO 94/22 825; US 5 250 679 a WO 93/08 174; US 5 084 466; EP 0 668 278 A1; US 5 264 420; WO 94/08 962; EP 0 529 858; US 5 389 631; WO 94/08 577; EP 0 632 016; EP 0 503 548; EP 0 512 831 a WO 92/19 595; WO 93/22 303; EP 0 525 629; EP 0 604 800; EP 0 587 134; EP 0 623 615; EP 0 655 439; US 5 446 056 a WO 95/14 682; US 5 399 585; WO 93/12 074, EP 0 512 829; EP 0 372 486 a US 5 039 805; EP 0 632 020 a US 5 494 922; US 5 403 836; WO 94/22 834; WO 94/21 599; EP 0 478 328; WO 94/17 034; WO 96/20 192, WO 96/19 223, WO 96/19 221, WO 96/19 222, EP 727 425, EP 478 362, EP 478 363, US 5 272 158, US 5 227 490, US 5 294 616, US 5 334 596, EP 645 376, EP 711 770, US 5 314 902, WO 94/00 424, US 5 523 302, EP 718 287, DE 4 446 301, WO 96/22 288, WO 96/29 309, EP 719 775, EP 635 492, WO 96/16 947, US 5 602 155, WO 96/38 426, EP 712 844, US 5 292 756, WO 96/37 482, WO 96/38 416, WO 96/41 803, WO 97/11 940. Všechny tyto odkazy jsou zde specificky uvedeny jako celek.

Za účelem identifikace minimální aminokyselinové sekvence s aktivitou potřebnou pro vazbu VLA-4, Komoriya a kol. („The Minimal-Essential Sequence for a Major Cell Type-Specific Adhesion Site (CSI) Within the Alternatively Spliced Type III Connecting Segment Domain of Fibronectin Is Leucine-Aspartic Acid-Valine“, J. Biol. Chem., 266 (23), str. 15075-79 (1991)) syntetizovali sadu překrývajících se peptidů založených na aminokyselinové sekvenci CS-1 úseku (VLA-4 vazebná doména) různých druhů fibronektinu. („The Minimal Essential Sequence for a Major Cell Type. Specific Adhesion Site (CSI) Within the Alternatively Spliced Type III Connecting Segment Domain of Fibronectin Is Leucine-Aspartic Acid-Valine“, J. Biol. Chem., 266 (23), str. 15075-79 (1991)). Identifikovali osmiaminokyselinový peptid, Glu-Ile-Leu-Asp-Val-Pro-Ser-Thr (sekvence id. čísla 1), stejně jako dva menší překrývající se peptidy, Glu-Ile-Leu-Asp-Val (sekvence id. čísla 2), a Leu-Asp-Val-Pro-Ser (sekvence id. čísla 3), které mají inhibiční aktivitu proti FN závislé buněčné adhezi. Tyto výsledky naznačují, že tripeptid Leu-Asp-Val je minimální sekvence pro aktivitu k buněčné adhezi. Později bylo prokázáno, že Leu-Asp-Val váže pouze lymfocyty, které vykazují aktivovanou formu VLA-4, a tak se objevila otázka využitelnosti těchto peptidů *in vivo* (E. A. Wayner a kol., „Activation-Dependent Recognition by Hematopoietic Cells of the LDV Sequence in the V Region of Fibronectin“, J. Cell. Biol., 116(2), str. 489-497 (1992)). Určité větší peptidy obsahující LDV postupně vykazaly aktivitu *in vivo* (T. A. Ferguson a kol., „Two Integrin Binding Peptides Abrogate T-cell-Mediated Immune Responses In Vivo“, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 88, str. 8072-76 (1991); a S. M. Wahl a kol., „Synthetic Fibronectin Peptides Suppress Arthritis in Rats by Interrupting Leukocyte Adhesion and Recruitment“, J. Clin. Invest., 94, str. 655-62 (1994)).

Bylo popsáno, že cyklický pentapeptid Arg-Cys-Asp-TPro-Cys (kde TPro znamená 4-thioprolin), může inhibovat jak VLA-4, tak VLA-5 adhezi k FN (D. M. Nowlin a kol., „A Novel Cyclic Pentapeptide Inhibits α 4 β 1 a α 5 β 1 Integrin-mediated Cell Adhesion“, J. Biol. Chem., 268(27), str. 20352-59 (1993); a publikace WO 92/00995). Tento peptid byl založen na tripeptidové sekvenci Arg-Gly-Asp z FN, která byla známa jako obvyklý motiv v místě rozpoznání pro několik mimobuněčných matricových proteinů.

Příklady jiných VLA-4 inhibitorů jsou uvedeny například v patentu US 6 306 840, který je zde uveden jako odkaz. USSN 376 372 popisuje lineární peptidylové sloučeniny obsahující β -amino-kyseliny, které mají inhibiční aktivitu k buněčné adhezi. Mezinárodní patentové přihlášky WO 94/15 958 a WO 92/00 995, které jsou zde uvedeny jako odkazy, popisují cyklický peptid a peptidomimetické sloučeniny, které mají inhibiční aktivitu k buněčné adhezi. Mezinárodní patentové přihlášky WO 93/08 823 a WO 92/08 464 (uvedeny jako odkaz) popisují sloučeniny inhibující buněčnou adhezi obsahující guanidylovou skupinu, močovinovou skupinu a thiomčovinovou skupinu. Patent US 5 260 277 popisuje guanidinylové sloučeniny regulující buněčnou adhezi (patent uvedený jako odkaz).

Přes tento pokrok jsou potřebné malé, specifické inhibitory buněčné adheze, zejména silné inhibitory VLA-4 nebo IIb/IIIa buněčné adheze. V ideálním případě by tyto inhibitory měly být malé, aby mohly být podávány orálně. Takové sloučeniny by poskytovaly užitečná činidla pro léčbu, změnu, prevenci nebo potlačení různých chorob způsobených buněčnou adhezi a vázáním VLA-4 nebo IIb/IIIa.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález řeší tento problém poskytnutím nových sloučenin, které inhibují buněčnou adhezi a specificky vazbu ligandů k VLA-4. Tyto sloučeniny jsou vhodné pro inhibici, prevenci a potlačení buněčné adheze zprostředkované VLA-4 a onemocnění spojených s touto adhezí, jako jsou záněty a imunitní reakce. Sloučeniny podle vynálezu mohou být pro inhibici, změnu, prevenci nebo potlačení buněčné adheze použity samotné nebo v kombinaci s jinými terapeutickými nebo profylaktickými činidly.

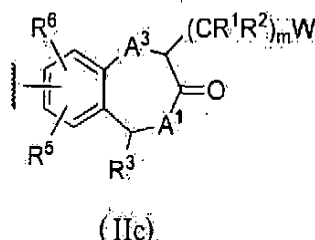
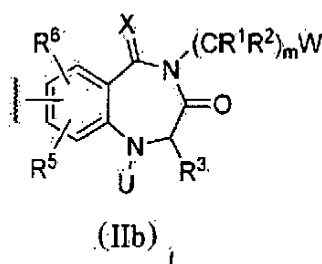
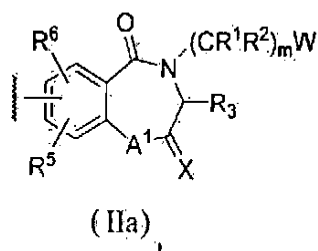
Předkládaný vynález tedy poskytuje nové sloučeniny, prostředky a způsoby, které mohou být použity při studiu, diagnostice, léčbě nebo prevenci onemocnění a stavů, které souvisí s buněčnou adhezí, ke kterým patří, nejsou však na ně omezeny, artritida, astma, alergie, syndrom dechové tísně dospělých, kardiovaskulární onemocnění, trombóza nebo škodlivé shlukování krevních destiček, odmítnutí alotransplantátu, neoplastické onemocnění, psoriáza, mnohočetná skleróza, zánět centrální nervové soustavy, Crohnova choroba, ulcerativní kolitida, glomerulární nefritida a příbuzná zánětlivá onemocnění ledvin, diabetes, oční zánět (jako je uveitida), ateroskleróza, zánětlivá a autoimunitní onemocnění. Vynález také poskytuje farmaceutické prostředky obsahující tyto inhibitory buněčné adheze zprostředkované VLA-4 a způsoby použití sloučenin a prostředků podle vynálezu pro inhibici buněčné adheze, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

V souladu s jedním provedením podle vynálezu jsou tyto nové sloučeniny, prostředky a způsoby s výhodou použitelné pro léčbu zánětlivých a imunitních onemocnění. Předkládaný vynález také poskytuje způsoby přípravy sloučenin podle vynálezu a meziproduktů vhodných pro tyto způsoby.

Předkládaný vynález se tedy týká inhibitorů buněčné adheze obecného vzorce I



kde A zahrnuje VLA-4 determinant specifčnosti, který nemá významnou IIb/IIIa aktivitu, a B zahrnuje integrinový skelet odvozený od sloučeniny, která vykazuje IIb/IIIa aktivitu, přičemž B má vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IIa, IIb a IIc:



kde

5 A^1 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR^1 , atom kyslíku, síry skupina $(CR^1R^2)_r$ a skupina $N[(CR^1R^2)_m(CY)A^2R^1]$;

A^2 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, skupina NR^2 , atom síry a skupina $(CR^1R^2)_i$;

10 A^3 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR^1 , atom kyslíku, atom síry a skupina $(CR^1R^2)_i$;

X je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CH_2 , atom kyslíku a atom síry;

15 Y je skupina H_2 nebo atom kyslíku;

r je 0 nebo 1;

n je 0 až 5;

20 m je 1 až 4;

W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina, a atom vodíku;

25 Z je skupina CO nebo skupina $(CR^1R^2)_n$;

U je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina COR^{12} , skupina $(CR^1R^2)_nR^{12}$ a skupina SO_2R^{11} ;

30 R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

R^3 je skupina R^1 nebo aminokyselinový postranní řetězec;

R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , atom halogenu, alkylová skupina, skupina SR^1 , skupina NZR^{12} a skupina NR^1R^2 ;

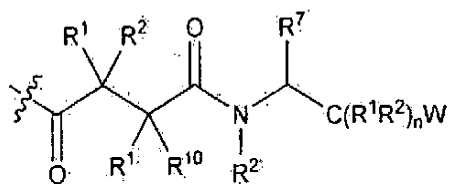
5 R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou; a

10 R^{12} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, karboxamidovou skupinou nebo arylalkoxyskupinou;

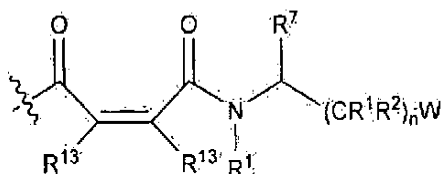
s tou výhradou, že, pokud symbol B znamená skupinu obecného vzorce IIa, A nemůže znamenat alkylovou skupinu; heterocyklylovou skupinu; heterocykloalkylkarbonylovou skupinu; heterocykloalkoxykarbonylovou skupinu; alkylaminokarbonylovou skupinu; arylaminokarbonylovou skupinu a arylalkylaminokarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou bis(alkylsulfonyl)-aminoskupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou nebo alkenylovou skupinou; heterocyklylsulfonylovou skupinu; heterocyklylalkylsulfonylovou skupinu; heterocyklyloxykarbonylovou skupinu; heterocyklylalkoxykarbonylovou skupinu; mono- či dialkylaminokarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou arylovou skupinou; (alkyl)(arylalkyl)aminokarbonylovou skupinu; mono- či diarylalkylaminokarbonylovou skupinu; mono- či diarylaminokarbonylovou skupinu; (aryl) (alkyl)aminokarbonylovou skupinu; mono- či dicykloalkylaminokarbonylovou skupinu; heterocyklylaminokarbonylovou skupinu; heterocyklylalkylaminokarbonylovou skupinu; (alkyl)-(heterocyklyl)aminokarbonylovou skupinu; (alkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylovou skupinu; (arylalkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylovou skupinu; (arylalkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylovou skupinu; alkylaminosulfonylovou skupinu; arylaminosulfonylovou skupinu; alkenyl- či alkynyl-aminokarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou arylovou skupinou; alkenyl- či alkynyl-aminosulfonylovou skupinu popřípadě substituovanou arylovou skupinou; heterocyklylalkanoylovou skupinu; heterocyklylaminosulfonylovou skupinu; heterocyklylalkanoylovou skupinu; heterocyklylalkylsulfonylovou skupinu; aryl-substituovanou alkenoxyskupinu; aryl-substituovanou alkynoxyskupinu; aminokarbonyl-substituovanou alkylovou skupinu; aminokarbonyl-substituovanou heterocyklylovou skupinu; heterocyklyl-substituovanou alkylovou skupinu; heterocyklyl-substituovanou aminoskupinu; nebo heterocyklylalkylovou skupinu;

40

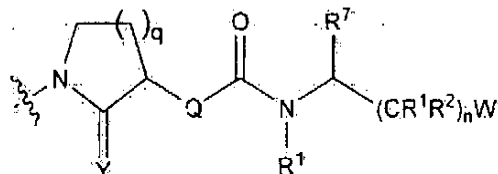
nebo B má vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IIIa, obecný vzorec IIIb a obecný vzorec IIIc



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

n je 0 až 5;

m je 1 až 4;

q je 1 nebo 2;

r je 0 nebo 1;

Y je skupina H₂ nebo atom kyslíku;

W je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina CO₂H, skupina SO₃H, skupina PO₄H₂, tetrazolová skupina a atom vodíku;

Z je skupina CO nebo skupina (CR¹R²)_n;

R¹ a R² jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

R⁷ je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; arylová skupina; substituovaná arylová skupina; arylalkylová skupina; alkylová skupina; alkenylová skupina a alkylová skupina substituovaná heterocyklickou skupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu;

R¹⁰ je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina R², skupina NHSO₂R¹¹, skupina NH₂, skupina OR² a skupina NHZR¹²;

R¹² je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, karboxamidovou skupinou nebo arylalkoxylovou skupinou;

R^{13} je atom vodíku nebo skupina $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_2-$;

R^2 a R^7 mohou společně tvořit skupinu $-(\text{CH}_2)_m-$;

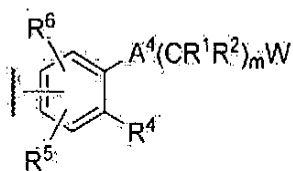
5

R^2 a R^{10} mohou společně tvořit skupinu $-(\text{CH}_2)_m-$;

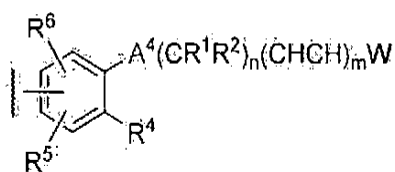
R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou; alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

15

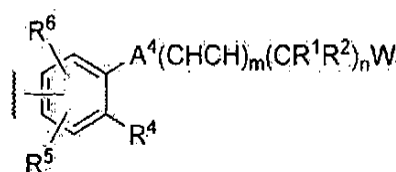
nebo B má vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IVa, obecný vzorec IVb a obecný vzorec IVc



(IVa)



(IVb)



(IVc)

kde

20

A^4 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina $(\text{CR}^1\text{R}^2)_n$, atom kyslíku, atom síry, skupina NR^1 , skupina SO_2NR^1 , skupina CONR^1 , skupina CH_2NR^1 , skupina NR^1SO_2 , skupina CH_2O , skupina CH_2NCOR^1 , a skupina CH_2CONR^1 ;

25

n je 0 až 5;

m je 1 až 4;

30

W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina a atom vodíku;

Z je skupina CO nebo skupina $(\text{CR}^1\text{R}^2)_n$;

35

R_1 a R_2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halo-

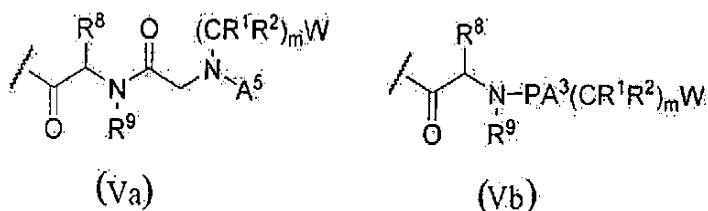
genu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

- 5 R^4 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , skupina SR^1 , skupina NR^1R^2 , alkylová skupina, skupina NZR^1 , skupina NSO_2R^{11} a skupina CO_2R^1 ;

R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , atom halogenu, alkylová skupina a skupina NR^1R^2 ; a

- 10 R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxy-
- 15 skupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

nebo B má vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec Va nebo Vb:



- 20 kde

A^3 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR^1 , atom kyslíku, atom síry a skupina $(CR^1R^2)_n$;

- 25 A^5 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina SO_2R^{11} , skupina COR^7 a skupina $(CR^1R^2)_nR^7$;

n je 0 až 5;

m je 1 až 4;

- 30

r je 0 nebo 1;

W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina a atom vodíku;

- 35

P je skupina CO nebo skupina SO_2 ;

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; alkylová skupina popřípadě substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxylovou skupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

- 45

R^7 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; arylová skupina; substituovaná arylová skupina; arylalkylová skupina; alkylová skupina; alkenylová skupina; alkylová skupina popřípadě substituovaná heterocyklickou skupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkoxykupinou a atomem halogenu;

pokud R^8 je atom vodíku, potom R^9 je R^7 , nebo R^8 a R^9 společně tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný kruh popřípadě substituovaný hydroxylovou skupinou, skupinou $-OR^1$, skupinou $-N^1R^1R^2$, skupinou $-SR^1$, skupinou $-SO_2R^{11}$ nebo skupinou $-SOR^{11}$; a

R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxylovou skupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou.

Předkládaný vynález se tedy týká sloučeniny vzorce I, která má VLA-4 inhibiční aktivitu, a integrinový skelet B je odvozen od sloučeniny, která má IIb/IIIa aktivitu.

Jiné provedení podle vynálezu zahrnuje výhodné VLA-4 inhibitory, kde B je vybráno z integrinových skeletů sloučenin uvedených v tabulce 2 nebo výhodněji ze skeletů obsažených ve sloučeninách v tabulce 1. Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou sloučeniny uvedené v tabulce 3, stejně jako výhodné determinanty specifčnosti jsou odvozeny od sloučenin uvedených v tabulkách 1, 2 a 3.

Dále se předkládaný vynález týká způsobu přípravy inhibitorů buněčné adheze, obecně pomocí odstranění IIb/IIIa determinantu specifčnosti z IIb/IIIa inhibitoru a náhrady jmenovaného determinantu specifčnosti VLA-4 determinantem specifčnosti za vzniku nových, dosud nepopsaných, inhibitorů VLA-4.

Přesněji zahrnují způsoby přípravy inhibitorů buněčné adheze podle vynálezu kroky přípravy první sloučeniny, která má IIb/IIIa inhibiční aktivitu. První sloučenina obsahuje IIb/IIIa determinant specifčnosti obsahující bazickou dusíkatou funkční skupinu, kterou může být například fenylamidinová skupina, a integrinový skelet. Odstraní se fenylamidinová skupina nebo, pokud není přítomna, například, když dusíkatou funkční skupinou je piperidin nebo benzylamin, vytvoří se „fantomová“ fenylamidinová skupina vznikem fantomových vazeb v para poloze a odstraní se nežádoucí vazby, což je podrobněji diskutováno níže, a odstraní se „fantomová“ skupina. Fenylamidinová skupina se potom nahradí VLA-4 determinantem specifčnosti, čímž vznikne nová sloučenina, která má VLA-4 determinant specifčnosti a integrinový skelet a má VLA-4 aktivitu. V určitých provedeních může být výhodné vložit další skupinu na místo nebo do sousedství spojení mezi integrinovým skeletem a determinantem specifčnosti, čímž se získají požadované charakteristiky sloučeniny. Takové vhodné charakteristiky jsou odborníkovi v této oblasti zřejmé a mohou to být například takové charakteristiky jako je flexibilita nebo strukturní modifikace navržené pro změnu aktivity sloučeniny. Mohou být použity jakékoli vhodné funkční skupiny, které jsou odborníkům v této oblasti známy. Mezi výhodné skupiny patří karbonylová skupina, karboxamidová skupina, etherová skupina, atom kyslíku, atom dusíku, sulfidová skupina, sulfuramidová skupina a methylenová skupina, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

V dalších provedeních může být způsob popsán výše použit pro přípravu farmaceutických prostředků pro léčbu stavů spojených s buněčnou adhezí. Postupuje se podle způsobů popsáných výše pro přípravu VLA-4 inhibitorů a mohou se přidat vhodné farmaceuticky přijatelné nosiče, přísady, aditiva, stabilizátory a tak dále. Vynález také zahrnuje „smíšené“ prostředky, tj. prostředky obsahující sloučeniny podle vynálezu společně s jinými aktivními činidly. Takové prostředky jsou podrobněji popsány níže.

Určitá provedení zahrnují způsoby léčby stavů souvisejících s buněčnou adhezí u savců podáváním terapeuticky účinného množství prostředku. Nárokované způsoby léčby jsou nejvhodnější pro člověka, ačkoli je možné léčit i jiné savce. Z důvodu relativně malé velikosti sloučenin podle vynálezu jsou prostředky zvláště vhodné pro orální podávání ve formě pevné látky, kapaliny nebo suspenze.

Dalšími rysy a výhody podle vynálezu budou uvedeny v popisu níže a budou zřejmé z popisu nebo z praktických příkladů. Cíle a ostatní výhody podle vynálezu budou zřejmé a budou dosaženy způsoby a prostředky zdůrazněnými v popisu a v nárocích.

Podrobný popis vynálezu

15 A. Definice

V popisu jsou použity následující zkratky:

	<u>Označení</u>	<u>Činidlo nebo fragment</u>
20	Ac	acetylová skupina
	Bn	benzylová skupina
	Boc	terc-butoxykarbonylová skupina
	Bu	butylová skupina
	Cbz	karbobenzyloxyskupina
25	Cy	cyklohexylová skupina
	CyM	cyklohexylmethylová skupina
	DIPEA	diizopropylethylamin
	EDC	1-(3-diethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimid
	HOBT	hydrát 1-hydroxybenzotriazolu
30	I-amyl	izoamylová skupina
	I-Pn	izopentylová skupina
	I-Pr	izopropylová skupina
	Me	methylová skupina
	2-MPUBA	4-(N=(2-methylfenyl)urea)fenylmethylaminoskupina
35	2-MPUPA	4-(N=(2-methylfenyl)urea)fenylacetylová skupina
	NMP	N-methylpyrrolidinon
	NMM	N-methylmorfolin
	Ph	fenylová skupina
	PUPA	4-(N=(fenylurea)fenylacetylsukcinimidyllová skupina
40	Su	sukcinimidyllová skupina
	TBTU	2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumtetrafluorborát
	TEA	triethylamin
	TFA	kyselina trifluoroctová
45	THAM	tris(hydroxy)methylaminomethan

A. Definice

Termín „alkylová skupina“, používaný podle vynálezu, samotný nebo v kombinaci, znamená přímý nebo rozvětvený alkylový zbytek obsahující 1 až 10, s výhodou 1 až 6 a výhodněji 1 až 4 atomy uhlíku. Mezi příklady takových zbytků patří methylová skupina, ethylová skupina, n-propylová skupina, izopropylová skupina, n-butylová skupina, izobutylová skupina, sek-butylová skupina, terc-butylová skupina, pentylová skupina, izoamylová skupina, hexylová skupina, decylová skupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „alkenylová skupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená přímý nebo rozvětvený alkenylový zbytek obsahující 2 až 10, s výhodou 2 až 6 a výhodněji 2 až 4 atomy uhlíku. Mezi příklady takových zbytků patří ethenylová skupina, E- a Z-propenylová skupina, izopropenylová skupina, E- a Z-butenylová skupina, E- a Z-izobutenylová skupina, E- a Z-pentenylová skupina, decenylová skupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „alkinylová (alkynylová) skupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená přímý nebo rozvětvený alkinylový zbytek obsahující 2 až 10, s výhodou 2 až 6 a výhodněji 2 až 4 atomy uhlíku. Mezi příklady takových zbytků patří ethynylová skupina (acetylenylová skupina), propynylová skupina, propargylová skupina, butynylová skupina, hexynylová skupina, decynylová skupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „cykloalkylová skupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená cyklický alkylový zbytek obsahující 3 až 12, s výhodou 3 až 8 a výhodněji 3 až 6 atomů uhlíku a může být popřípadě spojen s arylovou skupinou. Mezi příklady takových zbytků patří cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina a podobně.

Termín „cykloalkenylová skupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená cyklický uhlíkatý zbytek obsahující 4 až 8, s výhodou 5 až 6, atomů uhlíku a jednu nebo více dvojných vazeb. Mezi příklady takových cykloalkenylových zbytků patří cyklopentenylová skupina, cyklohexenylová skupina, cyklopentadienylová skupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „arylová skupina“ znamená cyklickou uhlíkatou aromatickou skupinu vybranou ze skupiny, kterou tvoří fenylová skupina, naftylová skupina, indenylová skupina, indanylová skupina, azulenylová skupina, fluorenylová skupina, a anthracenylová skupina; nebo heterocyklická aromatická skupina vybraná ze skupiny, kterou tvoří furylová skupina, thienylová skupina, pyridylová skupina, pyrrolylová skupina, oxazolylová skupina, thiazolylová skupina, imidazolylová skupina, pyrazolylová skupina, 2-pyrazolinylová skupina, pyrazolidinylová skupina, izoxazolylová skupina, izothiazolylová skupina, 1,2,3-oxadiazolylová skupina, 1,2,3-triazolylová skupina, 1,3,4-thiadiazolylová skupina, pyridazinylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazinylová skupina, 1,3,5-triazinylová skupina, 1,3,5-trithianylová skupina, indolizinylová skupina, indolylová skupina, izoindolylová skupina, 3H-indolylová skupina, indolinylová skupina, benzo[b]-furylová skupina, 2,3-dihydrobenzofuranylová skupina, benzo[b]thienylová skupina, 1H-indazolylová skupina, benzimidazolylová skupina, benzthiazolylová skupina, purinylová skupina, 4H-chinolizinylová skupina, chinolinylová skupina, izochinolinylová skupina, cinnolinylová skupina, ftalazinylová skupina, chinazolinylová skupina, chinoxalinylová skupina, 1,8-naftyridinylová skupina, pteridinylová skupina, karbazolylová skupina, akridinylová skupina, fenazinylová skupina, fenothiazinylová skupina, fenoxazinylová skupina, pyrazolo[1,5-c]triazinylová skupina a podobně.

„Arylová skupina“, „acykloalkylová skupina“ a „acykloalkenylová skupina“, jak byly definovány výše, mohou nezávisle obsahovat až tři substituenty, které jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující atom halogenu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, trifluormethoxyskupinu, alkylovou skupinu, alkenylovou skupinu, alkinylovou skupinu, kyanoskupinu, karboxylovou skupinu, karboalkoxyskupinu, skupinou Ar' substituova-

nou alkylovou skupinu, skupinou Ar' substituovanou alkenylovou skupinu nebo alkinylovou skupinu, 1,2-dioxymethylenovou skupinu, 1,2-dioxyethylenovou skupinu, alkoxykupinu, alkenoxyskupinu nebo alkinoxyskupinu, skupinou Ar' substituovanou alkoxykupinu, skupinou Ar' substituovanou alkenoxyskupinu nebo alkinoxyskupinu, alkylaminoskupinu, alkenylaminoskupinu nebo alkynylaminoskupinu, skupinou Ar' substituovanou alkylaminoskupinu, skupinou Ar' substituovanou alkenylaminoskupinu nebo alkynylaminoskupinu, skupinou Ar' substituovanou karbonyloxyskupinu, alkylkarbonyloxyskupinu, alifatickou nebo aromatickou acylovou skupinu, skupinou Ar' substituovanou acylovou skupinu, skupinou Ar' substituovanou alkylkarbonyloxyskupinu, skupinou Ar' substituovanou karbonylaminoskupinu, skupinou Ar' substituovanou aminoskupinou, skupinou Ar' substituovanou oxyskupinu, skupinou Ar' substituovanou karbonylovou skupinu, alkylkarbonylaminoskupinu, skupinou Ar' substituovanou alkylkarbonylaminoskupinu, alkoxykarbonylaminoskupinu, skupinou Ar' substituovanou alkoxykarbonylaminoskupinu, skupinou Ar' substituovanou oxykarbonylaminoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu, mono- nebo bis-(Ar'-sulfonyl)aminoskupinu, skupinou Ar' substituovanou alkylsulfonylaminoskupinu, morfolinokarbonylaminoskupinu, thiomorfolinokarbonylaminoskupinu, N-alkylguanidinoskupinu, N-Ar'-guanidinoskupinu, N-N-(Ar',alkyl)guanidinoskupinu, N,N-(Ar',Ar')-guanidinoskupinu, N,N-dialkylguanidinoskupinu, N,N,N-trialkylguanidinoskupinu, N-alkylmočovinu, N,N-dialkylmočovinu, N-Ar'močovinu, N,N-(Ar',alkyl)močovinu, N,N-(Ar')₂močovinu, arylalkyloxykarbonylovou skupinou substituovanou alkylovou skupinu, arylalkylaminokarbonylovou skupinu, thioaryloxyskupinu a podobně; kde „Ar“ je analogické arylové skupině, ale obsahuje až tři substituenty vybrané ze skupiny, kterou tvoří atom halogenu, hydroxylová skupina, aminoskupina, nitroskupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, 1,2-dioxymethylenová skupina, 1,2-dioxyethylenová skupina, alkoxykupina, alkenoxyskupina, alkinoxyskupina, alkylaminoskupina, alkenylaminoskupina nebo alkynylaminoskupina, alkylkarbonyloxyskupina, alifatická nebo aromatická acylová skupina, alkylkarbonylaminoskupina, alkoxykarbonylaminoskupina, alkylsulfonylaminoskupina, N-alkyl nebo N,N-dialkylmočovina.

Termín „arylalkylová skupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená arylovou skupinou substituovaný alkylový zbytek, kde termín „alkylová skupina“ a „arylová skupina“ jsou definovány výše. Mezi příklady vhodných arylalkylových zbytků patří fenylmethylová skupina, fenethylová skupina, fenylhexylová skupina, difenylmethylová skupina, pyridylmethylová skupina, tetrazolylmethylová skupina, furylmethylová skupina, imidazolylmethylová skupina, indolylmethylová skupina, thienylpropylová skupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „alkoxylová skupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená alkyletherový zbytek, kde termín „alkylová skupina“ je definován výše. Mezi příklady vhodných alkyletherových zbytků patří methoxyskupina, ethoxyskupina, n-propoxyskupina, izopropoxyskupina, n-butoxyskupina, izobutoxyskupina, sek-butoxyskupina, terc-butoxyskupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „alkenoxyskupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek obecného vzorce alkenyl-O-, kde termín „alkenyl“ je definován výše, za předpokladu, že zbytkem není enoether. Mezi příklady vhodných alkenoxyzbytků patří allyloxyskupina, E- a Z- 3-methyl-2-propenoxyskupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „alkinyloxyskupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek vzorce alkynyl-O-, kde termín „alkynyl“ je definován výše, pod podmínkou, že zbytkem není inoether. Mezi příklady vhodných alkinoxyzbytků patří propargyloxyskupina, 2-butyntyloxyskupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „thioalkoxykupina“ znamená thioetherový zbytek vzorce alkyl-S-, kde termín „alkyl“ je definován výše.

Termín „alkylaminoskupina“, samotný nebo v kombinaci s jinými substituenty, znamená mono- nebo dialkylovou skupinou substituovaný aminozbytek (tj. zbytek vzorce alkyl-NH- nebo $(\text{alkyl})_2\text{N-}$, kde termín „alkylová skupina“ je definován výše. Mezi příklady vhodných alkylaminozbytků patří methylaminoskupina, ethylaminoskupina, propylaminoskupina, izopropylaminoskupina, t-butylaminoskupina, N,N-diethylaminoskupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „alkenylaminoskupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek vzorce alkenyl-NH- nebo $(\text{alkenyl})_2\text{N-}$, kde termín „alkenyllová skupina“ je definován výše, pod podmínkou, že zbytkem není enamin. Mezi příklady takových alkenylaminozbytků patří allylaminoskupina.

Termín „alkinylaminoskupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek obecného vzorce alkinyl-NH- nebo $(\text{alkinyl})_2\text{N-}$, kde termín „alkinyllová skupina“ je definován výše, pod podmínkou, že zbytkem není amin. Mezi příklady takových alkylaminozbytků patří propargylová skupina, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „aryloxyskupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek vzorce aryl-O- , kde aryl je definován výše. Mezi příklady aryloxyskupin patří fenoxyskupina, naftoxyskupina, pyridylloxyskupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „arylaminoskupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek obecného vzorce aryl-NH- , kde arylová skupina je definována výše. Příklady vhodných arylaminoskupin jsou fenylaminoskupina (anilidoskupina), naftylaminoskupina, 2-, 3- a 4-pyridylaminoskupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „biarylová skupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek vzorce aryl-aryl- , kde termín „arylová skupina“ je definován výše.

Termín „thioarylová skupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek vzorce aryl-S- , kde termín „arylová skupina“ je definován výše. Mezi příklady thioarylových zbytků patří thiofenylový zbytek.

Termín „arylová skupina spojená s cykloalkylovou skupinou“, samotný nebo v kombinaci, znamená cykloalkylovou skupinu, která sdílí dva sousední atomy s arylovou skupinou, kde termíny „cykloalkylová skupina“ a „arylová skupina“ jsou definovány výše. Příkladem arylové skupiny spojené s cykloalkylovou skupinou je benzoskupina spojená s cyklobutylovou skupinou.

Termín „alifatická acylová skupina“, samotný nebo ve spojení, znamená zbytek vzorce alkyl-CO- , alkenyl-CO- a alkinyl-CO- odvozený od alkankarboxylové, alkenkarboxylové nebo alkinkarboxylové kyseliny, kde termíny „alkylová skupina“, „alkenyllová skupina“ a „alkinyllová skupina“ jsou definovány výše. Mezi příklady vhodných alifatických acylových zbytků patří acetylová skupina, propionyllová skupina, butyrylová skupina, valerylová skupina, 4-methylvalerylová skupina, akryloylová skupina, krotýlová skupina, propiolylová skupina, methylpropiolylová skupina a podobně, předkládaný vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „aromatická acylová skupina“ nebo „aroylová skupina“, samotné nebo v kombinaci, znamenají zbytek vzorce aryl-CO- , kde termín „arylová skupina“ je definován výše. Příklady vhodných aromatických acylových zbytků jsou benzoylová skupina, 4-halogenbenzoylová skupina, 4-karboxybenzoylová skupina, naftoylová skupina, pyridylkarbonylová skupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „heterocykloylová skupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek obecného vzorce heterocyklus-CO-, kde termín „heterocyklus“ je definován výše. Příklady vhodných heterocykloylových zbytků jsou tetrahydrofuranylkarbonylová skupina, piperidinylkarbonylová

skupina, tetrahydrothiofenkarbonylová skupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

5 Termíny „morfolinokarbonylová skupina“ a „thiomorfolinokarbonylová skupina“, samotné nebo v kombinaci s ostatními termíny, znamenají N-karbonylovanou morfolinoskupinu a N-karbonylovanou thiomorfolinoskupinu v tomto pořadí.

10 Termín „alkylkarbonylaminoskupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek vzorce $\text{alkyl}-\text{CONH}-$, kde termín „alkylová skupina“ je definován výše.

Termín „alkoxykarbonylaminoskupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek vzorce $\text{alkyl}-\text{OCONH}-$, kde termín „alkylová skupina“ je definován výše.

15 Termín „alkylsulfonylaminoskupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek vzorce $\text{alkyl}-\text{SO}_2\text{NH}-$, kde termín „alkylová skupina“ je definován výše.

Termín „arylsulfonylaminoskupina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek vzorce $\text{aryl}-\text{SO}_2\text{NH}-$, kde termín „arylová skupina“ je definován výše.

20 Termín „N-alkylmočovina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek vzorce $\text{alkyl}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, kde termín „alkylová skupina“ je definován výše.

Termín „N-arylmočovina“, samotný nebo v kombinaci, znamená zbytek vzorce $\text{aryl}-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, kde termín „arylová skupina“ je definován výše.

25 Termín „atom halogenu“ znamená atom fluoru, atom chloru, atom bromu a atom jodu.

30 Termíny „heterocyklus“ a „heterocyklický kruh“, samotný nebo ve spojení, znamená nearomatický tří až desetičlenný kruh obsahující nejméně jeden atom dusíku, atom kyslíku nebo atom síry uvnitř kruhu. Heterocyklus může být popřípadě spojen s arylovou skupinou. Heterocyklus může být také popřípadě substituovaný jedním až třemi substituenty, které jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, aminoskupina, nitroskupina, trifluormethylová skupina, trifluormethoxyskupina, alkylová skupina, arylalkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, kyanoskupina, karboxylová skupina, karboalkoxyskupina, Ar' skupinou substituovaná alkylová skupina, Ar' skupinou substituovaná alkenylová skupina nebo alkinylová skupina, 1,2-dioxymethylenová skupina, 1,2-dioxyethylenová skupina, alkoxyskupina, alkenoxyskupina nebo alkinoxyskupina, Ar' skupinou substituovaná alkoxyskupina, Ar' skupinou substituovaná alkenoxyskupina nebo alkinoxyskupina, alkylaminoskupina, alkenylaminoskupina nebo alkinylaminoskupina, Ar' skupinou substituovaná alkylaminoskupina, Ar' skupinou substituovaná alkenylaminoskupina nebo alkinylaminoskupina, Ar' skupinou substituovaná karbonyloxyskupina, alkylkarbonyloxyskupina, alifatická nebo aromatická acylová skupina, Ar' skupinou substituovaná acylová skupina, Ar' skupinou substituovaná alkylkarbonyloxyskupina, Ar' skupinou substituovaná karbonylaminoskupina, Ar' skupinou substituovaná aminoskupina, Ar' skupinou substituovaná oxylová skupina, Ar' skupinou substituovaná karbonylová skupina, alkylkarbonylaminoskupina, Ar' skupinou substituovaná alkylkarbonylaminoskupina, alkoxy-karbonylaminoskupina, Ar' skupinou substituovaná alkoxykarbonylaminoskupina, Ar'-oxykarbonylaminoskupina, alkylsulfonylaminoskupina, mono- nebo bis-(Ar'-sulfonyl)aminoskupina, Ar' skupinou substituované alkylsulfonylaminoskupina, morfolinokarbonylaminoskupina, thiomorfolinokarbonylaminoskupina, N-alkylguanidinoskupina, N-Ar'-guanidinoskupina, N,N-(Ar',alkyl)guanidinoskupina, N,N,N-trialkylguanidinoskupina, N-alkylmočovina, N,N-dialkylmočovina, N-Ar'-močovina, N,N-(Ar',alkyl)močovina, N,N-(Ar')₂močovina, arylalkoxykarbonylovou skupinou substituovaná alkylová skupina, karboxyalkylová skupina, oxoskupina, arylsulfonylová skupina a arylalkylaminokarbonylová skupina.

Termín „odstupující skupina“ obecně znamená skupinu, kterou lze snadno nahradit nukleofilem, jako je aminový nukleofil, alkoholický nukleofil nebo thiolový nukleofil. Tyto odstupující skupiny jsou pro odborníky v této oblasti známé a patří mezi ně karboxylátová skupina, N-hydroxysukcinimid, N-hydroxybenzotriazol, atom halogenu (halogenidy), trifláty, tosyláty, mesyláty, alkoxy skupina, thioalkoxy skupina a podobně.

Termín „hydrofobní skupina“ znamená skupinu, která je odolná proti slučování s vodou nebo absorpci vody. Mezi příklady takových vhodných hydrofobních skupin patří methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina, fenylová skupina, benzylová skupina, naftylová skupina, N-benzylimidazolylová skupina, methylthioethylová skupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „kyselá funkční skupina“ znamená skupinu, která obsahuje kyselý vodíkový atom. Mezi příklady takových skupin patří karboxylová kyselina, tetrazolová skupina, imidazolová skupina, hydroxylová skupina, merkaptoskupina, hydroxylaminokarbonylová skupina, sulfonová kyselina, sulfinová kyselina, fosforečná kyselina a fosfonová kyselina.

Termíny „aktivovaný derivát vhodně chráněné aminokyseliny“ a „aktivovaný substituovaný derivát fenyloctové kyseliny“ znamenají derivát karboxylové kyseliny, kde je hydroxylová skupina nahrazena vhodnou odstupující skupinou. Mezi příklady vhodných derivátů aktivovaných kyselin patří odpovídající acylhalogenidy (například fluorid kyseliny, chlorid kyseliny a bromid kyseliny), odpovídající aktivované estery (například nitrofenylester, ester 1-hydroxybenzotriazolu, HOBT, nebo ester hydroxysukcinimidu, HOSu) a jiné běžné deriváty, které se v této oblasti běžně používají.

Termín „postranní řetězec(e) aminokyseliny“ znamená vedlejší řetězec připojený k α -uhlíku aminokyseliny. Příklady postranních řetězců aminokyselin zahrnují methylovou skupinu, izopropylou skupinu, benzylovou skupinu a karboxymethylovou skupinu pro alanin, valin, fenylalanin a kyselinu asparagovou, v tomto pořadí, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termíny „chráněná nebo chránící skupina“ znamenají vhodnou chemickou skupinu, která může být připojena k funkční skupině molekuly, potom, v pozdějším stupni, odstraněna za získání neporušené funkční skupiny a molekuly. Příklady vhodných chránících skupin pro různé funkční skupiny jsou popsány v T. W. Greene a P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, druhé vydání, John Wiley and Sons (1991); L. Fieser a M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley a Sons (1995).

Sloučeniny podle vynálezu mohou obsahovat jeden nebo více asymetrických uhlíkových atomů a mohou se tedy vyskytovat jako racemáty a racemické směsi, jednotlivé enantiomery, diastereomerní směsi a jednotlivé diastereomery. Všechny tyto izomerní formy těchto sloučenin jsou předmětem podle předkládaného vynálezu. Každý stereogenní atom uhlíku může mít R nebo S konfiguraci. Ačkoli mohou být specifické sloučeniny uvedené jako příklady v této přihlášce popsány v určité stereochemické konfiguraci, sloučeniny, které mají buď opačnou stereochemii na jakémkoli chirálním centru, nebo jejich směsi jsou také součástí předkládaného vynálezu. Ačkoli mohou být aminokyseliny a postranní řetězce aminokyselin popsány v určité konfiguraci, vynález zahrnuje jak přírodní, tak umělé formy těchto kyselin.

Vzhledem k výše uvedeným definicím budou jiné chemické termíny použité v přihlášce odborníkům v této oblasti zřejmé. Termíny mohou být použity samostatně nebo v kombinacích. Výhodné a výhodnější délky řetězců se týkají všech těchto kombinací.

B. Popis

Sloučeniny podle vynálezu vycházejí ze zjištění, že existující sloučeniny inhibující integrin I**IIb/IIIa** mohou být převedeny na sloučeniny inhibující VLA-4 a sloučeniny inhibující I**IIb/IIIa** mohou být připraveny kombinací zvláštního skeletu integrinu VLA-4 s I**IIb/IIIa** determinan-
 5 tem specifčnosti. Struktura známých inhibitorů I**IIb/IIIa** může být popsána tak, že obsahuje „deter-
 minant specifčnosti“ a „integrinový skelet“. „Determinant specifčnosti“ je taková část slouče-
 ny, která propůjčuje jmenované sloučenině požadovanou selektivitu vzhledem k vazebnému part-
 nerovi. „Integrinový skelet“ je zbývající část jmenované sloučeniny. Tedy například typický
 10 determinant specifčnosti I**IIb/IIIa** může obsahovat bazickou dusíkatou funkční skupinu a integri-
 nový skelet být znamenat část s kyselou funkční skupinou.

Například tedy sloučeniny podle vynálezu zahrnují výše uvedené sloučeniny obecného vzorce I

15
$$A-B \quad (I),$$

kde A je determinant specifčnosti a B je integrinový skelet. Konkrétněji má výše definovaná
 sloučenina obecného vzorce I VLA-4 inhibiční aktivitu a A obsahuje determinant specifčnosti,
 který sloučenině nepropůjčuje významnou I**IIb/IIIa** aktivitu, a B je odvozeno od inhibitoru
 20 I**IIb/IIIa**. Termín „významná aktivita“, který se používá podle vynálezu, znamená, že má hodnoty
 IC₅₀ nižší než 50 μM.

VLA-4 inhibitory obsahující VLA-4 determinant specifčnosti a skelet I**IIb/IIIa**

25 Ve výhodném provedení je sloučenina vzorce I VLA-4 inhibitorem, kde A je VLA-4 deter-
 minant specifčnosti, který nepropůjčuje významnou I**IIb/IIIa** aktivitu a B je integrinový skelet
 odvozený od molekuly, která má I**IIb/IIIa** aktivitu. Ve výhodnějším provedení je B integrinový
 skelet odvozený od jakéhokoli inhibitoru I**IIb/IIIa** popsaného v tabulce 2. Je však třeba pozname-
 nat, že na základě vynálezu a za použití nárokováných způsobů mohou být vlastně jakékoli
 30 sloučeniny, které mají I**IIb/IIIa** aktivitu převedeny na VLA-4 inhibitor pomocí odstranění I**IIb/IIIa**
 determinantu specifčnosti a jeho nahrazení VLA-4 determinantem specifčnosti. Způsoby převe-
 dení jsou podrobně popsány níže.

35 Překvapivě, pokud je integrinový skelet inhibitoru I**IIb/IIIa** připojen k VLA-4 determinantu speci-
 fičnosti, vzniká sloučenina s VLA-4 inhibiční aktivitou. Dále vznikající VLA-4 inhibitory jako
 třída nevykazují významnou I**IIb/IIIa** inhibiční aktivitu vztahující se k I**IIb/IIIa** inhibitorům, od
 kterých je skelet odvozen. Vynález tedy poskytuje VLA-4 inhibitory obsahující integrinový
 skelet odvozený od sloučeniny, která má I**IIb/IIIa** inhibiční aktivitu a jakýkoli VLA-4 determinant
 specifčnosti.

40 Vynález také zahrnuje způsob přípravy těchto sloučenin, které mají inhibiční aktivitu vůči buněč-
 né adhezi, výhodněji VLA-4 inhibiční aktivitu. Dále zahrnuje způsob přípravy farmaceutických
 prostředků obsahujících tyto sloučeniny, jakož i způsob léčby pomocí těchto sloučenin.

45 Přihlašovatelé poskytují způsob identifikace sloučenin, které mají I**IIb/IIIa** inhibiční aktivitu
 a způsob identifikace sloučenin, které mají VLA-4 inhibiční aktivitu. Dále přihlašovatel popisuje
 způsoby identifikace „skeletu“ na jakékoli sloučenině, která má I**IIb/IIIa** aktivitu a způsob identi-
 fikace determinantu specifčnosti na jakékoli sloučenině, která má VLA-4 inhibiční aktivitu.
 Dále zahrnuje způsoby kombinace „skeletu“ s VLA-4 determinantem specifčnosti za vzniku
 50 nového VLA-4 inhibitoru.

Způsoby převedení sloučenin, které mají IIb/IIIa inhibiční aktivitu na nové sloučeniny, které mají VLA-4 inhibiční aktivitu

Předkládaný vynález obecně poskytuje způsob převedení sloučeniny, která má IIb/IIIa inhibiční aktivitu na nové sloučeniny, které mají VLA-4 inhibiční aktivitu a neponechávají si významnou IIb/IIIa aktivitu. Způsoby obecně zahrnují identifikaci integrinového skeletu v IIb/IIIa inhibitoru a identifikaci VLA-4 determinantu specifčnosti. Determinant specifčnosti je ta část sloučeniny, která zajišťuje vazebnou aktivitu na molekule. Jakmile se tyto struktury identifikují, může se kombinovat IIb/IIIa integrinový skelet s determinantem specifčnosti ze sloučeniny, která má VLA-4 inhibiční aktivitu za získání nového VLA-4 inhibitoru.

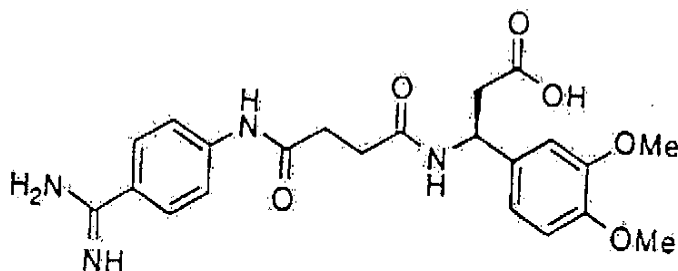
Základní provedení tedy proto poskytuje nejprve sloučeninu, která má IIb/IIIa inhibiční aktivitu. Sloučeniny, které mají IIb/IIIa inhibiční aktivitu jsou odborníkům v této oblasti známe a jsou snadno dostupné, viz například tabulka 2 a odkazy uvedené v dosavadním stavu techniky. Pro účely podle vynálezu lze využít jakoukoli z těchto známých sloučenin. Alternativně je možné určit pomocí testu, který je odborníkům v této oblasti známý, zda má příslušná sloučenina IIb/IIIa aktivitu. Pokud je test pozitivní, může být skelet vhodný podle předkládaného vynálezu. Testy na IIb/IIIa inhibiční aktivitu jsou v této oblasti známe. Tedy například IIb/IIIa aktivita může být demonstrována pomocí testování schopnosti sloučenin inhibovat vazbu IIb/IIIa receptoru například k známému IIb/IIIa ligandu, jako je fibrinogen nebo fibronectin, nebo, alternativně, ke známému antagonistovi. (WO 93/00095, uvedeno zde jako odkaz.) Dále, výše uvedená vazba k ligandům může být testována odborníky v této oblasti pomocí testu agregace krevních destiček.

Mnoho z existujících gp IIb/IIIa inhibitorů obsahuje determinant specifčnosti, který obsahuje fenylamidinovou skupinu, která pro účely podle vynálezu může sloužit jako orientační bod pro převedení jmenovaného IIb/IIIa inhibitoru k VLA-4 inhibitoru. V inhibitorych, které nemají fenylamidinovou skupinu se přítomná bazická funkční skupina převede na „fantom“ fenylamidinovou skupinu, což je popsáno dále. Podle popisů uvedených v předkládaném vynálezu je možné převést vlastně jakoukoli sloučeninu, která má IIb/IIIa aktivitu na VLA-4 inhibitor nahrazením IIb/IIIa determinantu specifčnosti.

Následující popis umožní odborníkům v této oblasti připravit nárokové VLA-4 inhibitory, přičemž se jako výchozí látka použije sloučenina, která má IIb/IIIa inhibiční aktivitu. Na základě popisu uvedeného níže je tedy možné vzít chemickou strukturu jakékoli IIb/IIIa sloučeniny a předpovědět strukturu sloučeniny, která má VLA-4 inhibiční aktivitu. Přihlašovatel úspěšně použil tento postup u mnoha sloučenin a zjistil, že sloučeniny identifikované tímto způsobem mají skutečně VLA-4 inhibiční aktivitu.

40 Postup I:

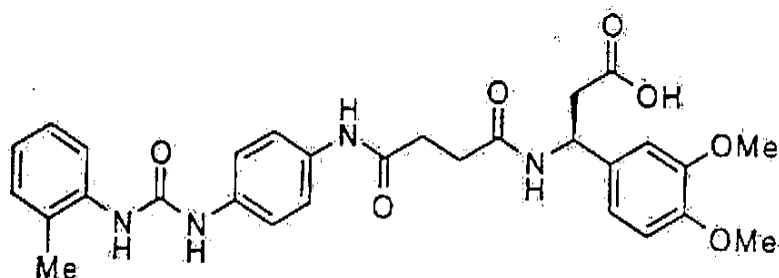
V určitých provedeních odborník identifikuje chemickou strukturu sloučeniny, která má IIb/IIIa aktivitu, jako je například následující struktura:



45 Jak je popsáno výše, pro převedení této IIb/IIIa struktury na strukturu, která má VLA-4 inhibiční aktivitu je třeba nahradit IIb/IIIa determinant specifčnosti VLA-4 determinantem specifčnosti.

Známé IIb/IIIa inhibitory často mají determinant specifčnosti obsahující fenylamidinovou skupinu nebo jinou bazickou funkční skupinu. Například tedy v inhibitoru VLA-4 uvedeném výše (US 5 239 113, uvedeno jako odkaz), determinant specifčnosti obsahuje fenylamidinovou skupinu. Pro převedení této sloučeniny na VLA-4 inhibující sloučeninu, se fenylamidinová skupina „odstraní“ a připojí se VLA-4 determinant specifčnosti.

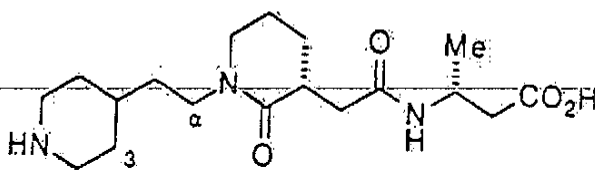
V prvním kroku této konverze může být například fenylový kruh fenylamidinové skupiny výše uvedené sloučeniny převeden na vnitřní fenylový kruh difenylmočoviny. V druhém kroku se amidinová funkční skupina odstraní a připojí se zbytek močoviny. V tomto případě je vazba spojení mezi determinantem specifčnosti a integrinovým skeletem amidovou vazbou vedle vnitřního fenylového kruhu močoviny. Kroky v tomto postupu nejsou omezeny na fenylové kruhy nesoucí amidinovou skupinu. Mohou se použít také například pro piperazinové a piperidinové kruhy nesoucí amidinovou funkční skupinu.



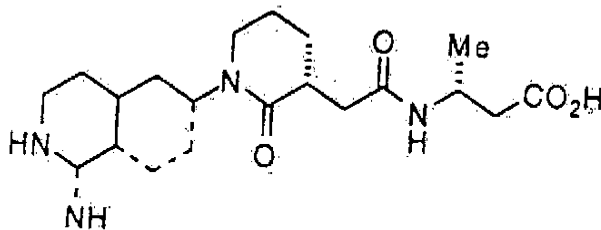
Sloučenina připravená pomocí tohoto postupu je novou sloučeninou, která má VLA-4 inhibiční aktivitu. Obecně se skládá z integrinového skeletu IIb/IIIa inhibitoru a VLA-4 determinantu specifčnosti, tj. močoviny. Tato sloučenina nemá významnou IIb/IIIa inhibiční aktivitu.

Postup II

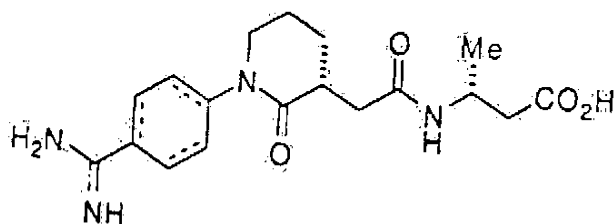
Ne všechny IIb/IIIa inhibitory obsahují fenylamidinovou skupinu. Pro převedení IIb/IIIa sloučeniny bez fenylamidinové skupiny na VLA-4 inhibitor může být použita bazická funkční skupina. Například v IIb/IIIa inhibitoru níže (WO 92/19595, uvedeno jako odkaz), může odborník použít bazickou funkční skupinu, tj. piperidinový atom dusíku, determinantu specifčnosti pro přípravu, teoreticky, „fantom“ fenylamidinu.



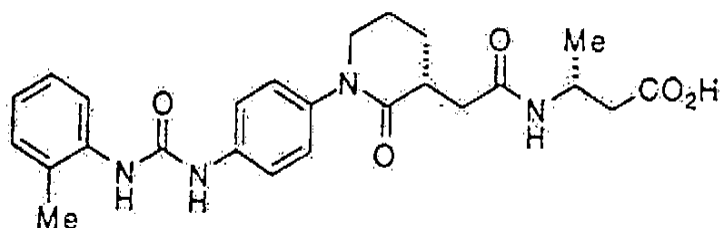
Toto se provede pomocí nakreslení „fantom“ vazeb mezi polohou 3 piperidinu a alfa atomem uhlíku u laktamového atomu dusíku. „Fantom“ vazby jsou ve struktuře níže nakreslené přerušovanou čarou. Orientace skupin na „fantom“ kruhu je s výhodou para.



Druhý krok při tvoření „fantom“ fenylamidinu je odstranění nadbytečných vazeb a atomů za vzniku struktury, která má „fantom“ parasubstituovaný fenylamidin, jak je nakresleno níže.

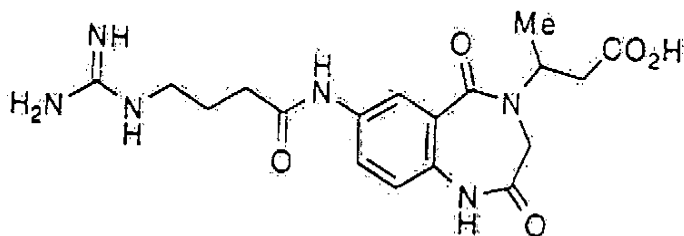


- 5 Za třetí, protože „fantom“ determinantu specifčnosti je obsažen ve fenylamidinové skupině, struktura sloučeniny, která má VLA-4 aktivitu může být nakreslena podle kroků postupu I. V tomto příkladu vazba spojení mezi determinantem specifčnosti a integrinovým skeletem je vazba spojující vnitřní fenylový kruh močoviny a laktamový atom dusíku.



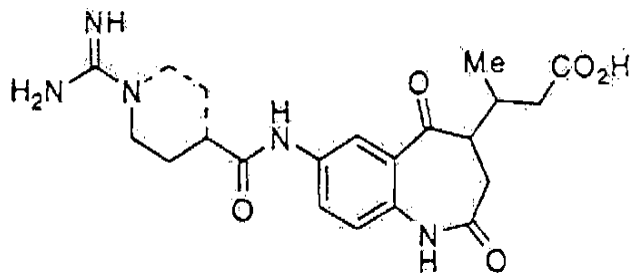
10 Postup III:

V jiném provedení může původní IIb/IIIa sloučenina obsahovat determinant specifčnosti v guanidinové skupině. Jako v postupu II může být jako referenční bod pro převedení IIb/IIIa inhibitoru na VLA-4 inhibitor použita bazická funkční skupina.



15

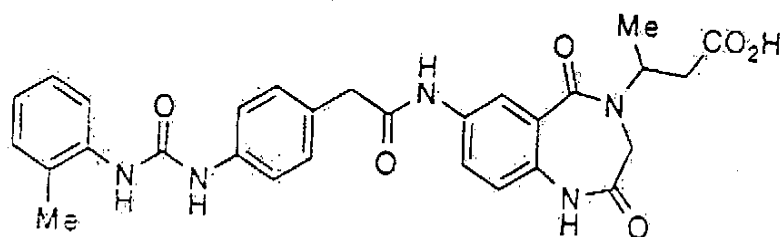
Ve struktuře uvedené níže (WO 93/081 174, uvedeno jako odkaz) je „fantom“ fenylamidinová skupina vytvořena z vnitřního guanidinového dusíku a uhlíku alfa k amidovému karbonylu. Tato konstrukce je vybrána tak, že skupiny na „fantom“ kruhu jsou ve výhodné para poloze. „Fantom“ vazby jsou ve struktuře níže nakresleny přerušovanou čarou.



20

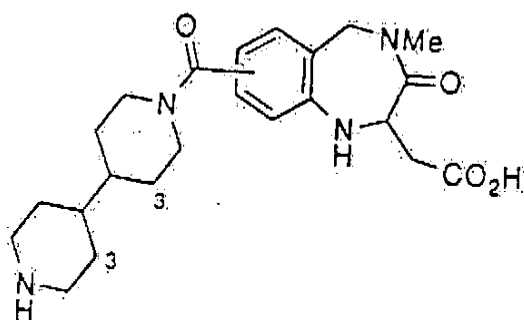
Jak bylo podrobně popsáno výše, amidinová funkční skupina se odstraní a nahradí zbytkem močovinové skupiny. Vazbou spojení je v tomto případě amidová vazba. V některých provedeních může být vhodné přidat funkční skupinu na nebo těsně vedle vazby spojení. V tomto případě se tedy volitelná methylenová skupina vloží mezi vnitřní fenylový kruh močoviny a amidový

karbonyl. Sloučenina, která má strukturu uvedenou níže, má VLA-4 inhibiční aktivitu, přičemž nemá významnou IIb/IIIa aktivitu.

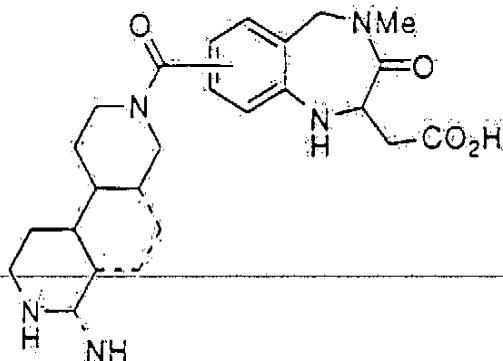


5 Postup IV:

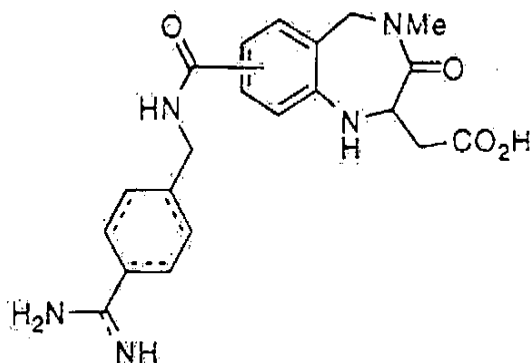
V dalším provedení mají určité původní IIb/IIIa sloučeniny 4,4'-bispiperidylovou skupinu jako determinant specifičnosti, jak je uvedeno ve struktuře níže (WO 94/14 776, uvedeno jako odkaz).



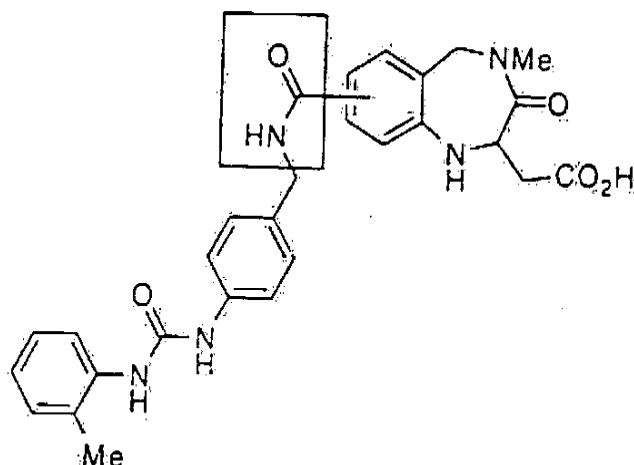
- 10 Tento příklad je podobný postupu II; „fantom“ kruh se vytvoří mezi 3 a 3' atomy uhlíku bispiperidylového systému následujícím způsobem:



Jak je uvedeno výše, nepotřebné atomy se odstraní tak, že „fantom“ kruh je para substituovaný.



Odstraní se amidinová funkční skupina a močovina se vytvoří tak, jak je popsáno v postupu I. V tomto příkladu je vazbou spojení amidová vazba. V některých provedeních se může požadovat úprava funkční skupiny ve vazbě spojení. V tomto případě se příslušná amidová vazba může obrátit. Sloučeniny vzniklé touto konverzí mají inhibiční aktivitu vzhledem k VLA-4 bez významné IIb/IIIa aktivity.

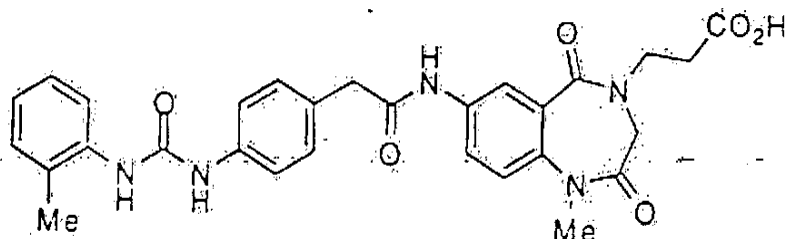


Kroky postupu IV mohou být použity na struktury, které mají podobné IIb/IIIa determinanty specifčnosti. Mezi příklady těchto determinantů specifčnosti patří 4-piperazinylfenylová skupina, 4-pyridylpiperazinylová skupina, 4-piperidinylpiperazinylová skupina, 4-piperidinylfenylová skupina, a 4-vinylnpiperidinylová skupina.

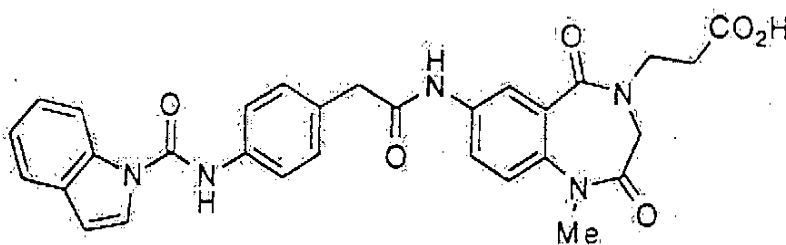
Podobný způsob jako je popsáno v postupech I až IV pro identifikaci nových VLA-4 inhibujících sloučenin může být použit pro IIb/IIIa inhibitory, které obsahují funkční skupiny ve svých determinantech specifčnosti, jako jsou například amidinofenylová skupina, bispiperidylová skupina, piperidylová skupina, benzylaminoskupina, pyridinylová skupina, aminopyridylová skupina, alkylaminoskupina, amidinopiperazinylová skupina, guanidinoskupina a podobně, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady. Tyto analýzy jsou tedy podobné těm, které byly specificky popsány výše. Dále použití výše uvedených postupů nejen identifikuje determinanty specifčnosti a integrinové skelety, ale také vazbu spojení mezi dvěma skupinami. Proto podíl determinantu specifčnosti IIb/IIIa inhibitoru je snadno rozeznatelný od integrinového skeletu tak, že VLA-4 inhibující sloučeniny vzniknou z vhodné výměny determinantů specifčnosti. VLA-4 inhibitory vznikající z analýzy uvedené zde, mohou být dále zlepšeny prodloužením, zkrácením, překlopením nebo nahrazením funkční skupiny na skupině na nebo těsně vedle vazby spojení mezi VLA-4 determinantem-specifčnosti-a-integrinovým-skeletem. Mezi takové spojující funkční skupiny patří alkylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, alkenylová skupina obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, amidová skupina, esterová skupina, etherová skupina a thioetherová skupina, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady. Avšak odborníkovi v této oblasti budou takové změny zřejmé a bude moci provést jakékoli jejich záměny na základě požadovaných charakteristik sloučenin. Dále ačkoli všechny postupy I až IV nabízejí zavedení o-methylfenylureidofenylové skupiny pro VLA-4 determinant specifčnosti, je zřejmé, že jakýkoli VLA-4 determinant specifčnosti může být vyměněn za jakýkoli jiný, který je podrobně uveden v předkládaném vynálezu. Postupy uvedené výše tedy umožňují odborníkovi v této oblasti převést vlastně jakoukoli sloučeninu, která má IIb/IIIa inhibiční aktivitu na VLA-4 inhibitor.

Postup V:

- V jiném provedení může být jakýkoli VLA-4 determinant specifčnosti, jakmile se identifikuje, převeden na jakýkoli jiný za získání nové sloučeniny, která má VLA-4 inhibiční aktivitu. Například sloučenina uvedená níže je VLA-4 inhibitorem získaným tak, jak je popsáno výše.

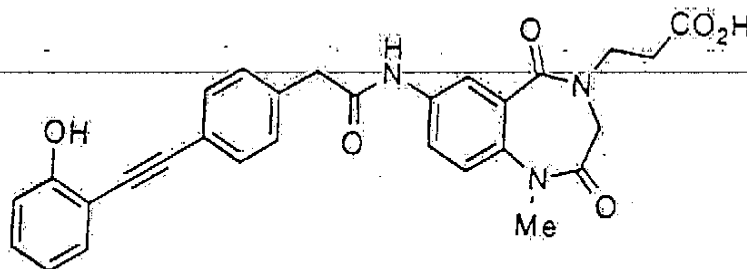


- Vazbou spojení je amidová vazba. Tedy VLA-4 determinant specifčnosti je o-methylfenylureidofenylacetylová skupina. Ta může být nahrazena jako celek jiným VLA-4 determinantem specifčnosti jako je například indolylkarbonylamino-fenylacetylová skupina, jak je popsáno níže. Tato sloučenina má VLA-4 inhibiční aktivitu.

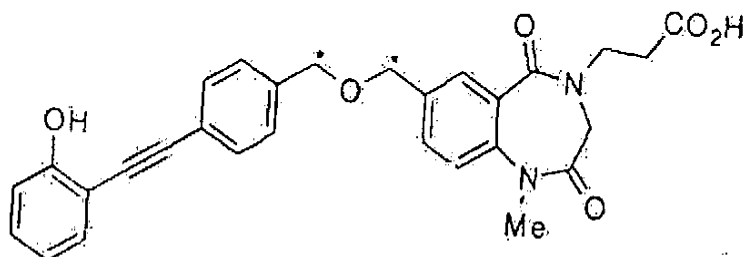


Postup VI:

- V dalším provedení podle vynálezu může být VLA-4 determinant specifčnosti nahrazen a vazba spojení může být také upravena tak, jak je popsáno výše. Například o-methylfenylureidofenylacetylová skupina z postupu V může být nahrazena VLA-4 determinantem specifčnosti o-hydroxyfenylethynylfenylacetylovou skupinou, jak je popsáno níže. Tento alternativní VLA-4 determinant specifčnosti je v této přihlášce popsán. Tato nová sloučenina má VLA-4 inhibiční aktivitu.



V druhém kroku může být amidová vazba spojení nahrazena například etherovou spojkou, jak je vidět na obrázku níže.



Protože takové změny funkčních skupin mohou být provedeny v nebo těsně vedle vazby spojení, etherová spojka může být umístěna na místě jakéhokoli zvýrazněného atomu uhlíku. Sloučeniny vznikající touto konverzí mají VLA-4 inhibiční aktivitu. Postupy V a VI tedy umožňují odborníkovi jakoukoli změnu VLA-4 determinantu specifčnosti, jakož i modifikaci funkčních skupin na vazbě spojení za zachování selektivní VLA-4 inhibiční aktivity.

10 Prostředky podle vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje rozsáhlou třídu nových sloučenin, které jsou schopny inhibovat buněčnou adhezi zprostředkovanou VLA-4 pomocí inhibice vázání ligandu k tomuto receptoru. Takové sloučeniny mají výše definovaný obecný vzorec I:

15

A-B

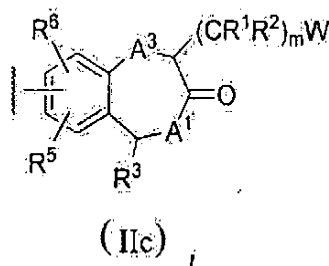
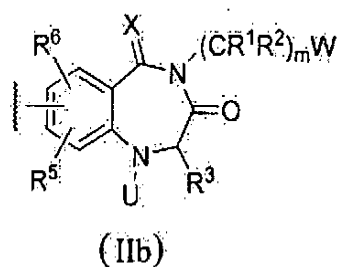
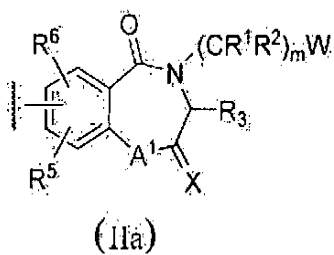
(I),

kde A je determinant specifčnosti a B je integrinový skelet. Specificky A zahrnuje VLA-4 determinant specifčnosti, který nemá významnou IIb/IIIa aktivitu a B zahrnuje výše definovaný integrinový skelet odvozený od sloučeniny, která vykazuje IIb/IIIa aktivitu. Přesněji předkládaný vynález zahrnuje sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelné deriváty, kde:

A je determinant specifčnosti vybraný ze skupiny, kterou tvoří alifatická acylová skupina popřípadě substituovaná N-alkylamidorskupinou nebo N-arylamidorskupinou; aroylová skupina; heterocykloylová skupina; alkylsulfonylová skupina nebo arylsulfonylová skupina; arylalkylkarbonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; heterocykloalkylkarbonylová skupina; alkoxykarbonylová skupina; arylalkyloxykarbonylová skupina; cykloalkylkarbonylová skupina popřípadě kondenzovaná s aroylovou skupinou; heterocykloalkoxykarbonylová skupina; alkylaminokarbonylová skupina; arylaminokarbonylová skupina a arylalkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná bis(alkylsulfonyl)aminorskupinou, alkoxykarbonylaminorskupinou nebo alkenylovou skupinou; alkylsulfonylová skupina; arylalkylsulfonylová skupina; arylsulfonylová skupina; cykloalkylsulfonylová skupina popřípadě kondenzovaná s aroylovou skupinou; heterocyklylsulfonylová skupina; heterocyklylalkylsulfonylová skupina; arylalkoxykarbonylová skupina; aryloxykarbonylová skupina; cykloalkyloxykarbonylová skupina; heterocyklyloxykarbonylová skupina; heterocyklylalkoxykarbonylová skupina; mono- nebo dialkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; (alkyl)(arylalkyl)aminokarbonylová skupina; mono- nebo diarylalkylaminokarbonylová skupina; mono- nebo diarylamino-karbonylová skupina; (aryl)(alkyl)aminokarbonylová skupina; mono- nebo dicykloalkylaminokarbonylová skupina; heterocyklylaminokarbonylová skupina; heterocyklylalkylaminokarbonylová skupina; (alkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; (alkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylová skupina; (arylalkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; (arylalkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylová skupina; alkenoylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; alkenylsulfonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; alkynoylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; alkynylsulfonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; cykloalkenylkarbonylová skupina; cykloalkenylsulfonylová skupina; cykloalkylalkanoylová skupina; cykloalkylalkylsulfonylová skupina; arylaroylová skupina,

biarylsulfonylová skupina; alkoxy sulfonylová skupina; arylalkoxy sulfonylová skupina; alkyl-
 aminosulfonylová skupina; aryloxy sulfonylová skupina; arylaminosulfonylová skupina; N-aryl-
 močovinou substituovaná alkanoylová skupina; N-arylmočovinou substituovaná alkylsulfony-
 5 lová skupina; cykloalkenylovou skupinou substituovaná karbonylová skupina; cykloalkenylovou
 skupinou substituovaná sulfonylová skupina; alkenoxykarbonylová skupina popřípadě substitu-
 ovaná arylovou skupinou; alkenoxysulfonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupi-
 nou; alkynoxykarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkynoxysulfo-
 nylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkenylaminokarbonylová skupina
 10 nebo alkynylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkenyl-
 aminosulfonylová skupina nebo alkynylaminosulfonylová skupina popřípadě substituovaná
 arylovou skupinou; acylaminoskupinou substituovaná alkanoylová skupina; acylaminoskupinou
 substituovaná alkylsulfonylová skupina; aminokarbonylovou skupinou substituovaná alkanoy-
 lová skupina; karbamoylovou skupinou substituovaná alkanoylová skupina; karbamoylovou
 15 skupinou substituovaná alkylsulfonylová skupina; heterocyklylalkanoylová skupina; hetero-
 cyklylaminosulfonylová skupina; karboxyalkylovou skupinou substituovaná arylalkylová skupi-
 na; karboxyalkylovou skupinou substituovaná arylalkylsulfonylová skupina; s oxokarbocykly-
 lovou skupinou kondenzovaná aroylová skupina; s oxokarbocyklylovou skupinou kondenzovaná
 arylsulfonylová skupina; heterocyklylalkanoylová skupina; N',N'-alkyl, arylhydrazinokarbonylo-
 vá skupina; aryloxy skupinou substituovaná alkanoylová skupina a heterocyklylalkylsulfonylová
 20 skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; s arylovou skupinou
 kondenzovaná cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylovou
 skupinou substituovaná alkylová skupina („arylalkylová skupina“); arylovou skupinou substitu-
 ovaná alkenylová skupina; arylovou skupinu substituovaná alkynylová skupina; cykloalkylovou
 skupinou substituovaná alkylová skupina; cykloalkenylovou skupinou substituovaná cykloalkylo-
 25 vá skupin; biarylová skupina; alkoxy skupina; alkenoxy skupina; alkynoxy skupina; arylovou
 skupinou substituovaná alkoxy skupina („arylalkoxy skupina“); alkylaminoskupina; alkenylamino-
 skupina; alkynylaminoskupina; arylovou skupinou substituovaná alkylaminoskupina; arylovou
 skupinou substituovaná alkenylaminoskupina; arylovou skupinou substituovaná alkynylamino-
 skupina; aryloxy skupina, arylaminoskupina; N-alkylmočovinou substituovaná alkylová skupina;
 30 N-arylmočovinou substituovaná alkylová skupina; alkylkarbonylaminoskupinou substituovaná
 alkylová skupina; heterocyklylová skupina; heterocyklylovou skupinou substituovaná amino-
 skupina; karboxyalkylovou skupinou substituovaná arylalkylová skupina; s oxokarbocyklylovou
 skupinou kondenzovaná arylová skupina; heterocyklylalkylová skupina; alkylaminokarbonylová
 skupina; arylaminokarbonylová skupina a arylalkylaminokarbonylová skupina popřípadě substi-
 35 tuovaná bis(alkylsulfonyl)aminoskupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou nebo alkenylovou sku-
 pinou; heterocyklylsulfonylová skupina; heterocyklyloxykarbonylová skupina; mono- nebo
 dialkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; mono- nebo
 diarylalkylaminokarbonylová skupina; mono- nebo diarylaminokarbonylová skupina; (aryl)-
 40 (alkyl)aminokarbonylová skupina; mono- nebo dicykloalkylaminokarbonylová skupina; hetero-
 cyklylaminokarbonylová skupina; (alkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; (arylalkyl)-
 (heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; alkylaminosulfonylová skupina; arylaminosulfonylová
 skupina; alkenylaminokarbonylová skupina nebo alkynylaminokarbonylová skupina popřípadě
 substituovaná arylovou skupinou; alkenylaminosulfonylová skupina nebo alkynylaminosulfony-
 45 lová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; heterocyklylaminosulfonylová skupi-
 na; arylovou skupinou substituovaná alkenoxy skupina; arylovou skupinou substituovaná alkyn-
 oxy skupina; arylmočovinou substituovaná arylalkylkarbonylaminoskupina; heteroarylamido-
 skupinou substituovaná arylalkylkarbonylaminoskupina; a arylmočovinou substituovaná arylmo-
 čovina.

B zahrnuje skelet vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IIa, IIb a IIc:



kde

5 A^1 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR^1 , atom kyslíku, síry, skupina $(CR^1R^2)_r$, a skupina $N[(CR^1R^2)_m(CY)A^2R^1]$;

A^2 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, skupina NR^2 , atom síry a skupina $(CR^1R^2)_r$;

10 A^3 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR^1 , atom kyslíku, atom síry a skupina $(CR^1R^2)_r$;

X je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CH_2 , atom kyslíku a atom síry;

15 Y je skupina H_2 nebo atom kyslíku;

r je 0 nebo 1;

20 n je 0 až 5;

m je 1 až 4;

25 W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina, a atom vodíku;

Z je skupina CO nebo skupina $(CR^1R^2)_n$;

30 U je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina COR^{12} , skupina $(CR^1R^2)_nR^{12}$ a skupina SO_2R^{11} ;

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halo-

genu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

R^3 je skupina R^1 nebo aminokyselinový postranní řetězec;

5

R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , atom halogenu, alkylová skupina, skupina SR^1 , skupina NZR^{12} a skupina NR^1R^2 ;

10

R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou; a

15

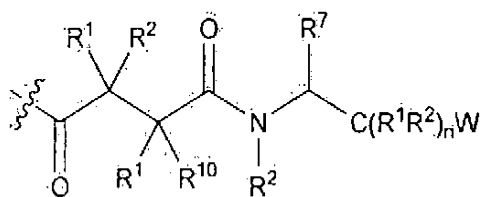
R^{12} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou nebo arylalkoxyskupinou;

20

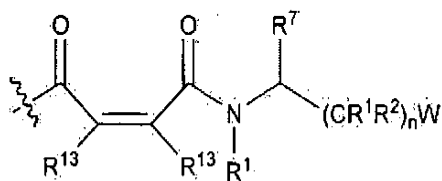
s touto výhradou, že, pokud symbol B znamená skupinu obecného vzorce IIa, A nemůže znamenat alkylovou skupinu; heterocykloylovou skupinu; heterocykloalkylkarbonylovou skupinu; heterocykloalkoxykarbonylovou skupinu; alkylaminokarbonylovou skupinu; arylaminokarbonylovou skupinu a arylalkylaminokarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou bis(alkylsulfonyl)-aminoskupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou nebo alkenylovou skupinou; heterocyklylsulfonylovou skupinu; heterocyklylalkylsulfonylovou skupinu; heterocyklyloxykarbonylovou skupinu; heterocyklylalkoxykarbonylovou skupinu; mono- či dialkylaminokarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou arylovou skupinou; (alkyl)(arylalkyl)aminokarbonylovou skupinu; mono- či diarylalkylaminokarbonylovou skupinu; mono- či diarylaminokarbonylovou skupinu; (aryl)(alkyl)aminokarbonylovou skupinu; mono- či dicykloalkylaminokarbonylovou skupinu; heterocyklylaminokarbonylovou skupinu; heterocyklylalkylaminokarbonylovou skupinu; (alkyl)-(heterocyklyl)aminokarbonylovou skupinu; (alkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylovou skupinu; (arylalkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylovou skupinu; (arylalkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylovou skupinu; alkylaminosulfonylovou skupinu; arylaminosulfonylovou skupinu; alkenyl- či alkynylaminokarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou arylovou skupinou; alkenyl- či alkynylaminosulfonylovou skupinu popřípadě substituovanou arylovou skupinou; heterocyklylalkanoylovou skupinu; heterocyklylaminosulfonylovou skupinu; heterocyklylalkanoylovou skupinu; heterocyklylalkylsulfonylovou skupinu; aryl-substituovanou alkenoxyskupinu; aryl-substituovanou alkynoxyskupinu; aminokarbonyl-substituovanou alkylovou skupinu; aminokarbonyl-substituovanou heterocyklylovou skupinu; heterocyklyl-substituovanou alkylovou skupinu; heterocyklyl-substituovanou aminoskupinu; nebo heterocyklylalkylovou skupinu;

40

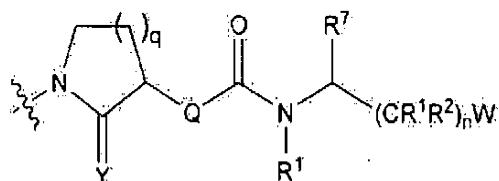
nebo B má vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IIIa, obecný vzorec IIIb a obecný vzorec IIIc



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

n je 0 až 5;

m je 1 až 4;

q je 1 nebo 2;

10

r je 0 nebo 1;

Y je skupina H₂ nebo atom kyslíku;

15 W je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina CO₂H, skupina SO₃H, skupina PO₄H₂, tetrazolová skupina a atom vodíku;

Z je skupina CO nebo skupina (CR¹R²)_n;

20 R¹ a R² jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu; arylalkoxy skupinou, thioalkoxy skupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

30 R⁷ je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; arylová skupina; substituovaná arylová skupina; arylalkylová skupina; alkylová skupina; alkenylová skupina; a alkylová skupina substituovaná heterocyklickou skupinou, thioalkoxy skupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu;

R¹⁰ je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina R², skupina NHSO₂R¹¹, skupina NH₂, skupina OR² a skupina NHZR¹²;

35

R¹² je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná

vaná cykloalkylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, karboxamidovou skupinou nebo arylalkoxylovou skupinou;

5 R^{13} je atom vodíku nebo skupina $-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_m\text{CH}_2-$;

R^2 a R^7 mohou společně tvořit skupinu $-(\text{CH}_2)_m-$;

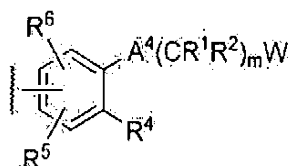
R^2 a R^{10} mohou společně tvořit skupinu $-(\text{CH}_2)_m-$;

10

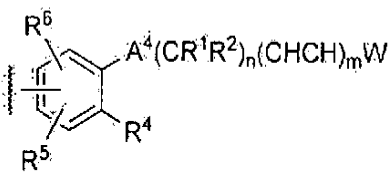
R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

15

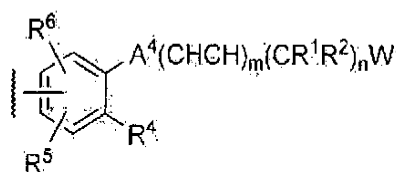
20 nebo B má vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IVa, obecný vzorec IVb a obecný vzorec IVc



(IVa)



(IVb)



(IVc)

kde

25 A^4 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina $(\text{CR}^1\text{R}^2)_n$, atom kyslíku, atom síry, skupina NR^1 , skupina SO_2NR^1 , skupina CONR^1 , skupina CH_2NR^1 , skupina NR_1SO_2 , skupina CH_2O , skupina CH_2NCOR^1 , a skupina CH_2CONR^1 ;

n je 0 až 5;

30 m je 1 až 4;

W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina a atom vodíku;

35 Z je skupina CO nebo skupina $(\text{CR}^1\text{R}^2)_n$;

R_1 a R_2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná

cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

5

R^4 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , skupina SR^1 , skupina NR^1R^2 , alkylová skupina, skupina NZR^1 , skupina NSO_2R^{11} a skupina CO_2R^1 ;

10

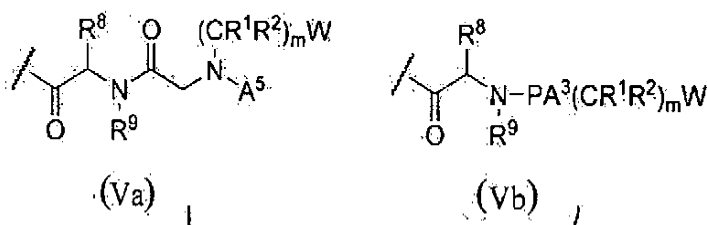
R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , atom halogenu, alkylová skupina a skupina NR^1R^2 ; a

15

R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

20

nebo B má vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec Va nebo Vb:



kde

25

A^3 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR^1 , atom kyslíku, atom síry a skupina $(CR^1R^2)_r$;

A^5 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina SO_2R^{11} , skupina COR^7 a skupina $(CR^1R^2)_nR^7$;

30

n je 0 až 5;

m je 1 až 4;

r je 0 nebo 1;

35

W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina a atom vodíku;

P je skupina CO nebo skupina SO_2 ;

40

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; alkylová skupina popřípadě substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxylovou skupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

45

R^7 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; arylová skupina; substituovaná arylová skupina; arylalkylová skupina; alkylová skupina; alkenylová skupina; alkylová skupina popřípadě substituovaná heterocyklickou skupinou, thioalkoxy skupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkoxy skupinou a atomem halogenu;

5 pokud R^8 je atom vodíku, potom R^9 je R^7 , nebo R^8 a R^9 společně tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný kruh popřípadě substituovaný hydroxylovou skupinou, skupinou $-OR^1$, skupinou $-N^1R^1R^2$, skupinou $-SR^1$, skupinou $-SO_2R^{11}$ nebo skupinou $-SOR^{11}$; a

10 R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxylovou skupinou, thioalkoxy skupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou.

Chemické skupiny definované jako „A“ ve vzorci I jsou příklady výše uvedených „determinantů specifičnosti“. Chemické skupiny definované jako „B“ ve vzorci I jsou příklady výše uvedených „integrinových skeletů“.

I když jsou uvedeny specifické příklady „integrinových skeletů“ od známých IIb/IIIa inhibitorů, odborníkovi v této oblasti bude zřejmé, že chemické strukturní deriváty těchto IIb/IIIa inhibitorů mají podobnou IIb/IIIa inhibiční aktivitu. Je také zřejmé, že „integrinové skelety“ od těchto IIb/IIIa derivátů nebo od jakékoli sloučeniny, která může vykazovat IIb/IIIa aktivitu, mohou být zařazeny mezi VLA-4 inhibitory podle vynálezu.

„Farmaceuticky přijatelný derivát“ znamená jakoukoli farmaceuticky přijatelnou sůl, ester, sůl takového esteru, amid nebo sůl takového amidu, sloučeniny podle vynálezu. Vynález také zahrnuje jakoukoli jinou sloučeninu, která je, při podávání pacientovi, schopná poskytnout (přímo nebo nepřímo) sloučeninu podle vynálezu (například profarmakum). Vynález také zahrnuje metabolity nebo zbytky sloučenin podle vynálezu, které jsou charakteristické schopností inhibovat, preventivně působit na nebo potlačovat buněčnou adhezi a chorobné změny způsobené buněčnou adhezí.

V jiném výhodném provedení je A vybráno ze skupiny, kterou tvoří alifatická acylová skupina popřípadě substituovaná N-alkyl- nebo N-arylamidoskupinou; aroylová skupina; heterocykloxylová skupina; alkyl- a arylsulfonylová skupina; arylalkylkarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; heterocykloalkylkarbonylová skupina; alkoxykarbonylová skupina; arylalkyloxykarbonylová skupina; cykloalkylkarbonylová skupina popřípadě kondenzovaná s arylovou skupinou; heterocykloalkoxykarbonylová skupina; alkylaminokarbonylová skupina; arylaminokarbonylová skupina a arylalkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná bis-(alkylsulfonyl)aminoskupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou nebo alkenylovou skupinou.

Výhodněji je A vybráno ze skupiny, kterou tvoří alifatická acylová skupina, aroylová skupina, arylalkylkarbonylová skupina, heterocykloxylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina a heterocykloalkylkarbonylová skupina. V jiných provedeních je A s výhodou vybráno ze skupiny, kterou tvoří (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná arylalkylkarbonylová skupina, (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná arylalkylová skupina a (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná arylová skupina. Nejvýhodněji je A vybráno ze skupiny, kterou tvoří (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná fenylmethylkarbonylová skupina, (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná fenylmethylová skupina a (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná fenyllová skupina.

Příklady specifických výhodných sloučenin podle vynálezu jsou uvedeny v tabulce 2.

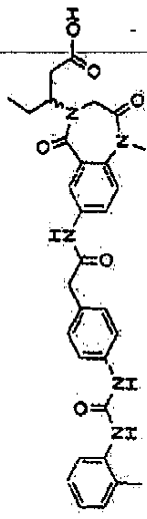
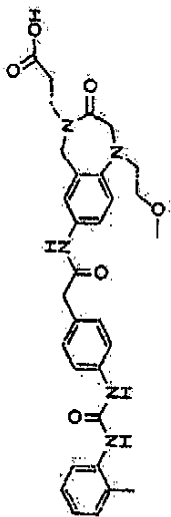
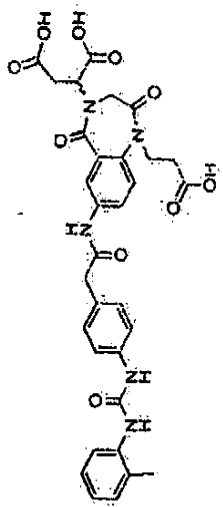
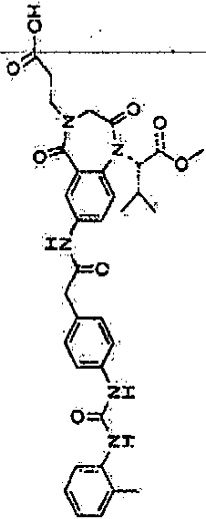
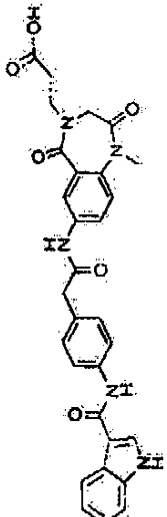
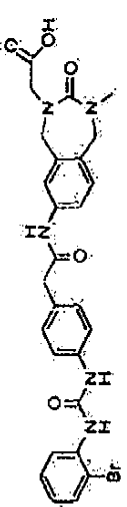
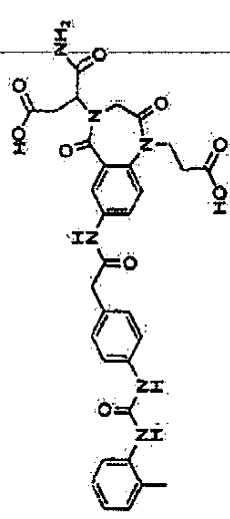
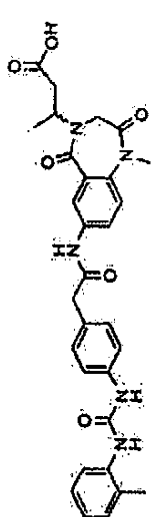
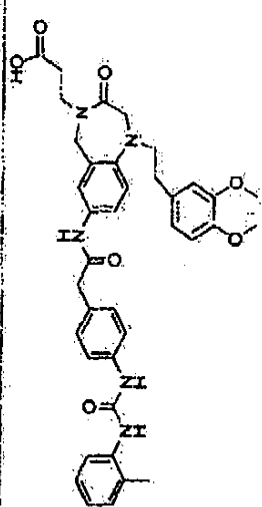
Mezi příklady výhodnějších sloučenin patří sloučeniny uvedené v tabulce 1.

- 5 Nejvýhodnější sloučeniny jsou uvedeny v tabulce 3.

Dále, výhodné sloučeniny mají IC_{50} asi 1 pM až 10 μ M, měřeno pomocí testu vazby VLA-4. Výhodnější inhibitory mají IC_{50} nižší než 100 nM, výhodněji asi 1 pM až 100 nM a nejvýhodněji 1 pM až 10 nM.

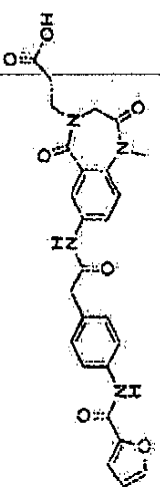
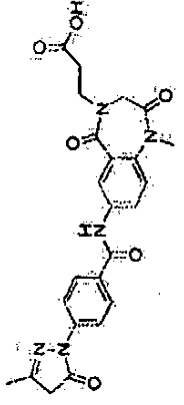
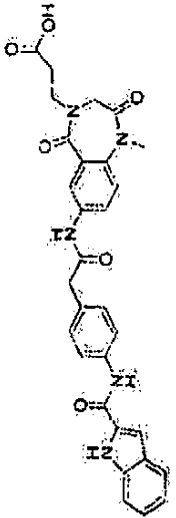
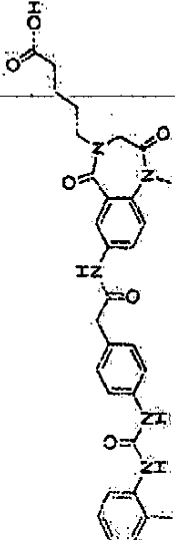
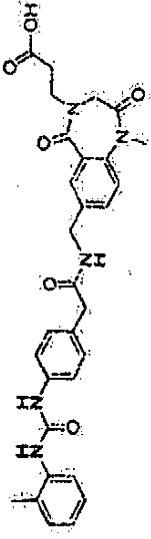
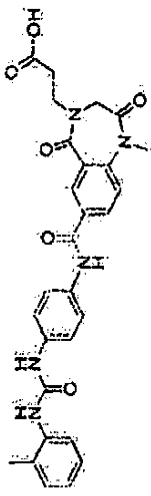
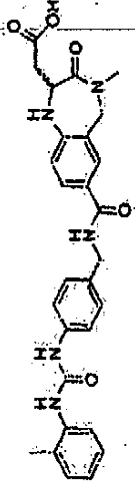
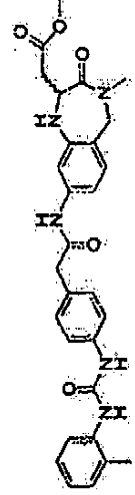
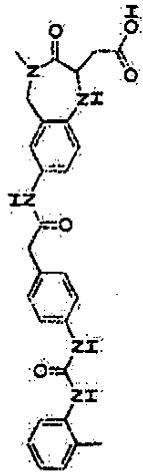
Tabulka 1

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

	Name: BX60 Act: 0.103		Name: BX61 Act: 0.099333		Name: BX62 Act: 0.095
	Name: BX63 Act: 0.075		Name: BX64 Act: 0.074		Name: BX65 Act: 0.065
	Name: BX66 Act: 0.064		Name: BX67 Act: 0.0625		Name: BX68 Act: 0.033

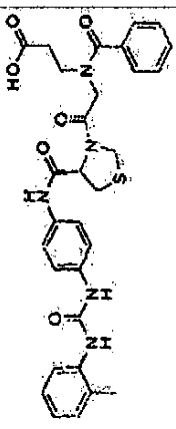
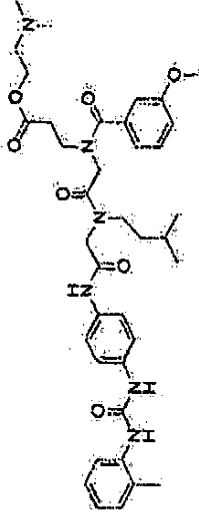
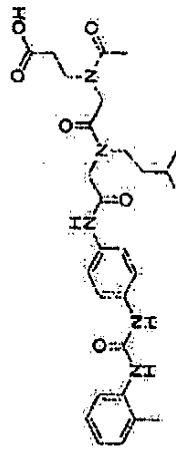
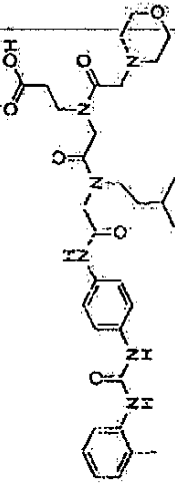
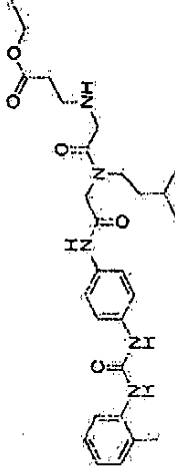
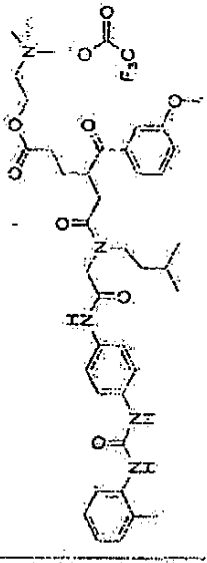
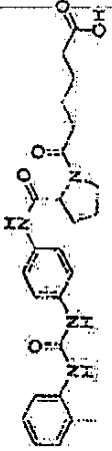
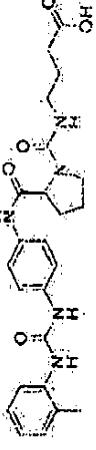
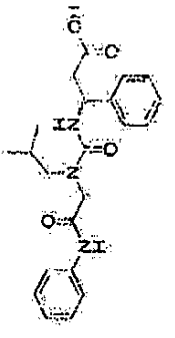
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

	Name: BX12 Act: 6.10333		Name: BX13 Act: 5.865		Name: BX14 Act: 5.355
	Name: BX15 Act: 5.3		Name: BX16 Act: 5.125		Name: BX17 Act: 4.97667
	Name: BX18 Act: 4.43		Name: BX19 Act: prodrug		Name: BX22 Act: 3.315

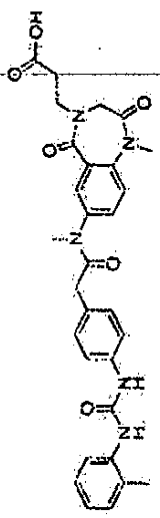
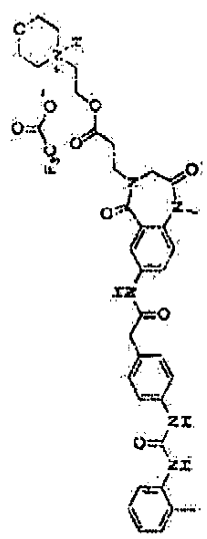
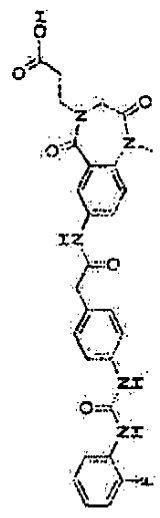
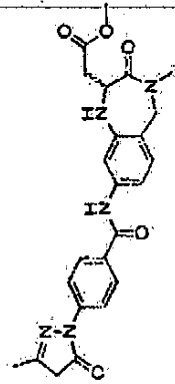
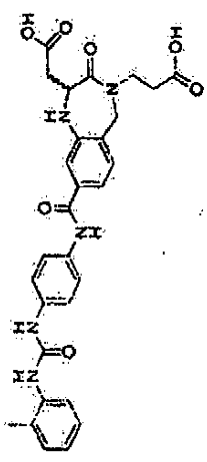
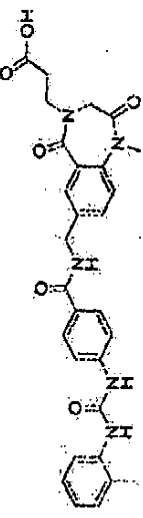
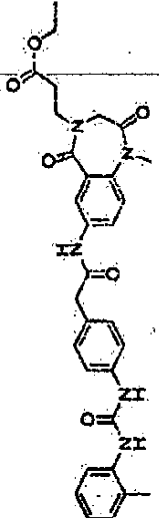
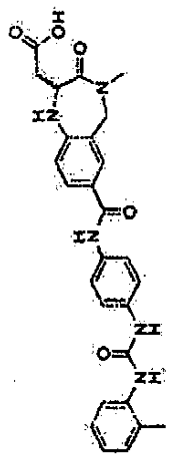
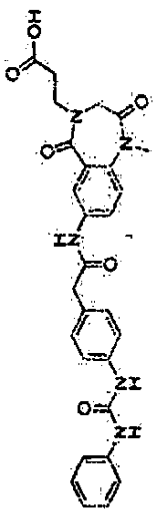
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: AX39 Act: 0.06	 Name: AX40 Act: prodrug	 Name: AX41 Act: 0.055
 Name: AX42 Act: 0.052	 Name: ZX1 Act: prodrug	 Name: ZX2 Act: prodrug
 Name: CX1 Act: 13.468	 Name: CX2 Act: 8.94	 Name: CX3 Act: 3.4

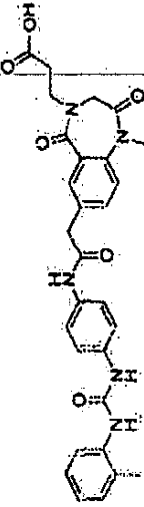
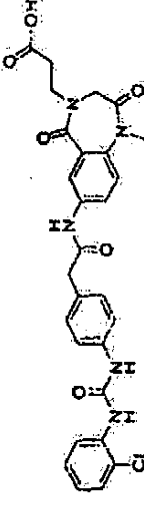
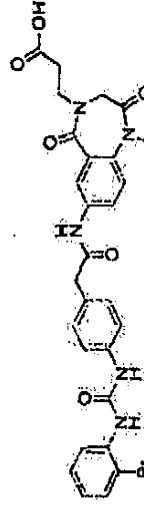
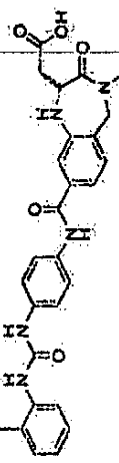
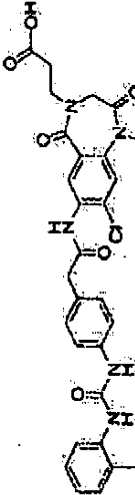
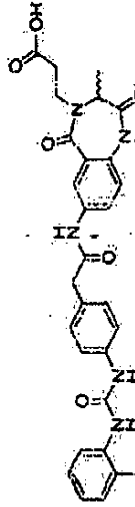
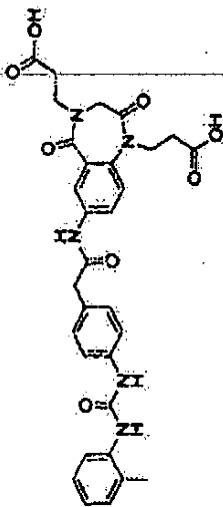
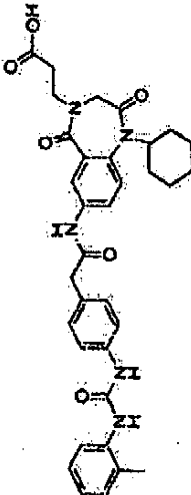
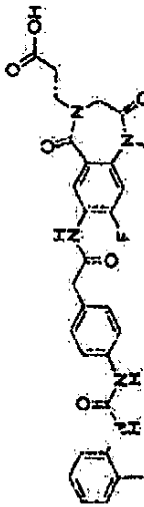
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

	Name: BX23 Act 3.24		Name: BX24 Act: prodrug		Name: BX25 Act 2.43
	Name: BX27 Act: prodrug		Name: BX28 Act 1.87		Name: BX29 Act 1.825
	Name: BX30 Act: prodrug		Name: BX31 Act 1.285		Name: BX32 Act 0.959

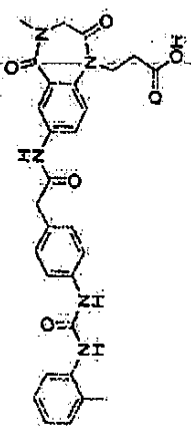
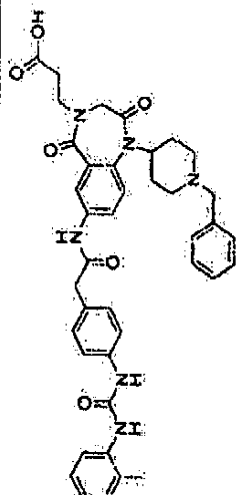
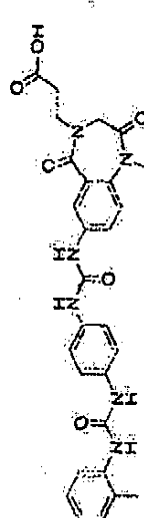
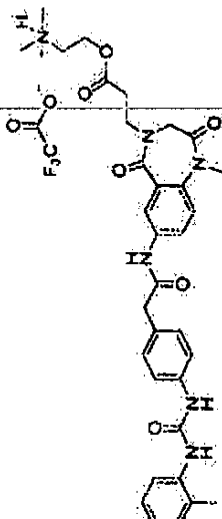
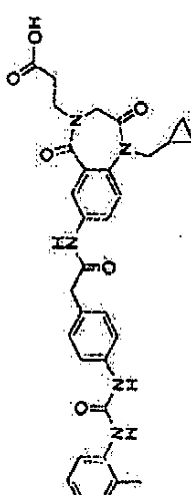
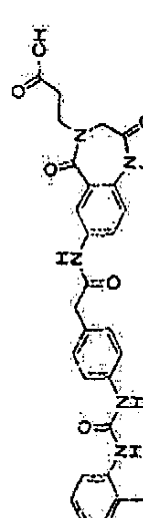
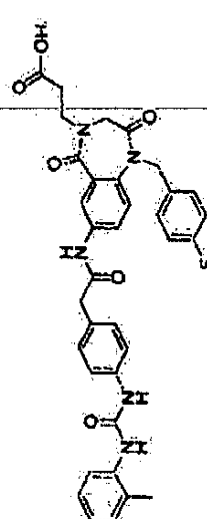
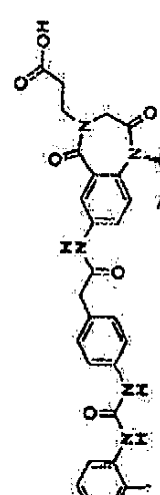
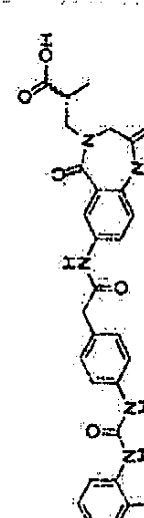
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: BX33 Act: 0.8855	 Name: BX34 Act: 0.7235	 Name: BX35 Act: 0.6715
 Name: BX36 Act: 0.646	 Name: BX37 Act: 0.6435	 Name: BX38 Act: 0.55
 Name: BX39 Act: 0.48	 Name: BX40 Act: 0.438	 Name: BX41 Act: 0.361

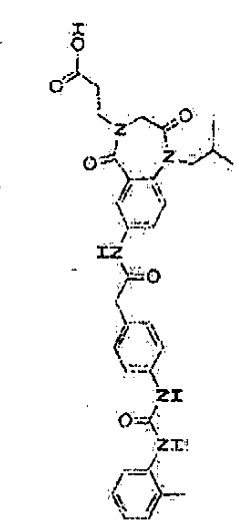
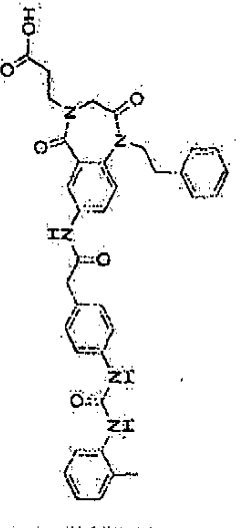
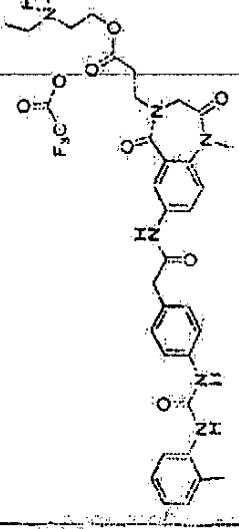
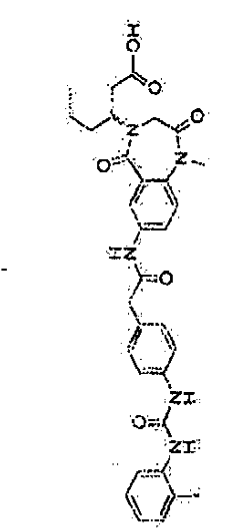
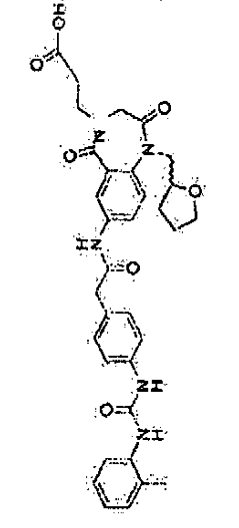
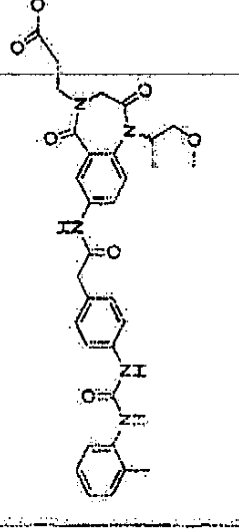
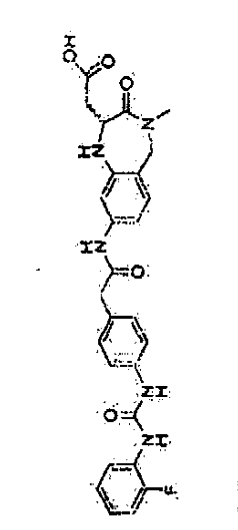
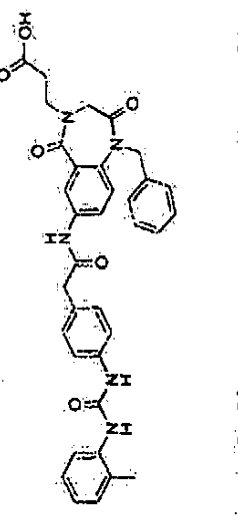
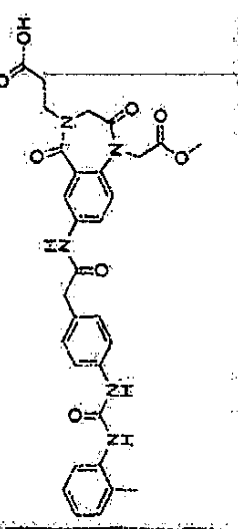
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: BX42	Act: 0.3255	 Name: BX43	Act: 0.271333	 Name: BX44	Act: 0.256667
 Name: BX45	Act: prodrug	 Name: BX46	Act: 0.194	 Name: BX47	Act: 0.1774
 Name: BX48	Act: 0.166333	 Name: BX49	Act: 0.163	 Name: BX50	Act: 0.152333

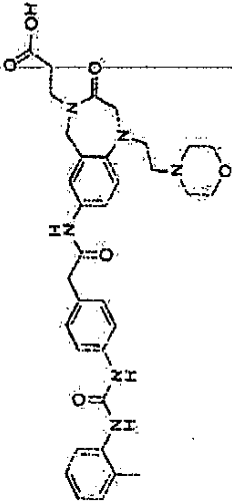
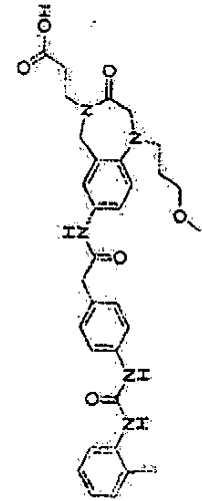
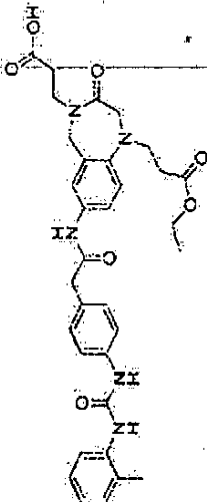
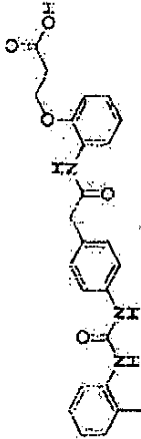
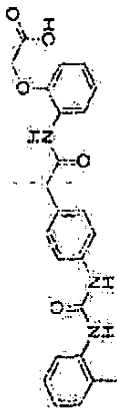
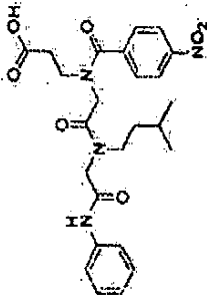
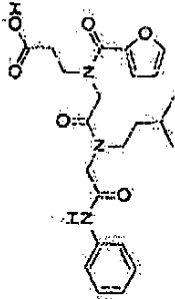
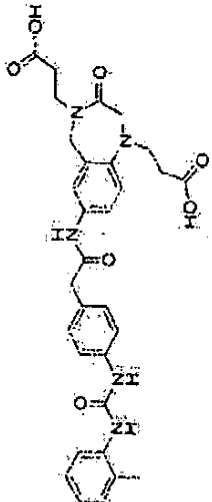
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

	Name: BX51	Act: prodrug		Name: BX52	Act: 0.1375		Name: BX53	Act: 0.129
	Name: BX54	Act: 0.1275		Name: BX55	Act: 0.1195		Name: BX56	Act: 0.119
	Name: BX57	Act: 0.1175		Name: BX58	Act: 0.1155		Name: BX59	Act: 0.107

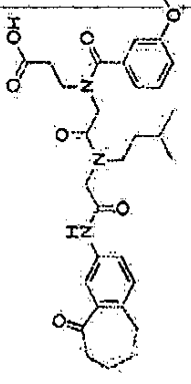
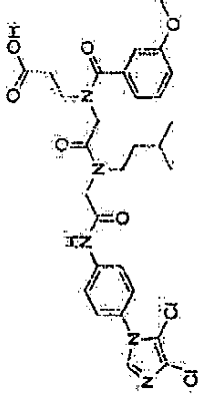
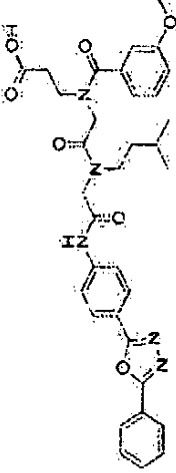
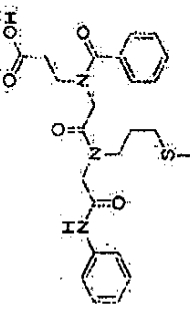
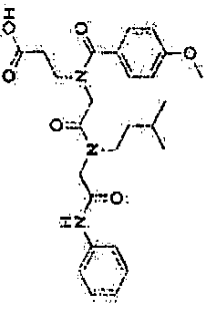
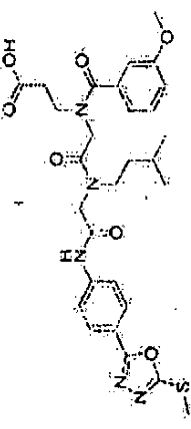
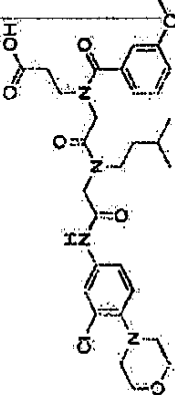
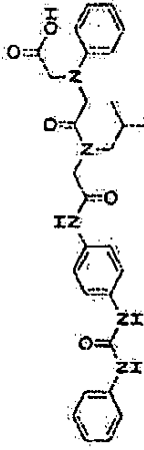
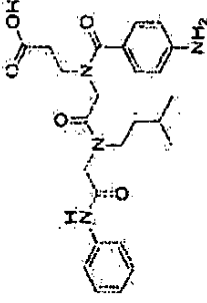
Tabulka I (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

	Name: BX69	Act: 0.0315
	Name: BX70	Act: 0.0305
	Name: BX72	Act: 0.0125
	Name: UX1	Act: 4.505
	Name: UX2	Act: 1.3
	Name: AX1	Act: 18.333
	Name: AX2	Act: 1
	Name: BX71	Act: 0.0205

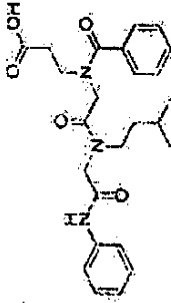
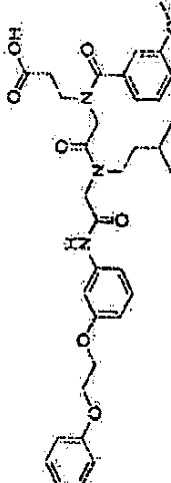
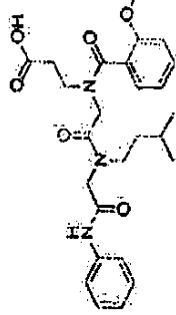
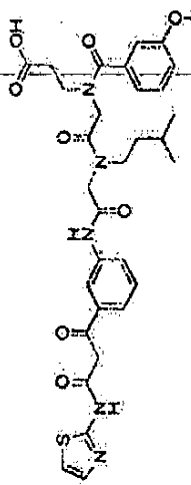
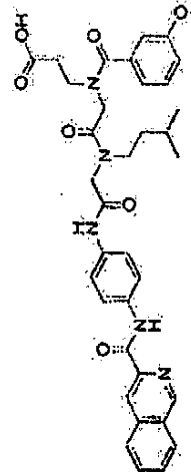
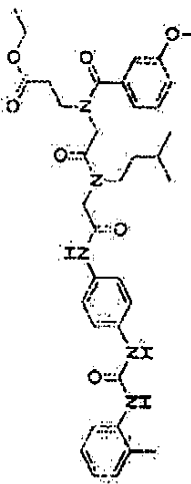
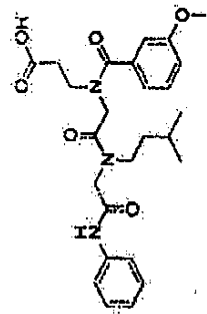
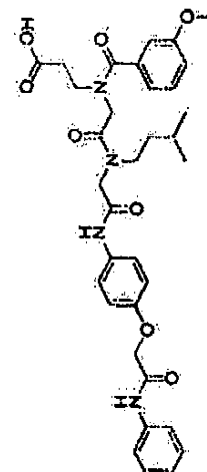
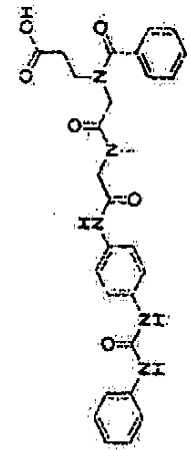
Tabulka I (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

	Name: AX3	Act: 15.3		Name: AX4	Act: 15.2		Name: AX5	Act: 14.35
	Name: AX6	Act: 13.5		Name: AX7	Act: 11.5		Name: AX8	Act: 9.43
	Name: AX9	Act: 7.38		Name: AX10	Act: 6		Name: AX11	Act: 6

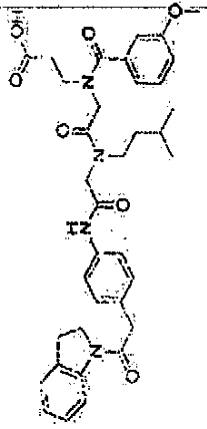
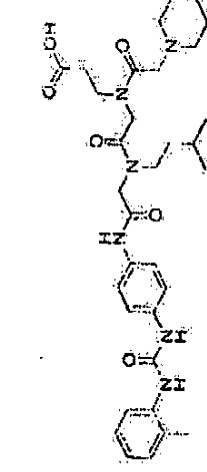
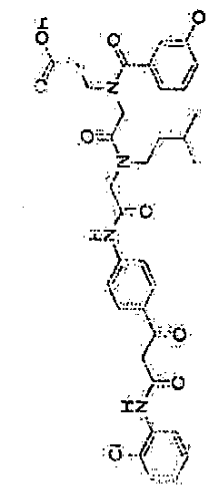
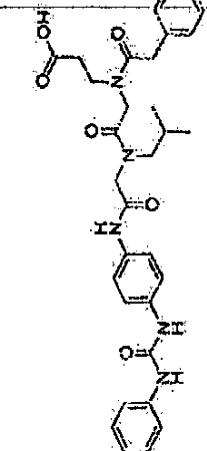
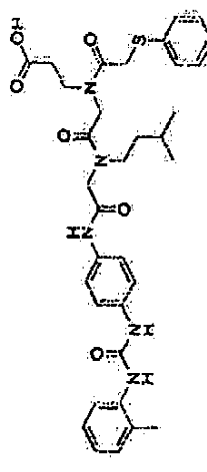
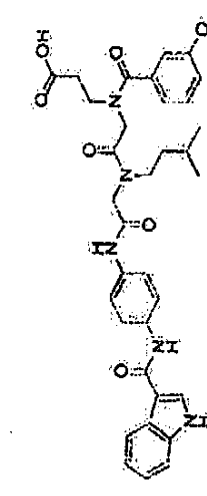
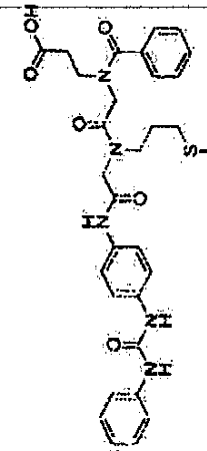
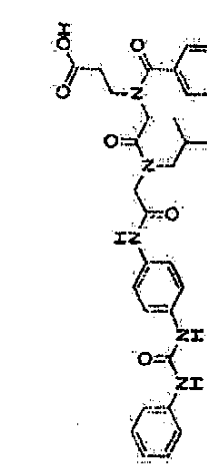
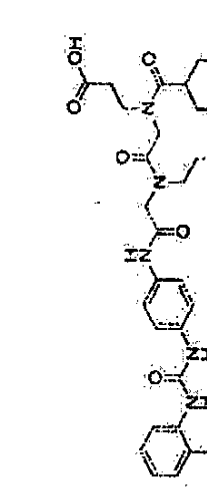
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: AX12	 Name: AX13	 Name: AX14
Act: 4.125	Act: 3.16	Act: 3
 Name: AX15	 Name: AX16	 Name: AX17
Act: 2.41	Act: 2.34	Act: prodrug
 Name: AX18	 Name: AX19	 Name: AX20
Act: 1.4	Act: 1.19	Act: 1.15

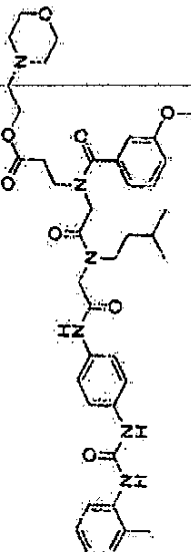
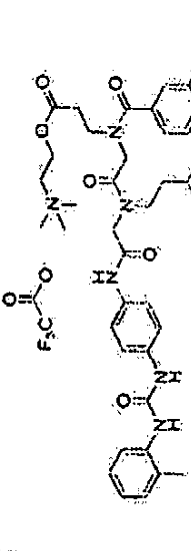
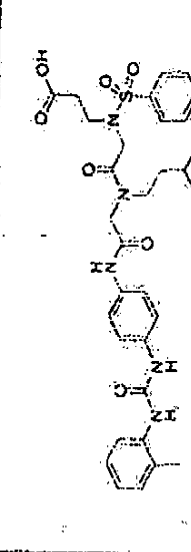
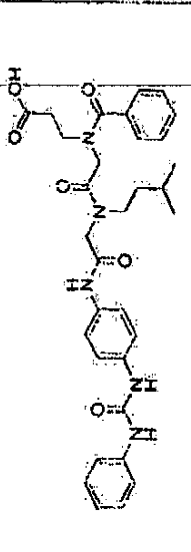
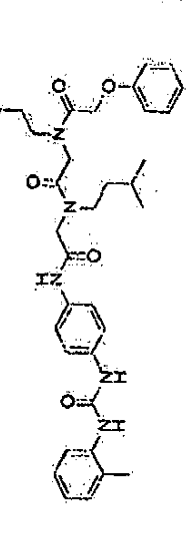
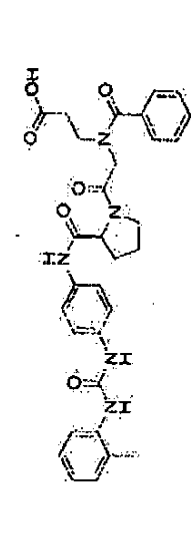
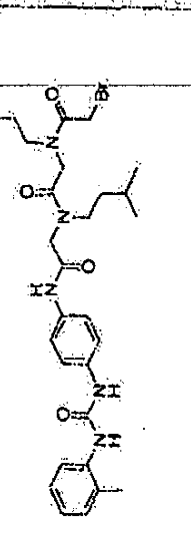
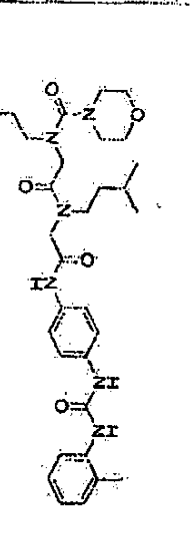
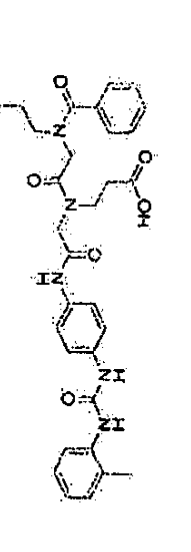
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: AX21 Act: 0.761	 Name: AX22 Act: 0.6365	 Name: AX23 Act: 0.563
 Name: AX24 Act: 0.3	 Name: AX25 Act: 0.2455	 Name: AX26 Act: 0.241
 Name: AX27 Act: 0.2	 Name: AX28 Act: 0.15	 Name: AX28 Act: 0.109

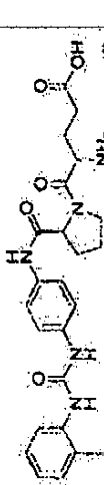
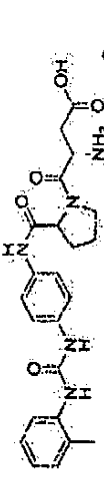
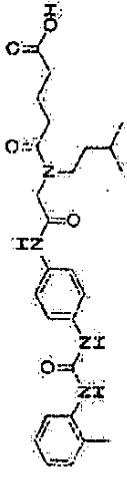
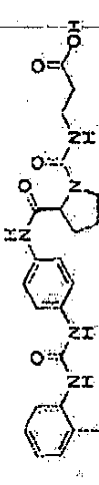
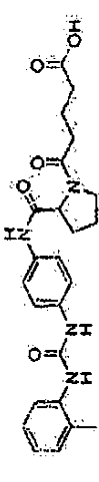
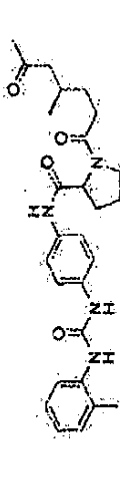
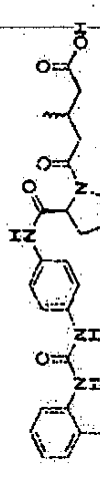
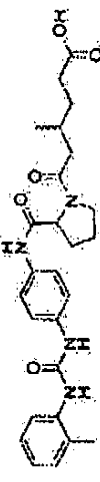
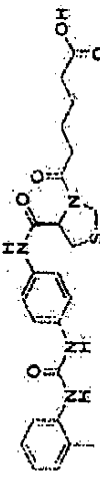
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: AX30	 Name: AX31	 Name: AX32
 Name: AX33	 Name: AX34	 Name: AX35
 Name: AX36	 Name: AX37	 Name: AX38

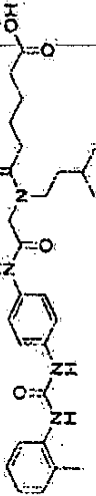
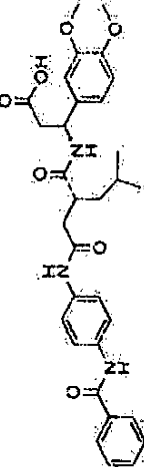
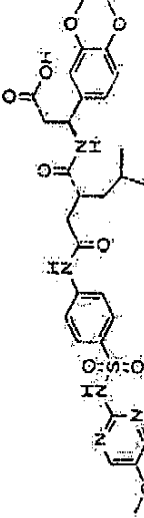
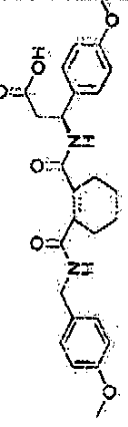
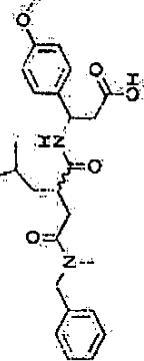
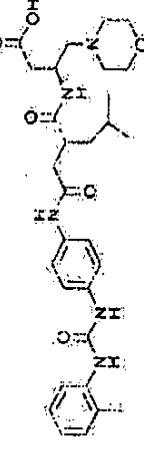
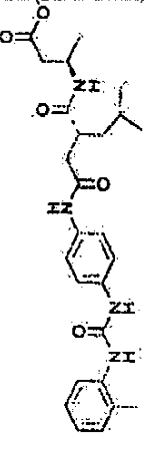
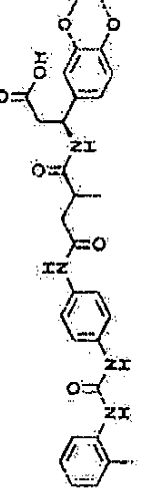
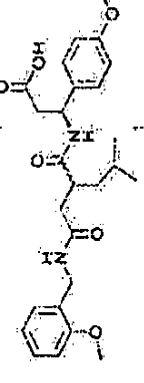
Tabulka 1. (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

		
Name: CX4	Name: CX5	Name: CX6
Act: 2.615	Act: 1.615	Act: 1.157
		
Name: CX7	Name: CX8	Name: CX9
Act: 0.9	Act: 0.4805	Act: 0.332
		
Name: CX10	Name: CX11	Name: CX12
Act: 0.2585	Act: 0.1435	Act: 0.0605

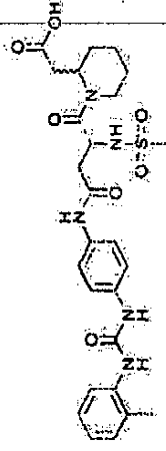
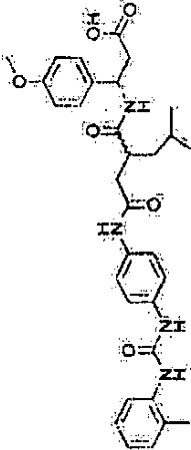
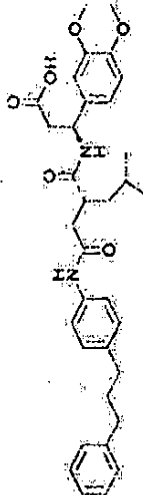
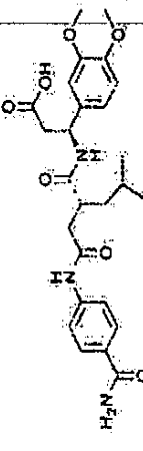
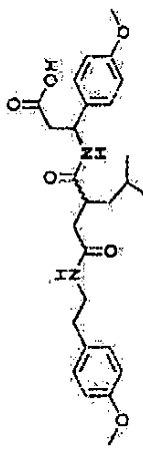
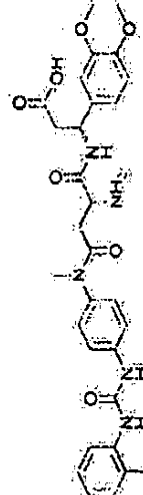
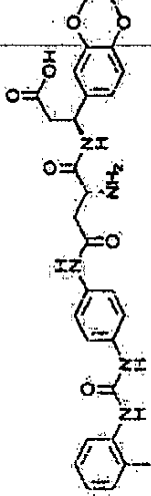
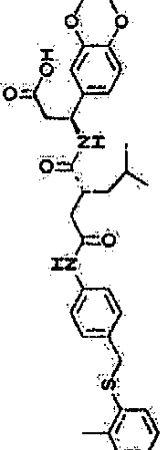
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

	Name: CX13 Act: 0.0525		Name: SX3 Act: 11.65		Name: SX4 Act: 11.3
	Name: SX5 Act: 7.6		Name: SX6 Act: 6.75		Name: SX7 Act: 5.98333
	Name: SX8 Act: prodrug		Name: SX9 Act: 5.125		Name: SX10 Act: 5

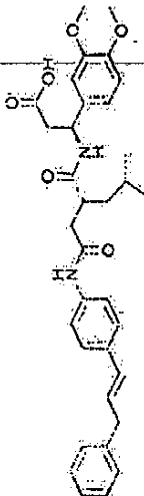
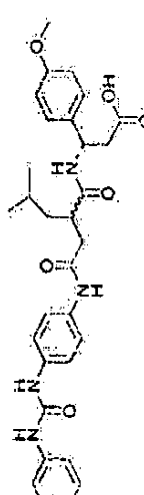
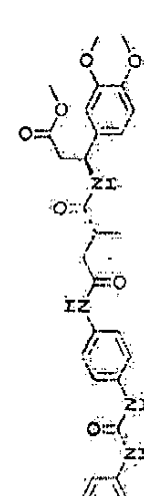
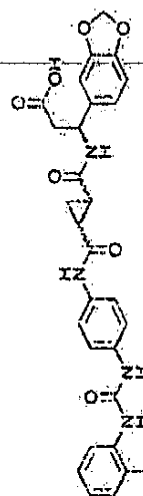
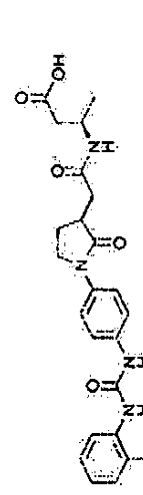
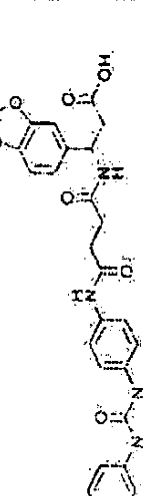
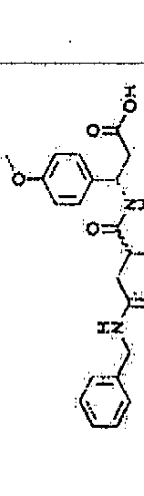
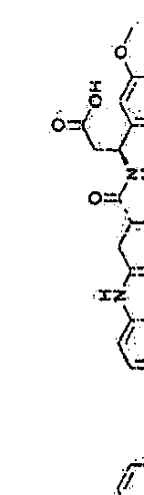
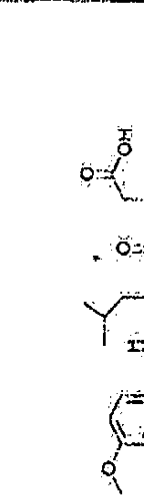
Tabulka 1(pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: SX12	 Name: SX13	 Name: SX14
 Name: SX15	 Name: SX16	 Name: SX17
 Name: SX19	 Name: SX20	 Name: SX21

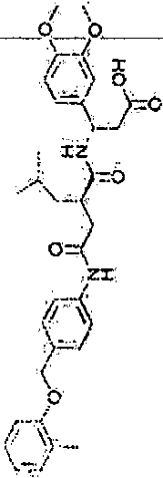
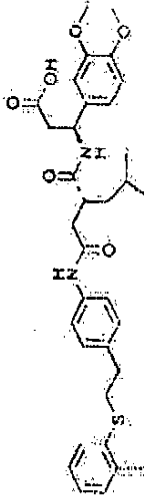
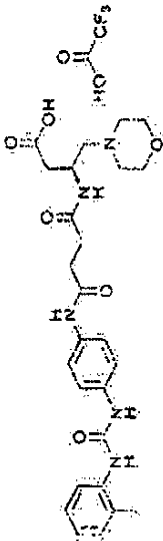
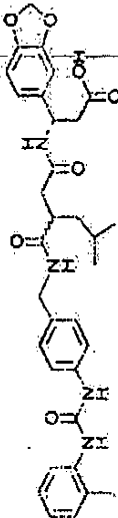
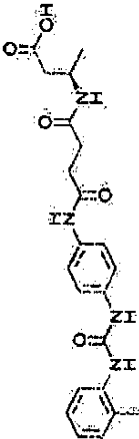
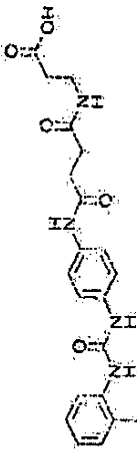
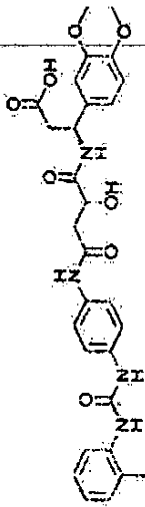
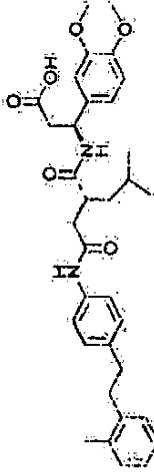
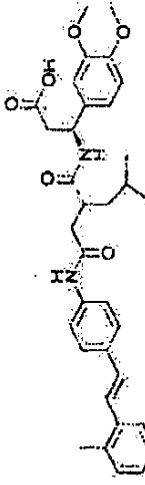
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: SX22	Act: 1.47	 Name: SX23	Act: 1.32667	 Name: SX24	Act: prodrug
 Name: SX25	Act: 0.81	 Name: SX26	Act: 0.769	 Name: SX27	Act: 0.765
 Name: SX28	Act: 0.7175	 Name: SX29	Act: 0.7005	 Name: SX30	Act: 0.7

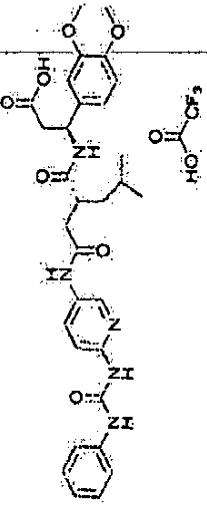
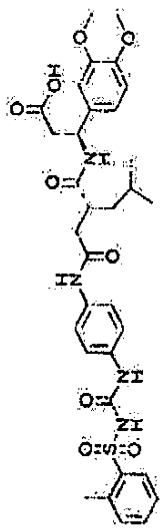
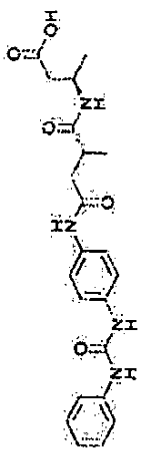
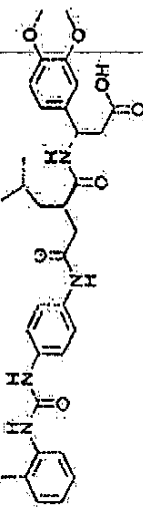
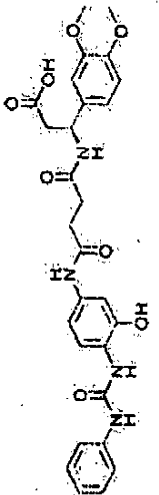
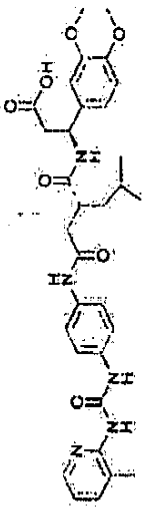
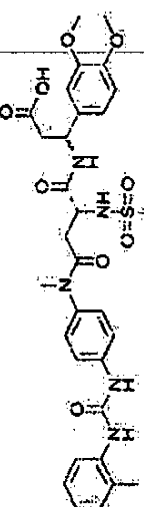
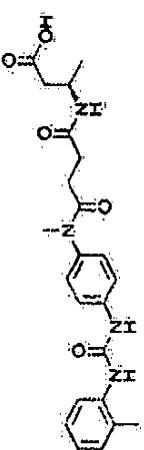
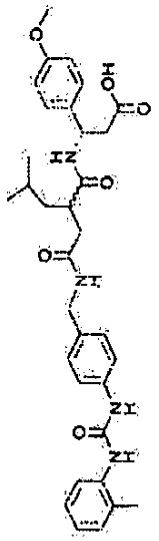
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

	Name: SX31	Act: 0.6795
	Name: SX32	Act: 0.66
	Name: SX33	Act: 0.5135
	Name: SX34	Act: 0.5
	Name: SX35	Act: 0.468
	Name: SX36	Act: 0.442
	Name: SX38	Act: 0.404
	Name: SX39	Act: 0.397
	Name: SX40	Act: 0.3735

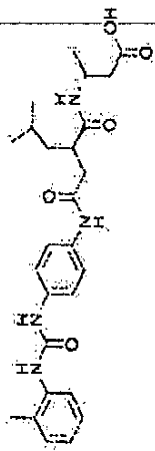
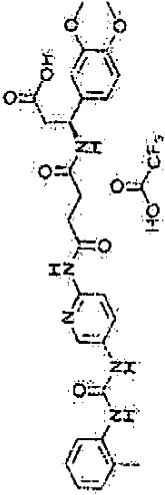
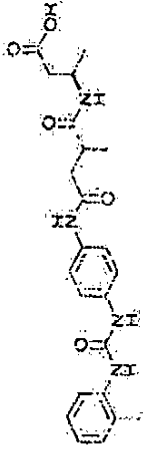
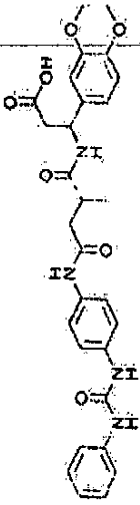
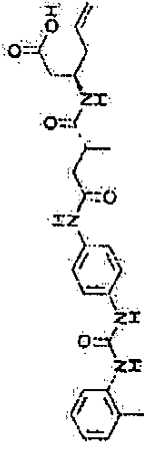
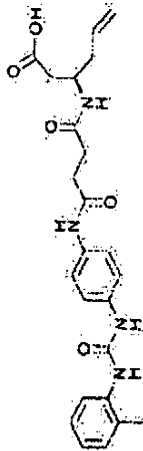
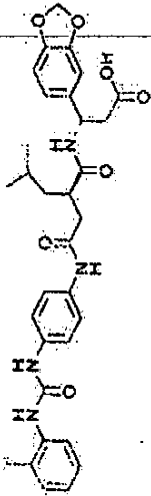
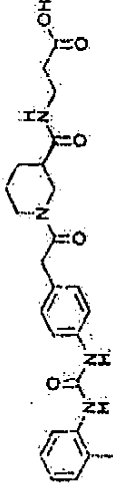
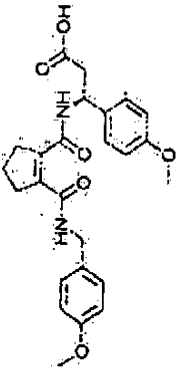
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: SX41	Act: 0.3095  Name: SX42	 Name: SX43	Act: 0.2405
 Name: SX44	Act: 0.233333  Name: SX45	 Name: SX46	Act: 0.2005
 Name: SX47	Act: 0.196  Name: SX48	 Name: SX49	Act: 0.175

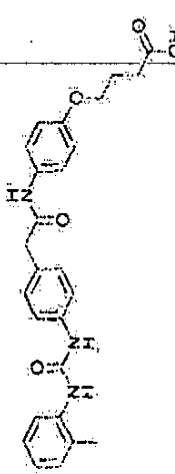
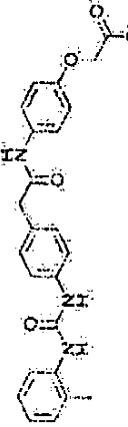
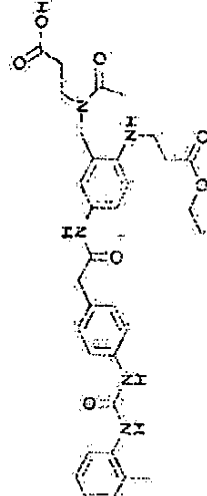
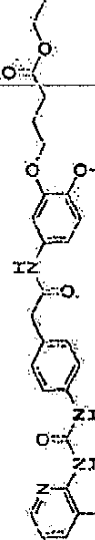
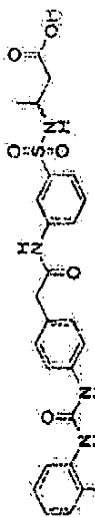
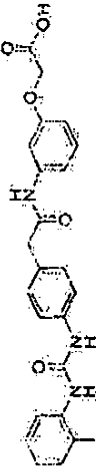
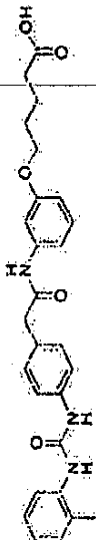
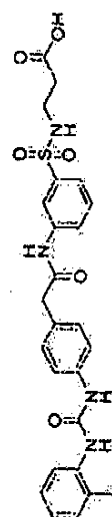
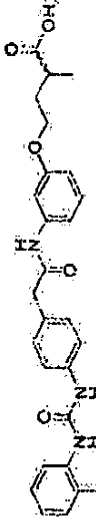
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: SX50 Act: 0.166667	 Name: SX51 Act: 0.1425	 Name: SX52 Act: 0.135
 Name: SX53 Act: 0.085	 Name: SX54 Act: 0.0585	 Name: SX55 Act: 0.0575
 Name: SX56 Act: 0.055	 Name: MX1 Act: 0.872	 Name: MX2 Act: 0.25

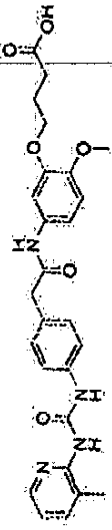
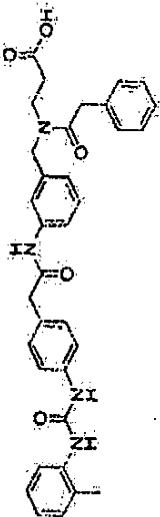
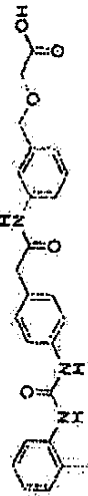
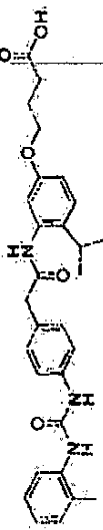
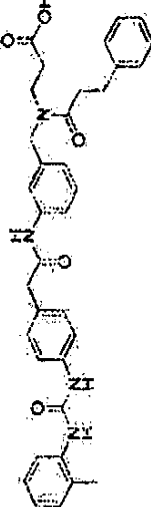
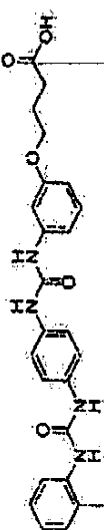
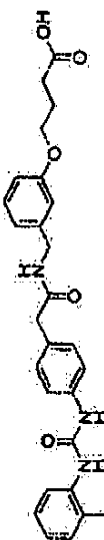
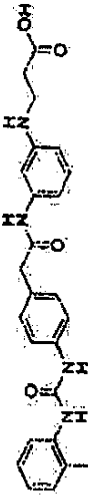
Tabulka 1. (pokr.)

(Námé = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

		
Name: TX1	Name: TX2	Name: TX3
Act: 3.1	Act: 2.1	Act: 0.079
		
Name: RX1	Name: RX2	Name: RX3
Act: prodrug	Act: 10.845	Act: 8.84
		
Name: RX4	Name: RX5	Name: RX6
Act: 4.46	Act: 3.81	Act: 2.53

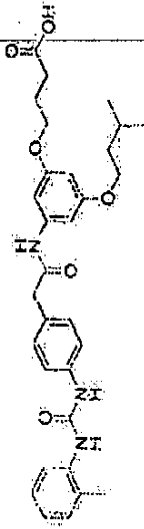
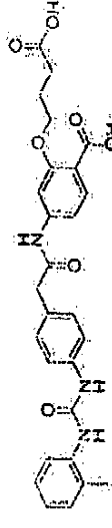
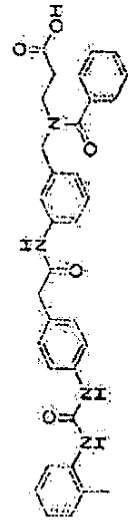
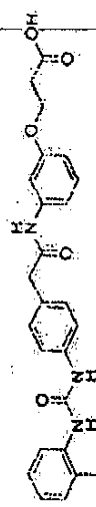
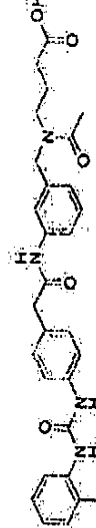
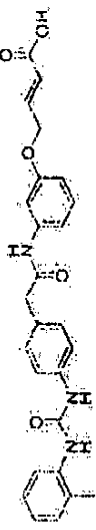
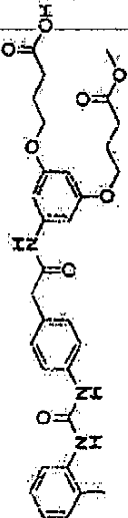
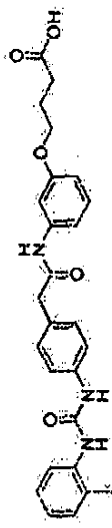
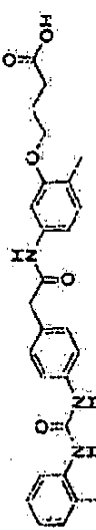
Tabulka I (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: RX7 Act: 2.295	 Name: RX8 Act: 2.25	 Name: RX9 Act: 2.18
 Name: RX10 Act: 2.046	 Name: RX11 Act: 1.14	 Name: RX12 Act: 1
 Name: RX13 Act: 0.686333	 Name: RX14 Act: 0.652	 Name: RX15 Act: 0.65

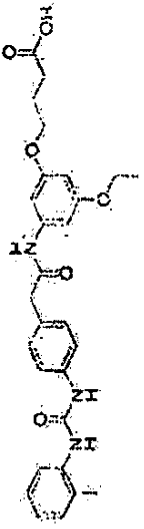
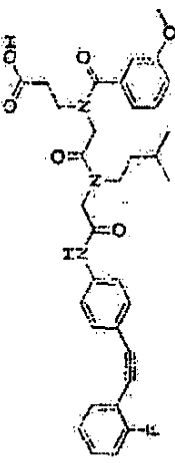
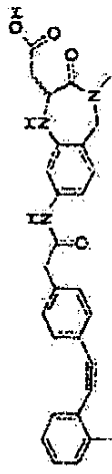
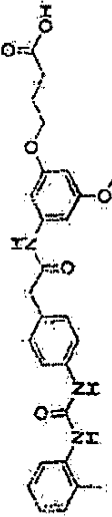
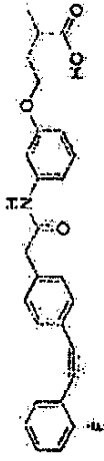
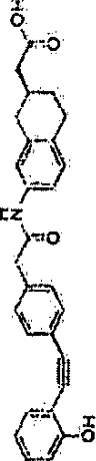
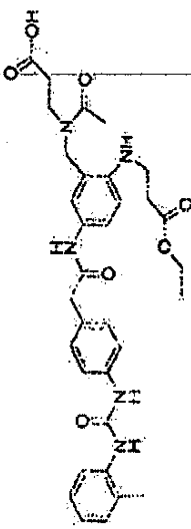
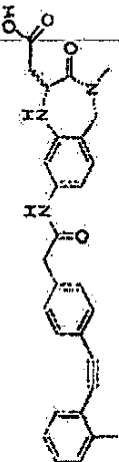
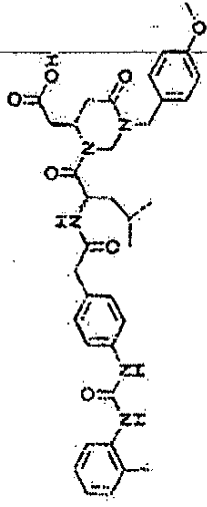
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: RX16	 Name: RX17	 Name: RX18
Act: 0.574	Act: 0.406	Act: 0.35
 Name: RX19	 Name: RX20	 Name: RX21
Act: 0.317	Act: 0.26	Act: 0.2575
 Name: RX22	 Name: RX23	 Name: RX24
Act: 0.157	Act: 0.143667	Act: 0.1355

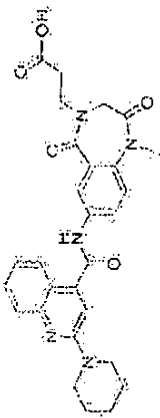
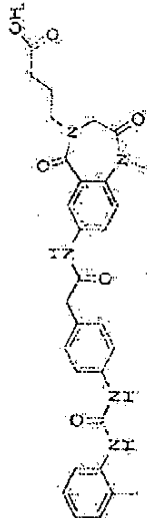
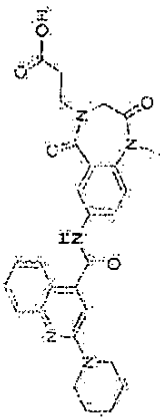
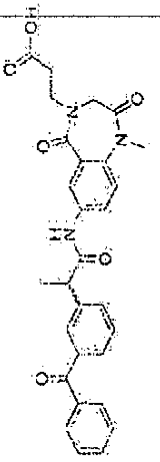
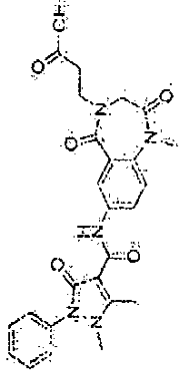
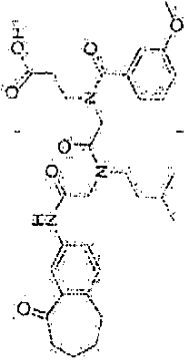
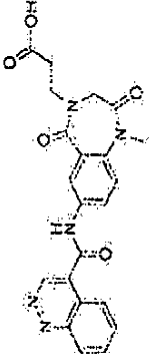
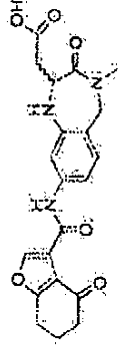
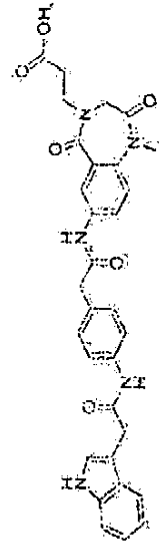
Tabulka 1 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum).

	Name: RX27	Act: 0.051
	Name: CX14	Act:
	Name: BX73	Act:
	Name: RX26	Act: 0.077666
	Name: RX29	Act:
	Name: RX30	Act:
	Name: RX25	Act: 0.079
	Name: QX1	Act:
	Name: MX3	Act:

Tabulka 1. (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

	Name: BX1	Act: 19.9333		Name: BX3	Act: 17.5		Name: BX4	Act: 17.3
	Name: BX5	Act: 17.2		Name: BX6	Act: 15.4		Name: BX7	Act: 15.3
	Name: BX9	Act: 13.3		Name: BX10	Act: 11.2775		Name: BX11	Act: 9.05

Sloučeniny podle vynálezu mohou být připraveny podle běžných postupů. S výhodou se tyto sloučeniny chemicky syntetizují ze snadno dostupných výchozích látek, jako jsou α -aminokyseliny a jejich funkční ekvivalenty. Výhodné jsou také modulové a konvergentní způsoby přípravy těchto sloučenin. Při konvergentním přístupu se například velké části konečných produktů spojují v konečných krocích syntézy a molekuly se nevytváří pomocí přidávání malých kousků rostoucího řetězce molekuly.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také upraveny připojením vhodných funkčních skupin, čímž se zlepší selektivní biologické vlastnosti. Takové úpravy jsou odborníkům v této oblasti známy a patří mezi ně takové úpravy, při kterých se zlepšuje biologická průchodnost do daného biologického systému (například krve, lymfatického systému, centrální nervové soustavy), zvyšuje se orální dostupnost, zvyšuje se rozpustnost, čímž se umožní injekční podávání, mění se metabolismus a mění se rychlost vylučování. Mezi příklady takových úprav patří esterifikace polyethylenglykoly, derivatizace pivolátů nebo substituentů mastných kyselin, převedení na karbamáty, hydroxylace aromatických kruhů a substituce heteroatomů v aromatických kruzích, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

Termín „pacient“, který se používá podle vynálezu, znamená savce včetně člověka. A termín „buňka“ znamená buňky savců, včetně buněk člověka.

Když se sloučeniny podle vynálezu syntetizují, může se určit a/nebo porovnat jejich aktivita a VLA-4 nebo IIb/IIIa specifická pomocí *in vitro* a *in vivo* testů.

Například inhibiční aktivita buněčné adheze těchto sloučenin může být měřena určením koncentrace inhibitoru potřebná pro zablokování vazby VLA-4 expresních buněk k destičkám potaženým fibronektinem nebo CS1. Při této zkoušce se mikrotitrační jamka obalí buď fibronektinem (obsahujícím CS-1 sekvencí), nebo CS-1. Pokud se použije CS-1, musí být konjugováno s nosičovým proteinem, jako je sérum hovězího albuminu, aby došlo k vazbě na jamku. Když je sonda obalena, přidávají se různé koncentrace testované sloučeniny společně s vhodně označenými buňkami vylučujícími VLA-4. Alternativně může být testovaná sloučenina přidána nejdříve a může se před přidáním buněk nechat inkubovat s obalenou jamkou. Buňky se nechají inkubovat v jamce nejméně 30 minut. Po inkubaci se buňky izolují a promyjí. Inhibice vazby se měří pomocí určení fluorescence a radioaktivity vazby k desce pro každou různou koncentraci testované sloučeniny a pomocí kontrolního testu bez testované sloučeniny.

Buňky exprimující VLA-4, které mohou být použity při této zkoušce, zahrnují Ramosovy buňky, Jurkatovy buňky, buňky melanomu A375 a lymfocyty lidské periferní krve (PBL). Buňky, použité při této zkoušce, jsou komerčně dostupné a mohou být fluorescenčně nebo radioaktivně značené.

Pro určení hodnoty inhibiční aktivity sloučenin podle předkládaného vynálezu může být také použita přímá zkouška vazby (DBA). Při této zkoušce se spojený protein VCAM-IgG obsahující první dvě imunoglobulinové domény VCAM (D1D2) připojené nad oblastí, na kterou je připojena molekula IgG1 („VCAM 2D-IgG“), konjuguje k označenému enzymu, jako je alkalická fosfatáza („AP“). Příprava tohoto spojení VCAM-IgG je popsána v PCT přihlášce WO 90/13 300, která je zde uvedena jako odkaz. Konjugace tohoto spojení s označeným enzymem se provede pomocí zesílení, které je odborníkům v této oblasti známo.

Konjugát VCAM-IgG – enzym se poté umístí do jamek mnohojamkové filtrační desky, jako je deska z milipórového multifiltračního testovacího systému (Millipore Corp., Bedford, MA). Poté se do jamek přidá testovaná inhibiční sloučenina v různých koncentracích a buňky exprimující VLA-4. Buňky, sloučenina a konjugát VCAM-IgG – enzym se smísí a nechají inkubovat při teplotě místnosti.

Poté se jamky pomocí vakua odvodní a zůstanou buňky a všechny vázaný VCAM. Množství vázaného VCAM se určí pomocí přidání vhodného kolorimetrického substrátu pro konjugát VCAM-IgG – enzym a určí se množství produktu reakce. Úbytek produktu reakce znamená zvýšení vazebné inhibiční aktivity. Postup je podrobněji popsán níže.

5

A. Příprava desky pro test

1. Blok 96jamkové Millipore Multiscreen Assay System filtrační destičky (Millipore Multiscreen Assay System, Millipore Corp., Bedford, MA; 96jamková filtrační deska (katalog #MAHV N45 50; zdroj vakua (katalog #XX55 00 00); rozvod vakua (katalog #MAVM 096 01)) s 200:1/jamka blokujícího pufru (1x fosfátem pufrovaná solanka, 0,1% Tween 20, 1% BSA) se udržuje nejméně 1 hodinu při teplotě místnosti.

10

2. Deska se odvodní pomocí rozvodu vakua a promyje se 200 μ l/jamka testovaného pufru (Tris pufrovaná solanka, 0,1% BSA, 2mM glukóza, 10mM HEPES, pH 7,5) a odvodní se. Postup se opakuje dvakrát. Aby se odstranil zbývající pufr, dno desky se osuší papírem.

15

B. Přidání testovaných činidel na desku

3. Připraví se 4 μ g/ml VCAMIg-AP roztoku (alkalická fosfatáza spojená s VCAMIg) v testovaném pufru a filtruje se 0,2 stříkačkovým filtrem vážícími nízké proteiny (Gelman Sciences #4454). Z tohoto roztoku se připraví 0,4 μ g/ml pracovního roztoku VCAMIg-AP v testovém pufru. Do každé jamky se přidá 25:1 0,4 μ g/ml VCAMIg-AP.

20

5. Připraví se roztoky testovaných sloučenin v testovém pufru. Koncentrace jsou čtyřnásobkem požadované konečné koncentrace a testy se provádí trojmo. Do označených jamek se přidá 25 μ l roztoku sloučeniny.

25

6. Přidá se 25 μ l testovaného pufru (namísto testované sloučeniny) do jamek pro úplnou vazbu (TB) a 75 μ l testového pufru do jamek pro nespecifickou vazbu (NSB), ve kterých dále nejsou buňky.

30

7. Jurkatovy buňky se odstředí a odstraní se kultivační médium a jednou se promyjí testovým pufrem. Promyté Jurkatovy buňky se znovu suspendují při koncentraci 8×10^6 /ml v testovém pufru obsahujícím 2mM chlorid manganatý. Směs se promísí pomocí nasátí a vypuštění pipetou. Do každé jamky kromě NSB jamek se přidá 50:1 suspenze buněk.

35

8. Aby se promíchal obsah jamek, na desku se opatrně poklepe. Deska se inkubuje 60 minut při teplotě místnosti.

40

C. Test vyvíjení barvy

9. Deska se umístí do rozvodu vakua a obsah jamek se odvodní. Dvakrát se promyje 100 μ l/jamka promývacího pufru (testový pufr obsahující 1mM chlorid manganatý). Desky se odvodní a umístí na papírový ručník.

45

10. K substrátovému pufru (0,1M glycin, 1mM chlorid zinečnatý, 1mM chlorid manganatý, pH 10,5) se přidá 10 mg/ml 4-nitrofenylfosfátu. Přidá se 100 μ l/jamka a inkubuje se přesně 30 minut při teplotě místnosti.

50

11. Aby se ukončila reakce, přidá se 100 μ l/jamka 3N roztoku hydroxidu sodného.

12. 96jamková deska se vyhodnocuje v přístrojích ELISA při 405 nm. Data se analyzují pomocí software SoftMax.

- Za účelem stanovení VLA-4 inhibiční specifity sloučenin podle předkládaného vynálezu se provedou testy pro ostatní větší skupiny integrinů, tj. pro integriny $\beta 2$ a $\beta 3$, stejně jako pro jiné integriny $\beta 1$, jako jsou VLA-5, VLA-6 a $\alpha 4\beta 7$. Tyto zkoušky by měly být podobné zkoušce inhibice adheze a zkoušce přímé vazby, které jsou popsány výše, při náhradě vhodné buňky exprimující integrin a odpovídajícího ligandu. Například polymorfonukleární buňky (PMN) exprimují na svém povrchu integriny $\beta 2$ a váží se k ICAM. Integriny $\beta 3$ se účastní agregace krevních destiček a inhibice se může měřit pomocí standardního testu na agregaci krevních destiček. VLA-5 se specificky váží k sekvenci Arg-Gly-Asp, zatímco VLA-6 se váže k lamininu. O $\alpha 4\beta 7$ se nedávno zjistilo, že je homologem VLA-4, který také váže fibronektin a VCAM. Specifita vzhledem k $\alpha 4\beta 7$ se určí při vazebné zkoušce, při které se využívá výše popsaný konjugát VCAM-IgG – značený enzym a buňky, které vylučují $\alpha 4\beta 7$, ale nevylučují VLA-4, jako jsou buňky RPMI-8866 nebo JY buňky.
- Když se identifikují specifické inhibitory pro VLA-4, mohou se dále charakterizovat pomocí *in vivo* testů. Jedna taková zkouška testuje inhibici přecitlivělosti při doteku u zvířat, například zkouška popsaná v P. L. Chisholm a kol., „Monoclonal Antibodies to the Integrin $\alpha 4$ Subunit Inhibit the Murine Contact Hypersensitivity Response“, Eur. J. Immunol., 23, str. 682–688 (1993) a v „Current Protocols in Immunology“ J. E. Colligan a kol., Eds., John Wiley and Sons, New York, 1, str. 4.2, 1. až 4.2, 5. (1991), což je zde uvedeno jako odkazy. Při této zkoušce se kůže zvířat dráždí vystavením nějakému dráždidlu, jako je dinitrofluorbenzen, poté následuje lehké fyzické dráždění, jako je lehké poškrábání pokožky pomocí ostré hrany. Následuje uzdravovací období, po kterém jsou zvířata drážděna pomocí stejného postupu. Několik dní po podráždění se ucho zvířete vystaví chemickému dráždidlu, a druhé ucho se potře nedráždivým kontrolním roztokem. Krátce po aplikaci na uši se zvířatům pomocí podkožní injekce podá různá dávka inhibitoru VLA-4. *In vivo* inhibice buněčné adheze spojené se zánětem se stanoví pomocí měření otoku ucha zvířete v porovnání s druhým uchem. Otok se měří pomocí posuvného měřidla nebo jiného nástroje, který je vhodný pro měření tloušťky ucha. Tímto způsobem mohou být identifikovány inhibitory podle předkládaného vynálezu, které jsou nejlepší pro inhibici zánětů.
- Další *in vivo* zkouškou, která může být využita pro testování inhibitorů podle předkládaného vynálezu, je testování astmatu ovcí. Tato zkouška se provádí podle postupu, který je popsán v W. M. Abraham a kol., „ α -Integrins Mediated Antigen-Induced Late Bronchial Responses and Prolongated Airway Hyperresponsiveness in Sheep“, J. Clin. Invest., 93, str. 776–87 (1994), což je zde uvedeno jako odkaz. Pomocí této zkoušky se měří inhibice pozdní odpovědi dýchacích cest vyvolaná *Ascaris* antigenem a dýchací odpověď u alergických ovcí.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být také testovány při testu agregace krevních destiček.

- Sloučeniny podle vynálezu mohou být použity ve formě farmaceuticky přijatelných solí odvozených od anorganických nebo organických kyselin a bází. Mezi takové soli kyselin patří následující: acetát, adipát, alginát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, hydrogensíran, butyrát, citrát, kafrát, kafrsulfonát, cyklopentanpropionát, diglukonát, dodecylsulfát, ethansulfonát, fumarát, glukohexanoát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyethansulfonát, laktát, maleát, methansulfonát, 2-naftalensulfonát, nikotinát, oxalát, pamoát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartrát, thio-
 kyanát, tosylát a undekanoát.
- Mezi soli bází patří amonné soli, soli alkalických kovů jako jsou sodné a draselné soli, soli kovů alkalických zemin jako jsou vápenaté a hořečnaté soli, soli s organickými bázemi, jako jsou soli dicyklohexylaminu, N-methyl-D-glukaminu, tris(hydroxymethyl)methylaminu a soli aminokyselin jako je arginin, lysin, a podobně. Bazické dusíkaté skupiny mohou být také kvarternizovány činidly, jako jsou nižší alkylhalogenidy, jako je methylchlorid, ethylchlorid, propylchlorid a butylchlorid, bromidy a jodidy; dialkylsulfáty, jako jsou dimethyl, diethyl, dibutyl a diamyl-

sulfáty, halogenidy s dlouhým řetězcem, jako jsou decyl, lauryl, myristyl a stearyl chloridy, bromidy a jodidy, arylalkyl halogenidy, jako jsou benzyl a fenethylbromidy a jiné. Takto je možné připravit prostředky, které jsou rozpustné nebo dispergovatelné ve vodě nebo v oleji.

5 Sloučeniny podle vynálezu mohou být upraveny do farmaceutických prostředků, které mohou být podávány orálně, parenterálně, pomocí inhalačního spreje, místně, rektálně, nasálně, buktálně, vaginálně nebo pomocí implantovaného zásobníku. Termín „parenterální podávání“ zahrnuje podkožní, nitrožilní, mezisvalové, intraartikulární, do kloubu, intrasternální, intratekální, intrahepatikální, intralesionální a intrakraniální injekci nebo infuzní techniku.

10 Farmaceutické prostředky obsahují jakoukoli sloučeninu podle vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelný derivát, společně s jakýmkoli farmaceuticky přijatelným nosičem. Termín „nosič“ zahrnuje farmaceuticky přijatelné adjuvanty a vehikula. Farmaceuticky přijatelné nosiče, které mohou být použity ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu, zahrnují iontoměniče, oxid
15 hlinitý, stearat hlinitý, lecitin, sérové proteiny, jako je lidský sérový albumin, pufrovací látky jako jsou fosfáty, glycin, kyselinu sorbovou, sorban draselný, částečně glyceridované směsi nasycených rostlinných mastných kyselin, vodu, soli nebo elektrolyty, jako je protamin sulfát, hydrogenfosforečnan sodný, hydrogenfosforečnan draselný, chlorid sodný, soli zinku, koloidní oxid křemičitý, trikřemičitan hořečnatý, polyvinylpyrrolidon, látky založené na celulóze, polyethylen-
20 glykol, sodnou sůl karboxymethylcelulózy, polyakryláty, vosky, blokové polymery polyethylen-polyoxypropylen, polyethylen glykol a lanolin.

Podle vynálezu mohou být farmaceuticky prostředky ve formě sterilního roztoku pro injekční podávání, například sterilního vodného roztoku pro injekční podávání nebo olejové suspenze pro
25 injekční podávání. Takové suspenze mohou být připraveny podle technik, které jsou v této oblasti známy za použití vhodných dispergujících nebo zvlhčujících činidel a suspendujících činidel. Sterilní prostředky pro injekční podávání mohou být sterilní roztoky pro injekční podávání nebo suspenze v netoxických parenterálně přijatelných ředidlech nebo rozpouštědlech, například jako roztok v 1,3-butandiolu. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla, která mohou být použita, patří
30 voda, Ringerův roztok a izotonický roztok chloridu sodného. Dále se jako rozpouštědlo nebo suspendující činidlo používají sterilní, stabilizované oleje. Pro tento účel je možné použít jakýkoli nedráždivý stabilizovaný olej, včetně mono- a diglyceridů. Mastné kyseliny, jako je kyselina olejová a její glyceridové deriváty jsou vhodné při přípravě injektovatelných prostředků, stejně jako farmaceuticky přijatelné přírodní oleje, jako jsou olivový olej nebo ricínový olej, zejména
35 v jejich polyoxyethylovaných formách. Tyto olejové roztoky nebo suspenze mohou také obsahovat jako ředidlo nebo dispergující látku alkoholy s dlouhým řetězcem, jako je *Ph. Helv.* nebo podobné alkoholy.

40 Farmaceutické prostředky podle vynálezu mohou být orálně podávány v jakékoli orálně přijatelné dávkovací formě včetně tobolek, tablet, vodných suspenzí nebo roztoků, vynález se však neomezuje pouze na tyto příklady.

V případě tablet pro orální podávání se jako nosiče běžně používají laktóza a kukuřičný škrob. Typicky se také přidávají mazadla, jako je stearat hořečnatý. Pro orální podávání ve formě
45 tobolek jsou vhodnými ředidly laktóza a sušený kukuřičný škrob. Pokud je pro orální použití potřebná vodná suspenze, aktivní složka se smísí s emulgátorem a suspendujícím činidlem. Pokud se to požaduje, může se také přidat určité sladící činidlo, příchut' nebo barvicí činidlo.

Alternativně mohou být farmaceutické prostředky podle vynálezu podávány ve formě čípků pro
50 rektální podávání. Čípky se mohou připravovat smísením činidla s vhodnou nedráždivou přísadou, která je pevná při teplotě místnosti, ale kapalná při rektální teplotě, a tak taje v konečníku za uvolnění léčiva. Takovými materiály jsou kakaové máslo, včelí vosk a polyethylen glykoly. Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být podávány místně, zvláště pokud jsou místem léčby místa nebo orgány, které jsou dobře přístupné pro místní aplikaci. Patří

mezi ně oční onemocnění, kožní onemocnění nebo onemocnění konečníku. Pro každou z těchto oblastí nebo orgánů se vhodné farmaceutické prostředky snadno připravují.

- 5 Místní aplikace pro spodní intestinální trakt může být provedena pomocí rektální čípkové formy (viz výše) nebo pomocí vhodného klystýrového prostředku. Mohou být také použity místní transdermální náplasti.

- 10 Pro místní aplikaci mohou být farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu upraveny do vhodných mastí obsahujících aktivní složku suspendovanou nebo rozpuštěnou v jednom nebo více nosičích. Nosiče pro místní podávání sloučenin podle předkládaného vynálezu zahrnují minerální oleje, kapalnou vazelinu z ropy, bílou vazelinu z ropy, propylenglykol, polyoxyethylenové sloučeniny, emulgační vosky a vodu, předkládaný vynález však není omezen pouze na tyto příklady. Alternativně mohou být farmaceutické prostředky připraveny ve vhodném roztoku nebo
- 15 krému obsahujícím aktivní složky suspendované nebo rozpuštěné v jednom nebo více farmaceutických nosičích. Mezi vhodné nosiče patří minerální olej, sorbitan monostearát, polyserbát 60, cetylsterový vosk, cetearylalkohol, 2-oktyldodekanol, benzylalkohol a voda, předkládaný vynález však není omezen pouze na tyto příklady.

- 20 Pro oční použití mohou být farmaceutické prostředky připraveny jako mikronizované suspenze v izotonickém roztoku, pH upravené pomocí sterilní solanky, nebo, s výhodou jako roztoky v izotoniku, pH upravené pomocí sterilní solanky, buď s, nebo bez konzervačních látek jako je benzylakoniumchlorid. Alternativně mohou být farmaceutické prostředky pro oční použití připraveny ve formě oleje jako je kapalná vazelína z ropy.

- 25 Farmaceutické prostředky podle předkládaného vynálezu mohou být také podávány pomocí nasálního aerosolu nebo inhalačně pomocí použití nebulizeru, suché práškové formy pro inhalaci nebo odměřovacího dávkovacího inhalátoru. Takové prostředky se připraví v souladu s technikami, které jsou odborníkům v oblasti farmaceutických prostředků známy, a mohou být připraveny jako roztoky v solance, za využití benzylalkoholu nebo jiných vhodných konzervačních látek, látek podporujících absorpci pro zvýšení biologické využitelnosti, fluorovaných uhlovodíků a/nebo jiných běžných látek podporujících rozpustnost nebo dispergujících činidel.
- 30

- 35 Množství aktivní složky, která může být kombinována s nosičem za vzniku jedné dávkové formy, se bude měnit v závislosti na léčeném pacientovi a konkrétním způsobu podávání. Je zřejmé, že specifická dávka a léčebný režim pro konkrétního pacienta bude závislý na různých faktorech zahrnujících aktivitu využití sloučeniny, věk, tělesnou hmotnost, zdravotní stav, pohlaví, dietu, dobu podávání, rychlost vylučování, kombinaci léčiva, a úsudek lékaře a závažnost choroby, která je léčena. Množství aktivní složky může také záviset na léčebném nebo profylaktickém činidle, se kterým je složka podávána.

- 40 Dávkování a četnost dávek sloučenin podle předkládaného vynálezu účinné při prevenci, potlačení nebo inhibici buněčné adheze bude záviset na různých faktorech, jako je povaha inhibitoru, velikost pacienta, cíl léčby, povaha onemocnění, které je léčeno, konkrétní použitý farmaceutický prostředek, a úsudek lékaře. Je užitečné dávkové množství mezi 0,001 až 100 mg/kg tělesné
- 45 hmotnosti za den, s výhodou mezi 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti za den aktivní složky sloučeniny podle předkládaného vynálezu.

- 50 V souladu s jiným provedením, prostředky, které obsahují sloučeninu podle předkládaného vynálezu, mohou také obsahovat další činidla vybraná ze skupiny obsahující kortikosteroidy, bronchodilátory, antiastmatika (buněčné stabilizátory), protizánětlivé látky, antirevmatika, imunosupresiva, antimetabolita, imunomodulátory, antipsoriatika a antidiabetika. Specifické sloučeniny z těchto tříd mohou být vybrány ze sloučenin, uvedených pod vhodným názvem v „Comprehensive Medicinal Chemistry“, Pergamon Press, Oxford, England, str. 970–986 (1991), což je zde uvedeno jako odkaz. Kromě této skupiny mohou prostředky obsahovat sloučeniny jako jsou theofilin,
- 55 sulfasalazin a aminosalicyláty (protizánětlivé látky); cyklosporin, FK-506, a rampamycin

(imunosupresivum); cyklofosfamid a methotrexát (antimetabolita); steroidy (inhalační, orální a místní podávání), a interferony (imunomodulátory).

V souladu s jiným provedením, předkládaný vynález poskytuje způsob pro prevenci, inhibici nebo potlačení zánětů spojených s buněčnou adhezí a imunitními a autoimunitními reakcemi spojenými s buněčnou adhezí. Buněčná adheze spojená s VLA-4 hraje klíčovou roli při různých zánětech, imunitních a autoimunitních onemocněních. Tedy, inhibice buněčné adheze pomocí sloučenin podle předkládaného vynálezu může být využitelná při způsobech léčení nebo prevence zánětlivých, imunitních a autoimunitních onemocnění. S výhodou jsou onemocnění, která se budou léčit pomocí způsobů podle předkládaného vynálezu vybrána ze skupiny, která obsahuje astma, artritidu, alergie, syndrom dýchacího stresu u dospělých, kardiovaskulární onemocnění, trombózu nebo škodlivou agregaci krevních destiček, odmítnutí transplantátu, neoplastická onemocnění, psoriázu, monočetnou sklerózu, záněty centrální nervové soustavy, Crohnovu nemoc, ulcerativní kolitidu, glomerulární nefritidu a příbuzná zánětlivá onemocnění ledvin, cukrovku, oční záněty (jako je uveitida), aterosklerózu, zánětlivá a autoimunitní onemocnění. Vynález také poskytuje farmaceutické prostředky obsahující tyto inhibitory buněčné adheze zprostředkované VLA-4 a způsoby použití sloučenin a prostředků podle vynálezu pro inhibici buněčné adheze. S výhodou jsou onemocněními, která se mají léčit pomocí způsobů podle vynálezu vybrána ze skupiny, kterou tvoří astma, artritida, alergie, syndrom dýchacího stresu dospělých, kardiovaskulární onemocnění, trombóza nebo škodlivá agregace krevních destiček, odmítnutí transplantátu, neoplastická onemocnění, psoriáza, mnohočetná skleróza, záněty centrální nervové soustavy, Crohnova nemoc, oční záněty (jako je uveitida), ateroskleróza, psoriáza, odmítnutí transplantátů, mnohočetná skleróza, diabetes a zánětlivá střevní onemocnění.

Tyto způsoby mohou využít sloučenin podle předkládaného vynálezu při monoterapii nebo ve spojení s protizánětlivým nebo imunosupresivními činidly. Takové spojené léčení zahrnuje podávání činidla v jednotlivé dávkové formě nebo ve vícenásobných dávkových formách podávaných ve stejném čase nebo v různých časech.

Příklady provedení vynálezu

Příprava AX7

A) K roztoku t-butylesteru β -alaninu (67 mg, 0,124 mmol) v NMP (20 ml) se při 0 °C pomalu přidá roztok benzyl-2-bromacetátu v NMP (10 ml). Reakční směs se míchá 4 hodiny při 0 °C, potom 6 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ethylacetátem (150 ml), promyje se vodou (50 ml x 2), nasyceným roztokem chloridu sodného (30 ml) a suší se nad síranem sodným. Po odstranění přebytku rozpouštědla se zbytek čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (1:1) jako eluentu za získání 210 mg (72 %) aminu. K roztoku tohoto aminu (160 mg, 0,55 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se při 5 °C za přítomnosti triethylaminu přikape p-anisolchlorid (167 mg; 1,65 mmol). Po 18 hodinách míchání při teplotě místnosti se směs zředí diethyletherem (150 ml), promyje se 5% kyselinou citronovou (30 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (30 ml) a suší se nad síranem sodným. Po odstranění přebytku rozpouštědla se zbytek čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (2:1) jako eluentu za získání 230 mg (98 %) požadovaného produktu.

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,33 (m, 7H, Ar), 6,80 (m, 2H, Ar), 5,15 (s, 2H, Bn), 4,19 (m, 2H), 3,79 (s, 3H, OMe), 2,62 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 1,40 (s, 9H);

TLC, hexan/ethylacetát (1:1), R_f = 0,43.

B) Sloučenina z kroku A (170 mg; 0,4 mmol), 10% Pd(OH)₂ (140 mg, 0,1 mmol) a ethylacetát (30 ml) se míchá ve vodíkové atmosféře (100 kPa) 18 hodin. Směs se filtruje a filtrát se zahustí za sníženého tlaku za získání 100 mg (74 %) požadované sloučeniny.

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,32 (m, 2H, Ar), 6,88 (m, 2H, Ar), 4,16 (m, 2H), 3,79 (s, 3H, OMe), 3,67 (m, 2H), 2,56 (m, 2H), 1,40 (s, 9H);

5 TLC, 10% methanolu v dichlormethanu, $R_f = 0,09$.

C) Sloučenina z kroku B (50 mg, 0,148 mmol) v dimethylformamidu (1,0 ml) se 15 minut aktivuje EDC.HCl (34 mg, 0,178 mmol). Aktivovaná kyselina se váže 18 hodin při teplotě místnosti s (33 mg, 0,148 mmol). Směs se zředí ethylacetátem, promyje se 5% kyselinou citronovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší se nad síranem sodným. Organická vrstva se odpaří za sníženého tlaku za získání 67 mg (84 %) požadované sloučeniny.

15 ¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,60 – 6,61 (m, 10 H, Ar+NH), 4,25 – 3,30 (m, 9 H), 3,13 – 2,48 (m, 4H), 1,54 (m, 2 H), 1,34 (s, 9 H), 1,18 (m, 1 H), 0,84 (m, 6 H);

Hmotová spektroskopie, m/z 540 (C₂₆H₃₃N₃O₆ pro M⁺+1 se požaduje 540).

20 D) Roztok sloučeniny z kroku C (67 mg, 0,124 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se reaguje s kyselinou trifluoroctovou (5 ml). Reakční směs se míchá 6 hodin při teplotě místnosti, potom se odpaří ve vakuu. Surový produkt se čistí na koloně s reverzní fází Vydac C18 (22 mm x 25 cm) za použití lineárního gradientu 15 % acetonitril/voda (0,1 % TFA) až 40 % acetonitril/voda (0,1 % TFA) při průtoku 10 ml/min za získání sloučeniny AX7 (10,0 mg, 17 % výtěžek po izolaci):

25 ¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,94 (m, 1 H), 7,59 – 6,91 (m, 9 H), 4,36 – 4,03 (m, 4 H), 3,76 (s, 3 H, OMe), 3,53 – 3,11 (m, 4 H), 2,59 (m, 2 H), 1,52 – 0,71 (m, 9 H);

30 Hmotová spektroskopie, m/z 484 (C₂₆H₃₃N₃O₆ pro M + 1 se požaduje 484).

Příprava sloučeniny BX17

35 A) K roztoku kyseliny 2-methylamin-5-jodbenzoové (6,93 g; 25 mmol) a uhličitanu sodného (2,65 g) ve vodě (70 ml) se přikape roztok fosgeny v toluenu (1,93 M; 20 ml; 38,5 mmol). Po 4 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs filtruje a pevná látka se oddělí. Pevná látka se promyje vodou (100 ml x 2) a suší se za získání 5,9 g (78 %) požadovaného produktu. Směs výše uvedené pevné látky (5,33 g, 17,6 mmol), (hydrochloridu ethylesteru 3-alaninu (3,07 g; 20 mmol), triethylaminu (2,23 g, 22 mmol) a 4-dimethylaminopyridinu (50 mg; 0,41 mmol) v dimethylformamidu (50 ml) se zahřívá 2 hodiny na 60 °C. Směs se odpaří ve vakuu a zbytek se zředí ethylacetátem (90 ml), promyje se vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného a suší se nad síranem sodným. Po odstranění přebytku rozpouštědla se získá 5,7 g (86 %) požadované sloučeniny:

45 ¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,52 – 7,46 (m, 2 H, Ar+NH), 6,67 (s, 1 H, NH), 6,40 (d, J = 8,7 Hz, 1 H, Ar), 4,14 (kv, J = 7,2 Hz, 2 H), 3,61 (kv, J = 6,0 Hz, 2 H), 2,79 (s, 3 H, N-Me), 2,58 (t, J = 6,0 Hz, 3 H), 1,24 (t, J = 7,1 Hz, 3 H);

50 Hmotová spektroskopie, m/z 399 (C₁₃H₁₇N₂O₃I pro M⁺+Na se požaduje 399).

55 B) Směs sloučeniny z kroku A (3,76 g; 10 mmol), α-bromacetylbromidu (3,03 g; 15 mmol), dichlormethanu (25 ml) a vody (25 ml) se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Po oddělení se organická vrstva promyje 5% kyselinou citronovou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší se nad síranem sodným. Po odstranění přebytku rozpouštědla se získá 4,2 g (85 %) požadované sloučeniny:

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 7,87 – 7,80 (m, 2 H, Ar), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1 H, Ar), 6,75 (s, 1 H, NH), 4,12 (kv, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,73 – 3,57 (m, 4 H), 3,14 (s, 3 H, N-Me), 2,56 (t, J = 5,8 Hz, 3 H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3 H).

C) Směs sloučeniny kroku B (3,1 g; 6,24 mmol) a uhličitanu cesného (3,05 g; 9,36 mmol) v dimethylformamidu (20 ml) se směs míchá 2 hodiny v dusíkové atmosféře. Směs se zředí ethylacetátem (90 ml), promyje se vodou, 5% kyselinou citronovou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší se nad síranem sodným. Po odstranění přebytku rozpouštědla se zbytek čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (1:2) jako eluentu za získání 1,65 g (64 %) požadované sloučeniny.

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 8,29 (d, J = 1,8 Hz, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 6,90 (d, J = 8,6 Hz, 1 H), 4,10 (kv, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,04 – 3,83 (m, 4 H), 3,32 (s, 3 H, N-Me), 2,77 – 2,56 (m, 2 H), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3 H);

TLC, hexan/ethylacetát (1:1), R_f = 0,22.

D) Směs sloučeniny z kroku C (100 mg; 0,24 mmol), 2-methylfenylureafenylaminu (87 mg; 0,36 mmol), PdCl₂(PPh₃)₂ (17 mg; 0,024 mmol) a tributylaminu (89 mg, 0,48 mmol) v dimethylformamidu (10 ml) se pod oxidem uhelnatým (100 kPa) zahřívá 18 hodin na 100 °C. Směs se zředí ethylacetátem (90 ml), promyje se 5% kyselinou citronovou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší se nad síranem sodným. Po odstranění přebytku rozpouštědla se zbytek čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi 5 % methanolu v dichlormethanu jako eluentu za získání 40 mg (30 %) požadované sloučeniny.

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,18 (s, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,19 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 3 H), 7,24 – 7,09 (m, 7 H), 4,10 (t, J = 7,1 Hz, 2 H), 4,01 – 3,85 (m, 4 H), 3,36 (s, 3 H, N-Me), 2,70 – 2,59 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H, Me), 1,22 (t, J = 7,1 Hz, 3 H);

Hmotová spektroskopie, m/z 580 (C₃₀H₃₁N₅O₆ pro M⁺+Na se požaduje 580);

TLC, 5% methanolu v dichlormethanu, R_f = 0,56.

E) Roztok sloučeniny z kroku D (20 mg, 0,036 mmol) v methanolu (4 ml) se reaguje s vodným roztokem hydroxidu lithného (2N, 2 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se okyslí kyselinou trifluoroctovou (do pH = 5–6). Produkt se čistí na koloně s reverzní fází Vydac C18 (22 mm x 25 cm) za použití lineárního gradientu 15 % acetonitril/voda (0,1 % TFA) až 27% acetonitril/voda (0,1 % TFA) při průtoku 10 ml/min za získání sloučeniny BX17 (12,0 mg, 63 % výtěžek po izolaci):

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,02 (s, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 7,91 – 6,90 (m, 11 H), 4,11 – 3,75 (m, 4 H), 3,33 (s, 3 H, N-Me), 2,88 – 2,56 (m, 2 H), 2,24 (s, 3 H, Me);

Hmotová spektroskopie, m/z 530 (C₂₈H₂₇N₅O₆ pro M⁺+1 se požaduje 530).

Příprava sloučeniny BX31

A) K roztoku 3-methyl-4-nitrobenzoové kyseliny (3,62 g, 20 mmol) v pyridinu (48 ml) se při teplotě místnosti přidá benzensulfonylchlorid (7,1 g, 40 mmol). Po 10 minutách míchání se směs ochladí na 5 °C a přidá se t-butylalkohol (4,44 g, 60 mmol). Vzniklá směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Směs se nalije do směsi vody a ledu (200 ml, 1:1). Pevná látka se oddělí a promyje se vodou (30 ml x 3). Po sušení ve vakuu se získá 4,6 g (97 %) esteru.

K roztoku výše uvedeného esteru (3,55 g, 15 mmol) v tetrachlormethanu (50 ml) se při teplotě místnosti přidá N-bromsukcinimid (2,94 g, 16,5 mmol) a benzoxylperoxid (182 mg, 0,75 mmol). Směs se zahřívá 18 hodin k varu. Po odstranění přebytku rozpouštědla se zbytek čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (19:1) jako eluentu za získání 1,90 g (40 %) bromidu ve formě žlutého oleje.

Roztok bromidu (1,57 g, 10 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se při teplotě místnosti během 60 minut přidá k roztoku methylamin (2N v tetrahydrofuranu; 30 ml; 60 mmol). Vzniklá směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (80 ml), promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (20 ml) a suší se nad síranem sodným. Po odstranění přebytku rozpouštědla se zbytek čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (1:1) jako eluentu za získání 810 mg (61 %) požadované sloučeniny ve formě světle žlutého oleje:

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 8,47 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H, Bn), 2,43 (s, 3 H, Me), 1,62 (s, 1 H, NH), 1,58 (s, 9 H);

TLC, hexan/ethylacetát (1:1), $R_f = 0,27$.

B) Směs sloučeniny z kroku A (810 mg; 3,05 mmol), di-*t*-butyl dikarbonátu (1,33 g, 6,1 mmol) a triethylaminu (926 mg, 9,15 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se míchá 18 hodin. Směs se zředí dichlormethanem (50 ml), promyje se 5% kyselinou citronovou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší se nad síranem sodným. Po odstranění přebytku rozpouštědla se zbytek čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (3:1) jako eluentu za získání 1,06 g (95 %) produktu.

Směs chráněného aminu (1,06 g; 2,9 mmol), 10% palladia na uhlí (300 mg, 0,28 mmol) a ethanolu (40 ml) se míchá při teplotě místnosti ve vodíkové atmosféře (0,4 MPa) 18 hodin. Směs se filtruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí kolonové chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (4:1) jako eluentu za získání 620 mg (64 %) požadované sloučeniny:

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,72 – 7,65 (m, 2 H, Ar), 6,56 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H, Ar), 5,06 (s, 2 H, NH), 4,32 (s, 2 H, Bn), 2,73 (s, 3 H, Me), 1,55 (s, 9 H), 1,45 (s, 9 H);

TLC, hexan/ethylacetát (3:1), $R_f = 0,49$.

C) Směs sloučeniny z kroku B (0,62 g; 1,84 mmol) a dimethylacetylendikarboxylátu (275 mg; 1,93 mmol) v methanolu (30 ml) se v dusíkové atmosféře zahřívá 1 hodinu k varu. Po odstranění přebytku rozpouštědla se získá 0,85 g (96 %) aduktu. Směs tohoto aduktu (0,85 g, 1,78 mmol), 10% palladia na uhlí (300 mg, 0,28 mmol) a ethanolu (40 ml) se míchá při teplotě místnosti ve vodíkové atmosféře (0,28 MPa) 5 hodin. Směs se filtruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (3:1) jako eluentu za získání 0,75 g (88 %) redukovaného produktu.

Roztok výše uvedeného redukovaného produktu (0,99 g, 2,06 mmol) v dichlormethanu (30 ml) se při teplotě místnosti reaguje s kyselinou trifluoroctovou (10 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny. Směs se odpaří za sníženého tlaku za získání 0,68 g (99 %) požadovaného produktu ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou:

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 8,57 (s, 1 H, NH), 7,89 (s, 1 H, Ar), 7,79 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H, Ar), 6,76 (d, $J = 8,8$ Hz, 1 H, Ar), 6,34 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H, NH), 4,64 (m, 1 H), 3,64 (s, 3 H, Me), 3,61 (s, 3 H, Me), 3,05 – 2,87 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H, N-Me);

Hmotová spektroskopie, m/z 325 ($C_{15}H_{20}N_2O_6$ pro $M+1$ se požaduje 325);

TLC, 10 % methanolu v dichlormethanu, $R_f = 0,13$.

5

D) Směs sloučeniny z kroku C (200 mg; 0,62 mmol) a methoxidu sodného (0,5N; 2,47 ml; 1,23 mmol) v methanolu (30 ml) se v dusíkové atmosféře zahřívá 5 hodin k varu. Po ochlazení na 0 °C se přidá kyselina chlorovodíková (1N, 2 ml). Po odstranění přebytku rozpouštědla se zbytek čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi methanol/dichlormethan (1:9) jako rozpouštědla za získání 110 mg (82 %) požadované kyseliny ve formě světle žluté pevné látky:

10

1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 7,58 (s, 1 H, Ar), 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, Ar), 6,62 (s, 1 H, NH), 6,56 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H, Ar), 5,45 (d, $J = 16,4$ Hz, 1 H, Bn), 5,16 (s, 1 H), 3,92 (d, $J = 16,6$ Hz, 1 H, Bn), 3,59 (s, 3 H, Me), 2,90 (s, 3 H, Me), 2,76 (m, 2 H);

15

Hmotová spektroskopie, m/z 293 ($C_{14}H_{16}N_2O_5$ pro $M+1$ se požaduje 293);

TLC, 10 % methanolu v dichlormethanu, $R_f = 0,47$.

20

E) Kyselina z kroku D (45 mg, 0,154 mmol) v dimethylformamidu (1,0 ml) se 15 minut aktivuje EDC.HCl (35,5 mg, 0,185 mmol). Aktivovaná kyselina se při teplotě místnosti 72 hodin reaguje s 2-methylfenylureafenylaminem (41 mg, 0,169 mmol). Směs se zředí ethylacetátem, promyje se 5% kyselinou citronovou a nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a suší se nad síranem sodným. Organický roztok se odpaří za sníženého tlaku za získání požadované sloučeniny ve výtěžku 82 %:

25

1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,70 – 6,40 (m, 15 H), 5,50 (m, 1 H, Bn), 5,11 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H, Bn), 3,60 (s, 3 H, OMe), 2,92 (s, 3 H, Me), 2,81 – 2,48 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H, Me);

30

Hmotová spektroskopie, m/z 538 ($C_{28}H_{29}N_5O_5$; $M+Na$ se požaduje 538).

F) Roztok sloučeniny z kroku E (65 mg, 0,13 mmol) v methanolu (3 ml) se reaguje s vodným roztokem hydroxidu lithného (2 N, 1 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se okyslí kyselinou trifluoroctovou (do pH = 5–6). Produkt se čistí na koloně s reverzní fází Vydac C18 (22 mm x 25 cm) za použití lineárního gradientu 15 % acetonitril/voda (0,1 % TFA) až 32% acetonitril/voda (0,1 % TFA) při průtoku 10 ml/min za získání sloučeniny BX31 (15 mg, 23 % výtěžek po izolaci):

35

1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,73 (s, 1 H), 8,94 (s, 1 H), 7,89 – 6,40 (m, 13 H), 5,52 (d, $J = 16,6$ Hz, 1 H), 5,11 (m, 1 H), 3,88 (d, $J = 16,6$ Hz, 1 H), 2,94 (s, 3 H, NMe), 2,82 – 2,52 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H, Me);

40

Hmotová spektroskopie, m/z 502 ($C_{27}H_{27}N_5O_5$ pro M^++1 se požaduje 502).

45

Příprava sloučeniny BX36

A) K roztoku 4-methyl-3-nitrobenzoové kyseliny (10 g, 55 mmol) v pyridinu (100 ml) se při teplotě místnosti přidá benzensulfonylchlorid (19,4 g, 110 mmol). Po 10 minutách míchání se směs ochladí na 5 °C a přidá se *t*-butylalkohol (12,2 g, 165 mmol). Vzniklá směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Směs se nalije do směsi vody a ledu (500 ml; 1:1). Pevná látka se oddělí a promyje vodou (30 ml x 3). Po sušení za vakua se získá 12,5 g (96 %) esteru.

50

K roztoku výše uvedeného esteru (7,1 g, 30 mmol) v tetrachlormethanu (50 ml) se při teplotě místnosti přidá *N*-bromsukcinimid (5,88 g, 32 mmol) a benzoxylperoxid (727 mg, 3 mmol).

55

Směs se zahřívá 18 hodin k varu. Po odstranění přebytku rozpouštědla se směs čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (19:1) jako eluentu za získání 8,0 g (91 %) bromidu ve formě žlutého oleje. Roztok bromidu (3,16 g, 10 mmol) v dichlormethanu (20 ml) se při teplotě místnosti během 60 minut přidá k roztoku methylaminu (2N v tetrahydrofuranu; 30 ml; 60 mmol). Vzniklá směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti a odpaří se ve vakuu. Zbytek se rozpustí v dichlormethanu (80 ml), promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (20 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (20 ml) a suší se nad síranem sodným. Po odstranění přebytku rozpouštědla se zbytek čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (1:1) jako rozpouštědla za získání 1,43 g (54 %) požadovaného aminu ve formě světle žlutého oleje:

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 8,47 (s, 1 H), 8,15 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 7,69 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 4,02 (s, 2 H, Bn), 2,43 (s, 3 H, Me), 1,62 (s, 1 H, NH), 1,58 (s, 9 H);

TLC, 10 % methanolu v dichlormethanu, $R_f = 0,49$.

B) Směs sloučeniny z kroku A (1,09 g; 3,45 mmol), di-*t*-butyldikarbonátu (1,5 g, 6,9 mmol) a triethylaminu (1,05 g, 10,35 mmol) v dichlormethanu (50 ml) se 18 hodin míchá. Směs se zředí dichlormethanem (50 ml), promyje se 5% kyselinou citronovou a nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a suší se nad síranem sodným. Po odstranění přebytku rozpouštědla se zbytek čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (3:1) jako eluentu za získání 1,16 g (92 %) požadovaného produktu.

Směs chráněného aminu (1,16 g; 3,17 mmol), 10% palladia na uhlí (300 mg, 0,28 mmol) a ethanolu (40 ml) se míchá 18 hodin při teplotě místnosti ve vodíkové atmosféře (0,4 MPa). Směs se filtruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi hexan/ethylacetát (4:1) jako eluentu za získání 0,78 g (73 %) požadované sloučeniny:

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,25 – 7,0 (m, 3 H, Ar), 4,60 (s, 2 H, NH), 4,34 (s, 2 H, Bn), 2,71 (s, 3 H, Me), 1,54 (s, 9 H), 1,45 (s, 9 H);

TLC, hexan/ethylacetát (4:1), $R_f = 0,29$.

C) Směs sloučeniny z kroku B (0,78 g; 2,32 mmol) a dimethylacetylendikarboxylátu (363 mg; 2,55 mmol) v methanolu (30 ml) se v dusíkové atmosféře zahřívá 2 hodiny k varu. Po odstranění přebytku rozpouštědla se získá 1,05 g (95 %) aduktu. Směs tohoto aduktu (1,05 g, 2,2 mmol), 10% palladia na uhlí (300 mg, 0,28 mmol) a ethanolu (40 ml) se míchá při teplotě místnosti ve vodíkové atmosféře (0,4 MPa) 6 hodin. Směs se filtruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku za získání 0,99 g (94 %) požadovaného produktu.

Roztok výše uvedeného redukovaného produktu (0,99 g, 2,06 mmol) v dichlormethanu (30 ml) se při teplotě místnosti reaguje s kyselinou trifluoroctovou (15 ml). Reakční směs se míchá 4 hodiny. Směs se odpaří za sníženého tlaku za získání 0,90 g (99 %) požadované sloučeniny ve formě soli s kyselinou trifluoroctovou:

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 8,63 (s, 1 H), 7,37 – 7,26 (m, 3 H, Ar), 5,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, NH), 4,53 (m, 1H), 4,15 (m, 2H, Bn), 3,64 (s, 3 H, Me), 3,62 (s, 3 H, Me), 3,04 – 2,85 (m, 2 H), 2,57 (s, 3 H, Me);

TLC, 10 % methanolu v dichlormethanu, $R_f = 0,22$.

D) Směs sloučeniny z kroku C (550 mg; 1,70 mmol) a methoxidu sodného (0,5 N; 6,8 ml; 3,4 mmol) v methanolu (60 ml) se v dusíkové atmosféře zahřívá přes noc k varu. Po ochlazení na 0 °C se přidá kyselina chlorovodíková (1N, 5 ml). Po odstranění přebytku rozpouštědla se zbytek

čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi methanol/dichlormethan (1:9) jako rozpouštědla za získání 200 mg (40 %) požadované kyseliny ve formě světle žluté pevné látky.

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 7,18 (s, 1 H, Ar), 7,04 (s, 2 H, Ar), 6,17 (s, 1 H, NH), 5,47 (t, J = 6,6, 1 H), 5,07 (m, 3 H, OMe), 3,89 (d, J = 6,6 Hz, 2 H), 3,58 (s, 3 H, Me), 2,89 (s, 3 H, Me), 2,83 – 2,60 (s, 2 H);

Hmotová spektroskopie, m/z 291 (C₁₄H₁₆N₂O₅ pro M–1 se požaduje 291);

TLC; 10 % methanolu v dichlormethanu, R_f = 0,22.

E) Kyselina z kroku D (50 mg, 0,17 mmol) v dimethylformamidu (0,5 ml) se 15 minut aktivuje s EDC (39 mg, 0,204 mmol). Aktivovaná kyselina se reaguje s 2-methylfenylureafenylaminem (45 mg, 0,188 mmol) 96 hodin při teplotě místnosti. Směs se zředí ethylacetátem, promyje se 5% kyselinou citronovou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu draselného a suší se nad síranem sodným. Organický roztok se odpaří za sníženého tlaku za získání požadované sloučeniny ve výtěžku 10 %:

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,97 – 8,57 (m, 2 H), 7,95 – 6,50 (m, 12 H), 6,10 (m, 1 H), 5,50 (m, 1 H, Bn), 4,98 (m, 1 H), 3,90 (m, 1 H, Bn), 3,58 (s, 3 H, OMe), 2,90 (s, 3 H, Me), 2,89 – 2,55 (m, 2 H), 2,20 (s, 3 H, Me);

Hmotová spektroskopie, m/z 538 (C₂₈H₂₉N₅O₅ pro M+Na se požaduje 538):

F) Roztok sloučeniny z kroku E (9,0 mg, 0,017 mmol) v methanolu (3 ml) se reaguje s vodným roztokem hydroxidu lithného (2N, 1 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se okyslí kyselinou trifluoroctovou (do pH = 5–6). Produkt se čistí na koloně s reverzní fází Vydac C18 (22 mm x 25 cm) za použití lineárního gradientu 15 % acetonitril/voda (0,1 % TFA) až 32% acetonitril/voda (0,1 % TFA) při průtoku 10 ml/min za získání sloučeniny BX36 (3,0 mg, 35 % výtěžek po izolaci):

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,98 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 7,89 – 6,92 (m, 12 H), 6,06 (s, 1 H), 5,48 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 5,03 (m, 1 H), 3,89 (d, J = 6,6 Hz, 1 H), 2,91 (s, 3 H, NMe), 2,75 – 2,53 (m, 2 H), 2,23 (s, 3 H, Me);

Hmotová spektroskopie, m/z 502 (C₂₇H₂₇N₅O₅ pro M⁺+1 se požaduje 502).

Příprava sloučeniny BX47

A. Suspenze anhydridu N-methylisatoové kyseliny (10,12 g, 57,15 mmol) a glycinu (4,29 g, 57,17 mmol) v ledové kyselině octové (125 ml) se 3,5 hodiny zahřívá na 120 °C. Reakční směs se potom odpaří ve vakuu za vzniku hustého oleje a přidá se 100 ml etheru. Vzniklá pevná látka se odfiltruje a suší na vzduchu za získání 8,80 g žlutohnědé pevné látky. Pevná látka se 1 hodinu suspenduje v chloroformu (250 ml). Roztok se filtruje a odpaří se ve vakuu za získání 7,43 g (68 %) požadovaného produktu ve formě žlutohnědé pevné látky:

Hmotová spektroskopie (ESP+) 190,9 m/z;

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 3,38 (s, 3H), 3,78 – 3,83 (m, 2H), 6,85 (široký t, 1H), 7,20 – 7,34 (m, 2H), 7,52 – 7,58 (m, 1H), 7,88 (dd, J = 7,81, 1,65 Hz, 1H).

B. Sloučenina z kroku A (1,52 g, 8,01 mmol), bezvodý fluorid cesný (1,22 g, 8,03 mmol), tetraethylorthosilikát (1,79 ml, 8,03 mmol) a ethylakrylát (0,96 ml, 8,86 mmol) se 26 hodin při teplotě místnosti suspenduje v bezvodém tetrahydrofuranu (8,0 ml). Reakční směs se filtruje přes křemelinu, filtrát se odpaří ve vakuu a vzniklá pevná látka se čistí pomocí kolonové chromatografie

(chloroform 6 10:1 chloroform/ether) za získání 1,63 g (výtěžek 70 %) požadovaného produktu ve formě světle žluté pevné látky:

Hmotová spektroskopie (ESP+) 291 m/z;

5

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 1,24 (t, $J = 7,12$ Hz, 3H), 2,60 – 2,78 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,94 (ABkv, $J = 14,86$ Hz, $J = 52,41$ Hz, 2H), 3,92 (t, $J = 7,01$ Hz, 2H), 4,13 (kv, $J = 7,10$ Hz, 2H), 7,17 (d, $J = 8,07$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 8,57$ Hz, 1H), 7,50 (dt, $J = 7,78$, 1,67 Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 7,83$, 1,63 Hz, 1H).

10

C. Sloučenina z kroku B (1,61 g, 5,55 mmol) se rozpustí v ledové dýmavé kyselině dusičné (7,4 ml). Reakční roztok se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti a po 2 hodinách se nalije do směsi nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a ledu (100 g). pH suspenze se upraví na neutrální pomocí pevného hydrogenuhličitanu sodného. Vodný roztok se extrahuje ethylacetátem (4 x 100 ml). Spojené organické vrstvy se promyjí vodou (1 x 100 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (1 x 100 ml), suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání 1,83 g (výtěžek 98 %) požadovaného produktu ve formě žlutého oleje:

15

Hmotová spektroskopie (ESP+) 336, 358 m/z;

20

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 1,25 (t, $J = 7,10$ Hz, 3H), 2,62 – 2,81 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,90 – 3,95 (m, 2H), 4,01 (s, 2H), 4,13 (q, $J = 7,17$ Hz, 2H), 7,32 (d, $J = 9,05$ Hz, 1H), 8,33 (dd, $J = 8,97$, 2,70 Hz, 1H), 8,73 (d, $J = 2,71$ Hz, 1H).

25

D. Suspenze sloučeniny z kroku C (1,82 g, 5,44 mmol) a < 10 mikronového železného prášku (0,91 g, 16,99 mmol) ve směsi 2:1 ethanol/voda (54 ml) se zahřeje k varu a přidá se ledová kyselina octová (0,63 ml, 11,01 mmol). Po 2 hodinách se horká reakční směs filtruje přes křemelinu a filtrační koláč se promyje horkým ethanolem (3 x 50 ml). Filtrát se odpaří ve vakuu, rozpustí se v ethylacetátu (125 ml), promyje se nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 40 ml), vodou (1 x 40 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (1 x 40 ml), suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání žluté pevné látky. Pevná látka se rozpustí ve směsi 1:1 chloroform/tetrahydrofuran, přefiltruje se přes lůžko ze silikagelu a odpaří se ve vakuu za získání 20 g (výtěžek 72 %) požadovaného produktu ve formě žluté pěny:

30

Hmotová spektroskopie (ESP+) 306,1, 328,2 m/z;

35

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 1,21 (t, $J = 7,13$ Hz, 3H), 2,57 – 2,76 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,63 (široký s, 1H), 3,87 (t, $J = 7,25$ Hz, 2H), 3,89 (ABkv, $J = 14,69$ Hz, $J = 77,45$ Hz, 2H), 4,10 (kv, $J = 7,12$ Hz, 2H), 6,79 (dd, $J = 8,84$, 2,56 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,66$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 2,56$ Hz, 1H).

40

E. 4-o-tolylureidofenyloctová kyselina (0,57 g, 2,00 mmol), EDC.HCl (0,43 g, 2,24 mmol) a sloučenina z kroku D (0,61 g, 2,00 mmol) se při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře rozpustí v bezvodém dimethylformamidu (10 ml). Po 3 dnech míchání se reakční směs rozloží vodou (30 ml). Vzniklá suspenze se míchá 24 hodin a filtruje se. Žlutohnědá sraženina se promyje 5% vodnou kyselinou citronovou (2 x 20 ml), 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (3 x 20 ml) a vodou (2 x 20 ml) a suší se ve vakuu za získání 0,76 g (výtěžek 66 %) požadovaného produktu ve formě žlutohnědé pevné látky:

45

Hmotová spektroskopie (ESP+) 572,4, 594,5 m/z;

50

^1H NMR (perdeuteroaceton, 300 MHz, ppm) 1,19 (t, $J = 7,17$ Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,62 – 2,68 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,78 – 3,96 (m, 2H), 3,96 (ABkv, $J = 14,87$ Hz, $J = 86,48$ Hz, 2H), 4,07 (kv, $J = 7,08$ Hz, 2H), 6,94 (dd, $J = 8,42$, 7,51 Hz, 1H), 7,13 (dd, $J = 7,90$, 5,36 Hz, 2H), 7,27 – 7,32 (m, 3H), 7,47 – 7,59 (m, 3H), 7,91 – 7,94 (m, 3H), 8,40 (s, 1H), 9,46 (s, 1H).

55

F. 1,0M trimethylsilanolát sodný v dichlormethanu (4,0 ml, 4,0 mmol) se při teplotě místnosti v dusíkové atmosféře přidá k roztoku sloučeniny z kroku E (0,57 g, 0,99 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (100 ml). Po 5 hodinách míchá se reakční směs filtruje a sraženina se promyje tetrahydrofuranem. Sraženina se 22 hodin suspenduje ve směsi 1:1 ledová kyselina octová/ether (10 ml), filtruje se, promyje se směsí 1:1 ledová kyselina octová/ether (3 x 10 ml) a etherem a suší se na vzduchu za získání 0,42 g (výtěžek 78 %) sloučeniny BX47 ve formě bílé pevné látky:

10 Hmotová spektroskopie (ESP+) 544,2, 566,2 m/z;

¹H NMR (perdeuterioaceton, 300 MHz, ppm) 2,14 (s, 3H), 2,56 (t, J = 7,10 Hz, 1H), 2,57 (t, J = 7,50 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,72 – 3,77 (m, 2H), 3,87 (ABkv, J = 15,13 Hz, J = 75,08 Hz, 2H), 6,82 – 6,85 (m, 1H), 7,01 = 7,05 (m, 2H), 7,27 (ABkv, J = 8,59 Hz, J = 60,76 Hz, 4H), 7,16 – 7,21 (m, 1H), 7,80 – 7,84 (m, 3H), 8,28 (s, 1H), 9,34 (s, 1H).

Příprava sloučeniny RX18

A. Triethylamin (0,35 ml, 2,51 mmol) se v dusíkové atmosféře přidá k suspenzi „-brom-3-nitrotoluenu (0,22 g, 1,04 mmol) a β-ethylalanin.HCl (0,19 g, 1,24 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (5 ml). Reakční směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti a při 60 °C 18 hodin, ochladí se na teplotu místnosti, zředí se ethylacetátem (50 ml), promyje se vodou (1 x 15 ml), 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (1 x 15 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (1 x 15 ml), suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání žlutého oleje. Olej se čistí pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (2:1 ethylacetát/hexan) za získání 0,22 g (výtěžek 84 %) požadované sloučeniny ve formě žlutého oleje:

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 1,24 (t, J = 7,16 Hz, 3H), 1,68 (široký s, 1H), 2,52 (t, J = 6,30 Hz, 2H), 2,88 (t, J = 6,31 Hz, 2H), 3,89 (s, 2H), 4,13 (kv, J = 7,14 Hz, 2H), 7,47 (t, J = 7,89 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 7,52 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,12 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

B. Roztok sloučeniny z příkladu A (0,072 g, 0,28 mmol), bezvodého pyridinu (0,035 ml, 0,43 mmol) a benzoylchloridu (0,050 ml, 0,43 mmol) se míchá 2 hodiny při 0 °C. Reakční roztok se potom zředí ethylacetátem (14 ml), promyje se 5% roztokem kyseliny citronové (2 x 5 ml), 10% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 5 ml), vodou (1 x 5 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (1 x 5 ml), suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání hustého oleje. Olej se čistí pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (95:5 chloroform/ether) za získání 0,089 g (výtěžek 92 %) požadovaného produktu ve formě bezbarvého oleje:

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 1,23 (široký s, 3H), 2,50 (široký s, 1H), 2,72 (široký s, 1H), 3,65 (široký s, 2H), 4,10 (široký s, 2H), 4,73 (široký s, 2H), 7,40 (s, 5H), 7,53 (t, J = 7,81 Hz, 1H), 7,60 (široký s, 1H), 8,00 (široký s, 1H), 8,14 (d, J = 7,13 Hz, 1H).

C. Suspenze 10% palladia na uhlí (0,016 g, 0,15 mmol) a sloučeniny z kroku B (0,086 g, 0,25 mmol) ve směsi 2:1 ethanol/ethylacetát (1,8 ml) se 18 hodin hydrogenuje (0,41 MPa, H₂) při teplotě místnosti. Reakční směs se potom filtruje přes křemelinu, důkladně se promyje ethylacetátem. Spojené promývací roztoky se odpaří ve vakuu za získání 0,80 g (výtěžek 95 %) požadovaného produktu ve formě oranžového oleje:

50 Hmotová spektroskopie (ESP+) 327 m/z;

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) píky jsou velmi široké, ale odpovídají požadovanému produktu.

55

D. Roztok produktu z kroku C (0,077 g, 0,24 mmol), 4-*o*-tolylureidofenyloctové kyseliny (0,075 g, 0,26 mmol), TBTU (0,089 g, 0,28 mmol) a diizopropylethylaminu (0,046 ml, 0,26 ml) v NMP (0,60 ml) se při teplotě místnosti 3 dny míchá v dusíkové atmosféře. Potom se zředí ethylacetátem (25 ml), promyje se 5% vodným roztokem kyseliny citronové (2 x 6 ml), 5% vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 6 ml), vodou (1 x 6 ml), nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (1 x 6 ml), suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání žlutého oleje. Olej se čistí pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (99:1 chloroform/methanol až 98:2 chloroform/methanol) za získání 0,11 g (výtěžek 78 %) požadovaného produktu ve formě bílého skla:

Hmotová spektroskopie (ESP+) 593, 615 m/z;

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) píky jsou velmi široké, ale odpovídají požadovanému produktu.

E. Roztok produktu z kroku D (0,047 g, 0,079 mmol) a hydrát hydroxidu lithného (0,021 g, 0,51 mmol) ve směsi 2:1 tetrahydrofuran/voda (3 ml) se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se potom rozloží ledovou kyselinou octovou a odpaří se ve vakuu za vzniku pevné látky. Pevná látka se potom čistí pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (98:1:1 chloroform/methanol/kyselina octová – 94:5:1 chloroform/methanol/kyselina octová) a po lyofilizaci se získá 0,037 g (výtěžek 82 %) sloučeniny RX18 ve formě bílého skla:

Hmotová spektroskopie (ESP+) 565, 587 m/z;

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 2,23 (F, 3/), 2,48 – 2,59 (m, 2/), 3,31 – 3,70 (m, 4/), 4,44 (F, 1/), 4,66 (F, 1/), 6,84 – 7,56 (m, 16H), 7,83 (d, $J = 7,55$ Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 10,17 (s, 1H).

Obecný postup pro přípravu 1,4-benzodiazepin-2,5-dionů na pevné fázi.

Analoga β -alaninu

A. Wangova pryskyřice s navázaným β -alaninem chráněným skupinou Fmoc (7,0 g, 2,8 mmol) se 15 minut reaguje s 20% piperidinem v dimethylformamidu (75 ml). Pryskyřice se potom promyje dimethylformamidem (3 x 75 ml), methanolem (1 x 75 ml) a dichlormethanem (3 x 75 ml).

B. K pryskyřici se přidá roztok 2-fluor-5-nitrobenzoové kyseliny (5,18 g, 28,0 mmol) a diizopropylkarbodiimidu (4,4 ml, 28,0 mmol) v *N*-methylpyrrolidinonu (50 ml). Pryskyřice se mechanicky třepe 5 hodin, promyje se *N*-methylpyrrolidinonem (3 x 10 ml) a dichlormethanem (3 x 75 ml).

C. Pryskyřice se rozdělí do 14 stejných (hmotnostně) dílů a umístí se do oddělených reaktorů. Do každého reaktoru s pryskyřicí se přidá 0,20M roztoku (10 ml) primárního aminu v *N*-methylpyrrolidinonu. Některými příklady primárních aminů použitých v tomto kroku jsou: benzylamin, fenethylamin, sek-butylamin, tetrahydrofurylamin, methylester glycinu, ethylester β -alaninu, methylester valinu, *t*-butylester β -alaninu, 2-amino-1-methoxypropan, izobutylamin, (amino-methyl)cyklopropan, 4-amino-1-benzylpiperidin, 4-fluorbenzylamin a cyklohexylamin. Všechny pryskyřice se mechanicky míchají 20 hodin. Pryskyřice se promyjí *N*-methylpyrrolidinonem (3 x 10 ml) a dichlormethanem (2 x 10 ml).

D. Každá pryskyřice se 1 hodinu při 80 °C reaguje s 2,0g (8,86 mmol) dihydrátu chloridu cínatého v 10 ml směsi 1/1 ethanol/*N*-methylpyrrolidinon. Pryskyřice se promyjí *N*-methylpyrrolidinonem (2 x 10 ml), 0,5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného ve směsi 1/1 voda/*N*-methylpyrrolidinon (5 x 10 ml), *N*-methylpyrrolidinonem (5 x 10 ml) a dichlormethanem.

E. Ke každé pryskyřici se přidá směs 4-(2-tolylureido)fenyloctové kyseliny (570 mg, 2,0 mmol) a diizopropylkarbodiimidu (0,315 ml, 2 mmol) v 5 ml N-methylpyrrolidinonu. Pryskyřice se 5 hodin mechanicky protřepávají. Potom se každá pryskyřice promyje N-methylpyrrolidinonem (3 x 10 ml) a dichlormethanem (2 x 10 ml).

5

F. Do každého reaktoru s pryskyřicí se přidá 0,2M roztok bromacetyl bromidu v N-methylpyrrolidinonu (10 ml) a diizopropylethylamin (0,350 ml, 2,0 mmol). Po 5 hodinách mechanického třepání se každá pryskyřice promyje N-methylpyrrolidinonem (5 x 10 ml).

10

G. Ke každé pryskyřici se přidá 0,2M roztok 1,8-diazabicyklo[5,4,0]undec-7-enu (10 ml). Pryskyřice se mechanicky třepou 5 hodin, promyjí se N-methylpyrrolidinonem (3 x 10 ml), dichlormethanem (3 x 10 ml) a potom se suší.

15

H. Ke každé pryskyřici se přidá roztok kyselina trifluoroctová/voda 9,5/0,5 (5,0 ml). Pryskyřice se 30 minut protřepávají. Pryskyřice se filtrují. Každý roztok kyseliny se umístí do zvláštní 50 ml odstředivací zkumavky. Do každé zkumavky se přidá diethylether (30 ml). Každá zkumavka se odstředí 5 minut. Ether se oddělí. Surové produkty (kuličky) se čistí pomocí RP-HPLC za získání odpovídajících 1,4-benzodiazepin-2,5-dionů. Příklady: BX58, HS, m/z 620; BX52, HS, m/z 634; BX49, HS, m/z 586; BX40, HS, m/z 612; BX55, HS, m/z 614; BX39, HS, m/z 602; BX57, HS, m/z 602; BY84, HS, m/z 630; BX63, HS, m/z 644; BX53, HS, m/z 586; BX54, HS, m/z 602; BX46, HS, m/z 584; BX43, HS, m/z 703; BX48, HS, m/z 638.

20

Analoga DL-3-aminobutanové kyseliny

25

Přesně stejným postupem jako je popsáno pro analoga β -alanin se reaguje s Wangovou pryskyřicí obsahující Fmoc-DL-aminobutanovou kyselinu (0,476 g, 0,20 mmol). Poměr pryskyřice k rozpouštědlům a činidlům je úměrný výše uvedenému postupu. V kroku C se k pryskyřici přidá 0,20M roztok t-butylesteru β -alaninu (10 ml) v N-methylpyrrolidinonu. Po kroku H se získá sloučenina BY76, HS, m/z 616.

30

Obecný postup pro přípravu peptoidů

Postup A

35

1. K 4-nitrofenylizokyanátu (60,0 mmol) v dichlormethanu (100 ml) se při teplotě místnosti přidá anilin nebo substituovaný anilin (60,0 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti 1,5 hodiny. Pevný močovinový produkt se filtruje, promyje se dichlormethanem (3 x 100 ml) a etherem (3 x 100 ml). Potom se močovinový produkt suší na vzduchu.

40

Prekurzor pro E-1: Výtěžek: 94 %; ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm): 8,52 (d, 1H), 8,2 – 8,4 (m, 2H), 7,78 – 7,9 (m, 4H), 7,06 – 7,35 (m, 1H), 2,35 (s, 3H); hmotová spektroskopie (FAB): 272,2.

45

Prekurzor pro E-2. Výtěžek: 95 %; ^1H NMR (perdeuteromethanol, 300 MHz, ppm) 8,4 (d, 2H), 7,86 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,51 (t, 2H), 7,35 (t, 1H); hmotová spektroskopie (FAB): 258.

50

2. K produktu kroku A (15,0 mmol) v ethanolu (30 ml), se přidá dihydrát chloridu cínatého (45,0 mmol, Aldrich) a vzniklá směs se zahřívá na 75 °C (za použití olejové lázně) 2,5 hodiny. Reakční směs se ochladí pomocí ledové lázně a roztok se okyselí 1N kyselinou chlorovodíkovou. Okyselená reakční směs se promyje ethylacetátem (3 x 100 ml). Vodné extrakty se spojí a pH se pomocí nasyceného roztoku uhličitanu draselného upraví na 10 až 12. Tento roztok se extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Ethylacetátové extrakty se spojí a promyjí se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a suší se nad bezvodým síranem hořečnatým. Po filtraci a odpaření ve vakuu se získá čistý produkt.

55

E-1: Výtěžek: 85 %; ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm): 8,91 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,15 – 7,26 (m, 4H), 6,98 (t, 1H), 6,6 (d, 2H), 4,82 (s, 2H), 2,32 (s, 3H);

5 Hmotová spektroskopie (FAB): 241.

E-2: Výtěžek: 88 %; ^1H NMR (perdeuteromethanol, 300 MHz, ppm): 7,58 (m, 2H), 7,45 25 (t, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,27 (t, 1H), 6,88 (d, 2H);

10 Hmotová spektroskopie (FAB): 227.

Postup B

1. pH roztoku dihydrochloridu 4,4' – bipiperidinu (5,0 g, 20 mmol) v 20 ml deionizované
15 vody se pomocí 5N roztoku hydroxidu sodného upraví na 8–9. Potom se roztok zředí 240 ml ethanolu a míchá se při teplotě místnosti, potom se najednou přidá di-*t*-butyldikarbonát v 160 ml ethanolu. Pomocí periodického přidávání 5N hydroxidu sodného se pH udržuje mezi 8–9. Po 3 hodinách při teplotě místnosti se roztok okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou. Po promytí ethylacetátem (2 x 100 ml) se pH vodného roztoku upraví na 7 a potom se promyje ethylacetátem
20 a tak se extrahuje mono-Boc produkt. Organická vrstva se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (2 x 100 ml), nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (2 x 100 ml), a suší se nad síranem hořečnatým. Po odpaření roztoku ve vakuu se získá mono-Boc sekundární amin.

25 B-1: ^1H NMR (perdeuteromethanol, 300 MHz, ppm): 4,3 (d, 2H), 3,25 (d, 2H), 2,9 (t 2H), 2,73 (t, 2H), 1,93 (d, 4H), 1,65 (s, 9H), 1,22 – 1,56 (m, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 268,9;

30 HPLC (Gr A: 5% B až 95% B v 15 min; C18 kolona, 100 Å; pufr B: 0,1% kyseliny trifluoroctové v acetonitrilu; pufr A: 0,1 % kyseliny trifluoroctové v HPLC vodě): 5,67 min.

Postup C

35 1. K roztoku primárního aminu (1,0 mmol, získáno v postupu A) nebo k roztoku sekundárního aminu (1,0 mmol, získáno z postupu B) v NMP (5 ml), se přidá EDC (1,1 mmol) a potom se při teplotě místnosti rychle přidá kyselina bromoctová (1,0 mmol). Reakční směs se míchá 18 hodin při teplotě místnosti, extrahuje se mezi ethylacetát (15 ml) a deionizovanou vodu (10 ml). Organická vrstva se promyje 5% roztokem kyseliny citronové (2 x 10 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (2 x 10 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (10 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání bromidu jako produktu:
40

45 F-1: Výtěžek: 84 %; ^1H NMR (perdeuteromethanol, 300 MHz, ppm): 7,83 (d, 1H), 7,57 – 7,73 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,34 (t, 1H), 4,39 (s, 2H), 2,49 (s, 3H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 362.

50 F-2: Výtěžek: 89 %; ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm): 7,44 – 7,61 (3m, 6H), 10 7,41 (t, 2H), 7,02 (t, 1H), 3,25 (s, 2H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 348.

F-3: Výtěžek: 61 %; ^1H NMR (perdeuterochloroform, 300 MHz, ppm rotamery): 4,53 (d, 1H), 3,92 – 4,12 (m, 4H), 3,82 (d, 1H), 3,0 (t, 1H), 2,4 – 2,7 (m, 3H), 1,55 – 1,8 (m, 4H), 1,4 (s, 9H), 0,98 – 1,33 (3m, 6H);

5 Hmotová spektroskopie (FAB): 382 (Na^+ adukt).

2. K roztoku aminu (5 mmol) v NMP (4 ml) se při 0 °C přikape roztok bromidového produktu z kroku C1 (1,0 mmol) v NMP (2 ml). Reakční směs se míchá 30 minut při 0 °C, potom se extrahuje mezi ethylacetát (15 ml) a deionizovanou vodu (10 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (2 x 10 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (10 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání sekundárního aminu jako produktu.

15 G-1: Výtěžek: 78 %; ^1H NMR (perdeuteromethanol, 300 MHz, ppm): 7,55 – 8,0 (široký m, 6H), 7,4 (m, 2H), 7,24 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,9 (t, 2H), 2,52 (s, 3H), 1,9 (m, 1H), 1,69 (m, 2H), 1,23 (d, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 369.

20 G-2: Výtěžek: 80 %; ^1H NMR (perdeuteromethanol, 300 MHz, ppm): 7,55 – 7,72 (široký m, 6H), 7,49 (t, 2H), 7,21 (t, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,84 (t, 2H), 1,89 (m, 1H), 1,64 (kv, 2H), 1,12 (d, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 355.

25 G-3: Výtěžek: 75 %; (perdeuteromethanol, 300 MHz, ppm): 7,55 – 7,72 (široký m, 6H), 7,49 (m, 2H), 7,21 (t, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,95 (t, 2H), 2,8 (t, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05 (m, 2H);

30 Hmotová spektroskopie (FAB): 387.

3. K roztoku sekundárního aminu (1,0 mmol) z kroku C2 v NMP (3 ml), se při 0 °C přidá EDC (1,1 mmol) a potom se rychle přidá kyselina bromoctová (1,0 mmol). Reakční směs se 3 hodiny míchá při 0 °C, potom se extrahuje mezi ethylacetát (15 ml) a deionizovanou vodu (10 ml). Organická vrstva se promyje 5% roztokem kyseliny citronové (2 x 10 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (2 x 10 l) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (10 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání N-substituovaného bromacetylového produktu.

40 H-1: Výtěžek: 82 %; (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) částečné NMR sloučení: 9,08 (d, 1H), 7,94 (m, 2H), 7,43 – 7,62 (m, 4H), 7,22 (kv, 2H), 7,02 (t, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,54 – 1,75 (m, 2H), 1,38 – 1,53 (m, 1H), 0,98 (m, 6H).

45 H-2: Výtěžek: 72 %; (deuterochloroform, 300 MHz, ppm rotamery): 4,9 (d, 1H), 3,54 – 3,82 (široký m, 6H), 3,4 (d, 1H), 2,49 – 2,78 (m, 2H), 2,0 – 2,3 (m, 3H), 1,02 – 1,43 (široký m, 8H), 0,9 (s, 9H), 0,58 – 0,88 (široký m, 6H), 0,49 (m, 6H).

50 H-3: Výtěžek: 50 %; (deuterochloroform, 300 MHz, ppm rotamery): 4,9 (d, 1H), 3,54 – 3,82 (široký m, 6H), 3,4 (d, 1H), 2,49 – 2,78 (m, 2H), 2,3 – 2,52 (široký m, 3H), 2,2 (s, 3H), 1,45 – 1,72 (m, 4H), 1,3 (s, 9H), 0,8 – 1,2 (široký m, 6H).

55 H-4: Výtěžek: 45 %; (deuterochloroform, 300 MHz, ppm rotamery): 4,5 (d, 1H), 3,9 – 4,1 (m, 6H), 3,6 (d, 1H), 2,75 – 3,0 (široký m, 1H), 2,4 – 2,6 (m, 3H), 1,48 – 1,71 (široký m, 4H), 1,3 (s, 9H), 0,9 – 1,25 (široký m, 6H).

4.a. K roztoku hydrochloridu t-butylesteru β -alaninu (5 mmol, SIGMA) v dichlormethanu (20 ml) se při teplotě místnosti přidá triethylamin (5 mmol) a roztok se míchá při teplotě místnosti 15 minut, vzniklá sraženina se odfiltruje dichlormethan se odpaří ve vakuu za získání volného aminu, t-butylesteru β -alaninu.

4.b. K roztoku t-butylesteru β -alaninu (5 mmol) z kroku 4.a. (5 mmol) v NMP (10 ml) se při 0 °C přikape roztok N-substituovaného bromacetylového produktu z kroku C3 v NMP (2 ml). Reakční směs se míchá 18 hodin při 0 °C, extrahuje se v ethylacetátu (15 ml) a deionizované vodě (10 ml). Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 10 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (10 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání sekundárního aminu jako produktu.

I-1: Výtěžek: 75 %; ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm): 9,1 (d, 1H), 7,92 – 8,1 (m, 2H), 7,45 – 7,61 (m, 4H), 7,25 (m, 2H), 7,04 (t, 1H), 4,1 – 4,28 (široký d, 2H), 3,5 (m, 2H), 2,74 – 2,91 (m, 3H), 2,44 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,55 – 2,1 (m, 3H), 1,5 (s, 9H), 0,99 (m, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 554.

I-2: Výtěžek: 45 %; ^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm rotamery): 4,6 (d, 1H), 3,9 – 4,2 (m, 6H), 3,63 – 3,9 (m, 1H), 3,25 (m, 1H), 2,89 – 3,04 (m, 2H), 2,4 – 2,7 (m, 5H), 1,0 – 1,85 (široký m, 28H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 511,4.

I-3: Výtěžek: 50 %; ^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm rotamery): 4,55 (d, 1H), 4,0 – 4,3 (m, 4H), 3,5 – 3,85 (m, 4H), 2,85 – 3,18 (m, 5H), 2,48 – 2,71 (m, 5H), 1,0 – 1,85 (široký m, 28H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 525,4.

I-4: Výtěžek: 60 %; ^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm rotamery): 3,75 – 4,62 (m, 10 8H), 3,25 (m, 1H), 2,9 (m, 2H), 2,49 – 2,75 (m, 5H), 1,0 – 1,85 (široký m, 32H), 0,9 (m, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 581,5.

Postup D

1. K míchajícímu se roztoku Boc-L-prolinu nebo Boc-L-substituovaného prolinu (10 mmol) a EDC (11 mmol) v NMP (10 ml) se při teplotě místnosti přidá amin E-1 (10 mmol) získaný v postupu A. Roztok se míchá 18 hodin, reakční směs se extrahuje mezi ethylacetát (100 ml) a deionizovanou vodu (60 ml). Organická vrstva se promyje 5% kyselinou citronovou (2 x 60 ml). Organická vrstva se promyje 5% kyselinou citronovou (2 x 60 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (50 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání kondenzovaného produktu.

Prekurzor pro J-1: Výtěžek: 70 %; ^1H NMR (perdeuteromethanol, 300 MHz, ppm): 7,82 (d, 1H), 7,56 – 7,77 (m, 4H), 7,4 (m, 2H), 7,22 (t, 1H), 4,4 – 4,6 (m, 1H), 3,6 – 3,85 (m, 2H), 2,5 (s, 3H), 2,0 – 2,33 (m, 4H), 1,5 – 1,75 (bd, 9H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 439,2.

2. K produktu z kroku D1 se při 0 °C pomalu přidá 75% kyselina trifluoroctová v dichlormethanu (25 ml). Směs se míchá 2 hodiny při 0 °C, potom se odpaří ve vakuu. Produkt se znovu rozpustí v dichlormethanu, dvakrát se odpaří a suší se ve za vysokého vakua, aby se odstranily stopy kyseliny trifluoroctové. Potom se pevný zbytek trituruje 18 hodin etherem, filtruje se a suší na vzduchu (kvantitativní výtěžek).

J-1: Výtěžek: 80 %; ¹H NMR (perdeuteromethanol, 300 MHz, ppm): 7,82 (d, 1H), 7,6 – 7,8 (m, 4H), 7,82 – 7,93 (kv, 2H), 7,74 (t, 1H), 4,58 (m, 1H), ~3,6 (m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,5 (s, 3H), 2,32 (m, 3H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 339,5.

J-2: Výtěžek: 75 %; ¹H NMR (perdeuteromethanol, 300 MHz, ppm): 7,82 (d, 1H), 7,6 – 7,8 (m, 4H), 7,82 – 7,93 (kv, 2H), 7,74 (t, 1H), 4,58 – 4,76 (m, 3H), 3,75 (m, 2H), 2,5 (s, 3H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 358,4 (Na⁺ adukt).

Příklad 1

AY50

A. Postupuje se podle popsaného postupu C za použití aminů E-1 (získaných za použití o-toluidinu v postupu A) v kroku C1 a izoamylaminu v kroku C2, za získání aminového produktu (I-1) v kroku C4.

B. Míchající se roztok aminu připraveného v příkladu 1A (0,9102 mmol, 0,504 g) se nejprve reaguje s DIEA (0,9102 mmol, 158,6 µl) v 20 ml NMP při 0 °C (v dusíkové atmosféře) a potom se přikape benzoylchlorid (0,9102 mmol, 105,7 µl). Roztok se míchá 4 hodiny, reakční směs se extrahuje mezi ethylacetát (50 ml) a deionizovanou vodu (40 ml). Organická vrstva se promyje 5% kyselinou citronovou (2 x 25 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 25 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (25 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání požadované sloučeniny (350 mg, 59 %) ve formě pěny:

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm): 6,72 – 7,55 (široký m, 12H), 6,3 – 6,7 (široký d, 1H), 3,8 – 4,2 (m, 4H), 3,55 – 3,7 (m, 2H), 3,1 – 3,5 (široký m, 2H), 2,45 (t, 1H), 2,1 (m, 3H), 0,6 – 1,6 (široký m, 19H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 658,5.

C. K produktu z příkladu 1B (350 mg, 0,5315 mmol) se při 0 °C pomalu přidá roztok 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (5 ml). Směs se míchá 1 hodinu při 0 °C, potom se odpaří ve vakuu. Produkt se znovu rozpustí v dichlormethanu, a ještě dvakrát se odpaří a umístí se do vysokého vakua, aby se odstranily stopy kyseliny trifluoroctové. Produkt se čistí pomocí HPLC za získání sloučeniny AY50 (260 mg, 91 %) ve formě lyofilizovaného prášku:

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm): 9,7 – 10,32 (m, 1H), 9,05 (s, 1H), 7,99 (m, 2H), 7,35 – 7,77 (m, 7H), 7,25 (kv, 2H), 7,05 (t, 1H), 4,0 – 4,55 (široký m, 4H), 3,68 (kv, 1H), 3,2 (m, 1H), 2,72 (m, 1H), 2,3 (s, 3H), 1,3 – 1,75 (široký m, 4H), 0,77 – 1,22 (široký m, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 602,5; HPLC (Gr A): 8,72 min.

Příklad 2

AY49

5 A. Postupuje se podle postupu popsaného v příkladu 1B, za použití aminu (I-1, 0,9102 mmol, 0,504 g) připraveného způsobem popsaným v příkladu 1A, DIEA (0,9102 mmol, 158,5 μ l) a m-anisoylchloridu (0,9102 mmol, 127,9 μ l) za získání požadovaného produktu (380 mg, výtěžek 61 %) ve formě pěny:

10 ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm): 9,1 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,37,65 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 6,83 – 7,15 (široký m, 4H), 4,0 – 4,5 (široký m, 4H), 3,8 – 3,91 (m, 3H), 3,15 – 3,22 (m, 4H), 2,5 – 2,8 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,35 – 1,8 (m, 12H), 0,77 – 1,22 (široký m, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 710,2 5 (Na^+ adukt).

15

B. Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 1C za použití sloučeniny z kroku B (380 mg, 0,5523 mmol) a 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (10 ml) za získání sloučeniny AY49 (315,0 mg, 91 %) ve formě lyofilizovaného prášku:

20 ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm): 9,1 (s, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,37,65 (m, 5H), 7,23 (m, 2H), 6,83 – 7,15 (široký m, 3H), 4,0 – 4,5 (široký m, 4H), 3,8 – 3,91 (m, 3H), 3,15 – 3,22 (m, 4H), 2,5 – 2,8 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,35 – 1,8 (m, 3H), 0,77 – 1,22 (široký m, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 632,3, 654,2 (Na^+ adukt);

25

HPLC (Gr A): 9,05 min.

Příklad 3

30

AY62

A. K roztoku 2,3-dimethoxybenzoové kyseliny (10,9781 mmol, 2,0 g) v dichlormethanu (20 ml) s kapkou dimethylformamidu se při teplotě místnosti přikape oxalylchlorid (10,9781 mmol, 957,702 μ l). Směs se nechá 2 hodiny reagovat a potom se odpaří ve vakuu za získání 2,3-dimethoxybenzoylchloridu (1,9 g, 90 %):

^1H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm): 7,52 (m, 1H), 7,12 (d, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

40

B. Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 1B za použití aminu (I-1, 2,0031 mmol, 1,073 g) připraveného podle postupu popsaného v příkladu 1A, DIEA (2,2034 mmol, 383,81 μ l) a 2,3-dimethoxybenzoylchloridu (2,2034 mmol, 440,677 mg) připraveného v příkladu 3A za získání požadovaného produktu (856,0 mg, výtěžek 51 %) ve formě pěny:

45

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm): částečné NMR sloučeniny: 9,1 (s, 1H), 7,9 – 8,1 (m, 2H), 7,4 – 7,65 (m, 3H), 6,95 – 7,3 (široký m, 4H), 6,65 6,9 (široký m, 1H), 3,7 – 4,7 (široký m, 10H), 2,38 (s, 3H), 1,2 – 1,8 (široký m, 12H), 0,9 – 1,1 (m, 5H), 0,8 (d, 2H);

50

Hmotová spektroskopie (FAB): 740,4 (Na^+ adukt).

C. Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 1C za použití sloučeniny z kroku B (856,0 mg, 1,1922 mmol) a 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu za získání sloučeniny AY62 (786,0 mg, 98 %) jako lyofilizovaného prášku:

55

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) částečné NMR sloučeniny: 9,1 (s, 1H), 7,9 – 8,1 (m, 2H), 7,4 – 7,65 (m, 3H), 6,95 – 7,3 (široký m, 4H), 6,6 – 6,9 (široký m, 1H), 3,7 – 4,7 (široký m, 10H), 2,38 (s, 3H), 1,2 – 1,8 (široký m, 1H), 1,18 (t, 3H), 0,89 – 1,1 (m, 4H), 0,8 (d, 2H);

5

Hmotová spektroskopie (FAB): 662,2, 684,2 (Na⁺ adukt);

HPLC (Gr A): 8,795 min.

10

Příklad 4

CX13

15

A. Amin (G-1, 0,271 mmol, 100,0 mg), získaný v kroku C2 v postupu C za použití aminů E-1 (získaných s využitím o-toluidinu v postupu A) v kroku C1 a izoamylaminu v kroku C2, se přidá k míchajícímu se roztoku mono-methyladipátu (0,271 mmol, 40,15 μl) a EDC (0,271 mmol, 51,951 mg) ve 4 ml NMP při teplotě místnosti. Po 18 hodinách míchání při teplotě místnosti se reakční směs extrahuje mezi ethylacetát (15 ml) a deionizovanou vodu (10 ml). Organická vrstva se promyje 5% kyselinou citronovou (2 x 10 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání požadované sloučeniny (103 mg, 75 %) ve formě pěny:

20

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm rotamery): 8,88 (s, 1H), 7,55 (d, 2H), 6,6 – 7,4 (široký m, 7H), 4,0 (m, 2H), 3,62 (s, 3H), 3,43 (m, 1H), 5 1,9 – 2,4 (široký m, 7H), 1,29 – 1,8 (široký m, 8H), 0,9 (d, 6H);

25

Hmotová spektroskopie (FAB): 511,3.

30

B. Míchající se roztok sloučeniny z kroku A (103 mg, 0,2034 mmol) v methanolu (2 ml) se 3 hodiny při teplotě místnosti reaguje s vodným roztokem hydroxidu lithného (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol). Reakční směs se okyselí 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové a odpaří se ve vakuu. Surový produkt se čistí pomocí HPLC za získání sloučeniny CX13 (66,0 mg, 65 %) ve formě lyofilizovaného prášku:

35

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm): 9,9 – 10,1 (široký d, 1H), 9,05 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,55 (m, 4H), 7,25 (kv, 2H), 7,05 (t, 1H), 4,1 – 4,25 (široký d, 1H), 3,5 (m, 1H), 2,21 – 2,52 (m, 7H), 1,38 – 1,71 (m, 7H), 1,2 (t, 1H), 0,95 (m, 6H);

40

Hmotová spektroskopie (FAB): 497,2;

HPLC (Gr A): 8,24 min.

45

Příklad 5

P1

A. Postupuje se podle způsobu popsaného v postupu C za použití aminů E-1 (získaných za použití 4,4'-bipiperidindihydrochloridu v postupu B) v kroku C1 a amoniaku v kroku C2, za získání aminového produktu (I-2) v kroku C4.

50

B. K míchajícímu se roztoku kyseliny benzoové (0,1351 mmol, 16,525 mg) a EDC (0,1351 mmol, 25,902 mg) v 3 ml NMP se přidá amin (I-2, 0,1351 mmol, 69,0 mg) připravený podle postupu popsaného v příkladu 5A. Roztok se míchá 18 hodin, potom se extrahuje mezi

55

ethylacetát (10 ml) a deionizovanou vodu (5 ml). Organická vrstva se promyje 5% kyselinou citronovou (2 x 5 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 5 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (5 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání požadovaného produktu (35,0 mg, 51 %) ve formě pěny.

C. Postupu se podle způsobu popsaného v příkladu 1C za použití sloučeniny z kroku B (35,0 mg, 0,068 mmol) a 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu za získání sloučeniny P1 (17,0 mg, 55 %) ve formě lyofilizovaného prášku:

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) částečné NMR sloučeniny: 8,4 (m, 1H), 7,9 – 8,25 (m, 2H), 7,4 (d, 3H), 4,4 (d, 1H), 3,7 – 4,2 (m, 5H), 2,18 – 3,12 (m, 4H), 1,6 – 1,85 (d, 4H), 0,85 – 1,41 (m, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 458,8;

HPLC (Gr A): 4,1 min.

Příklad 6

P2

A. Postupuje se podle postupu C za použití aminů E-1 (získaných za použití 4,4'-bipiperidin-dihydrochloridu v postupu B) v kroku C1 a methylaminu v kroku C2, za získání aminového produktu (I-3) v kroku C4.

B. Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 5B za použití aminu (I-3, 0,2835 mmol, 148,8 mg) připraveného podle postupu popsaného v příkladu 6A, benzoové kyseliny (0,2836 mmol, 34,63 mg) a EDC (0,2836 mmol, 54,37 mg) za získání požadovaného produktu (84,0 mg, výtěžek 56 %) ve formě pěny.

C. Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 1C za použití sloučeniny z kroku B (84,0 mg, 0,158 mmol) a 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu za získání sloučeniny P2 (49,0 mg, 66 %) ve formě lyofilizovaného prášku.

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) částečné NMR sloučeniny: 8,5 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,35 – 7,6 (m, 4H), 4,1 – 4,6 (m, 6H), 3,8 – 4,1 (m, 3H), 2,77 – 3,2 (m, 7H), 1,7 – 2,0 (m, 4H), 1,0 – 1,6 (m, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 473,2; HPLC (Gr A): 4,403 min.

Příklad 7

P3

A. Pracuje se podle postupu C za použití aminů E-1 (získaných za použití 4,4'-bipiperidin-dihydrochloridu v postupu B) v kroku C1 a izoamylaminu v kroku C2, za získání aminového produktu (I-4) v kroku C4.

B. Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 5B za použití aminu (I-4, 0,05131 mmol, 29,8 mg) připraveného podle způsobu popsaného v příkladu 7A, benzoové kyseliny (0,05131 mmol, 6,2657 mg) a EDC (0,05131 mmol, 9,836 mg) za získání požadovaného produktu (15,0 mg, výtěžek 51 %) ve formě pěny.

C. Postupuje se podle způsobu popsaného v příkladu 1C za použití sloučeniny z kroku B (15,0 mg, 0,0256 mmol) a 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu za získání sloučeniny P3 (9,0 mg, 67 %) jako lyofilizovaného prášku:

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) částečné NMR sloučeniny: 8,5 (m, 1H), 8,2 (m, 1H), 7,33 – 7,6 (m, 4H), 3,85 – 4,6 (široký m, 6H), 2,8 – 3,2 (m, 4H), 0,78 – 2,0 (široký m, 19H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 529,4, 551,3 (Na⁺ adukt);

HPLC (Gr A): 6,27 min.

Příklad 8

CY14

A. K míchajícímu se roztoku mono-methyladipátu (0,2955 mmol, 43,78 µl) a EDC (0,2955 mmol, 56,65 mg) v 4 ml NMP se při teplotě místnosti přidá volný aminový produkt (J-1, 0,2955 mmol, 100,0 mg), získaný v postupu D s využitím Boc-L-prolinu. Roztok se míchá 18 hodin, reakční směs se potom extrahuje mezi ethylacetát (15 ml) a deionizovanou vodu. Organická vrstva se potom promyje 5% kyselinou citronovou (2 x 10 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 10 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (10 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání požadovaného produktu (88,2 mg, 62 %) ve formě pěny:

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm): 7,1 – 7,52 (široký m, 8H), 6,1 – 6,42 (s, 1H), 4,75 (d, 1H), 3,42 – 3,68 (m, 5H), 1,94 – 2,42 (široký m, 10H), 1,615 1,8 (m, 4H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 481,4, 503,3 (Na⁺ adukt).

B. Stejným postupem, jako je popsáno v příkladu 4B za použití sloučeniny z kroku A (88,2 mg, 0,1832 mmol) a vodného roztoku hydroxidu lithného (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol) v methanolu (2 ml) se připraví sloučenina CY14 (50,8 mg, 60 %) ve formě lyofilizovaného prášku:

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm): 9,9 – 10,12 (široký d, 1H), 9,05 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,45 – 7,61 (m, 4H), 7,24 (kv, 2H), 7,05 (t, 1H), 4,45 – 4,61 (m, 1H), 3,52 – 3,74 (m, 2H), 1,88 – 2,44 (široký m, 11H), 1,6 (m, 4H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 467,2, 489,2 (Na⁺ adukt);

HPLC (Gr A): 6,66 min.

Příklad 9

CY17

A. K roztoku terc-butyldiethylfosfonoacetátu (3,0 mmol, 756,75 mg) v 25 ml bezvodého tetrahydrofuranu, který se míchá v dusíkové atmosféře při -75 °C (suchý led/acetone) se v průběhu 5 minut přikape n-butyllithium (3,0 mmol, 1,875 ml). Roztok se míchá 1 hodinu při 0 °C, potom se pod dusíkovou atmosférou při 0 °C přidá ethylevulinát (2,7 mmol, 425,7 µl). Reakční směs se nechá pomalu během 3,5 hodiny ohřát na teplotu místnosti. Po 3,5 hodinách se reakční směs promyje nasyceným roztokem chloridu amonného (3 x 100 ml) a odpaří se ve vakuu. Potom se ke

zbytku přidá 100 ml etheru a etherová vrstva se promyje deionizovanou vodou (60 ml) a nasyceným roztokem chloridu sodného (2 x 60 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání surového produktu. Surový produkt se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie za použití směsi 20:1 hexan:ethylacetát za získání orthogonálně chráněného t-butyl-6-karboethoxy-3-methyl-3-pentenoátu (404,0 mg, 54 %) ve formě viskózní kapaliny:

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm izomery): 5,6 (s, 1H), 4,12 (kv, 2H), 2,02,84 (t, 1H), 2,4 – 2,53 (m, 4H), 2,1 (s, 2H), 1,47 (s, 9H), 1,23 (t, 3H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 264,6 (Na^+ adukt);

HPLC (Gr A): 12,24 min a 12,48 min.

B. Produkt z příkladu 9A (0,8277 mmol, 200,3 mg) v 10 ml ethylacetátu se redukuje za použití 5 mol % 10% palladia na uhlí (0,04139 mmol, 43,63 mg) v tlakové hydrogenační nádobě. Po 1 hodině se reakční směs 30 minut odstředuje. Odstředění s ethylacetátem (2 x 30 ml) trvá dalších 30 minut. Všechny organické vrstvy se spojí a odpaří se ve vakuu za získání t-butyl-6-karboethoxy-3-methyl-3-pentanoátu (150,0 mg, 75 %):

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm): 4,1 (kv, 2H), 2,18 – 2,4 (m, 3H), 1,88 – 2,1 (m, 2H), 1,45 – 1,75 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,23 (t, 3H), 0,92 (d, 3H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 266,6 (Na^+ adukt).

C. Pomocí stejného postupu, jako je popsáno v příkladu 4B za použití t-butyl-6-karboethoxy-3-methyl-3-pentanoátu (150,0 mg, 0,6147 mmol) a vodného roztoku hydroxidu lithného (1,0 M, 1,0 ml, 1,0 mmol) v methanolu (2 ml) se připraví monokyselina (100 mg, 75 %) ve formě pevné látky:

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm): 2,18 – 2,4 (m, 3H), 1,88 – 2,1 (m, 2H), 1,45 – 1,75 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 0,92 (d, 3H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 239,1 (Na^+ adukt).

D. Podle postupu popsaného v příkladu 8A za použití kyseliny z příkladu 9C (0,0925 mmol, 20,0 mg), aminu (J-1, 0,925 mmol, 31,30 mg), získaného za použití Boc-L-prolinu v postupu D, a EDC (0,925 mmol, 17,73 mg) v NMP (3 ml) se získá požadovaná sloučenina (39,3 mg, 73 %):

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) částečné NMR sloučeniny: 7,1 – 7,8 (široký m, 8H), 4,75 (m, 1H), 3,43 – 3,62 (m, 2H), 1,9 – 2,6 (široký m, 12H), 0,8 – 1,0 (m, 3H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 559,3.

E. Podle postupu popsaného v příkladu 1C za použití sloučeniny z kroku D (39,3 mg, 0,0703 mmol) a 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu se získá sloučenina CY17 (20,2 mg, 60 %) ve formě lyofilizovaného prášku:

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm): 7,81 (d, 1H), 7,52 – 7,71 (m, 4H), 7,38 (kv, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,64 – 4,8 (m, 1H), 3,7 – 4,0 (m, 2H), 2,05 – 2,74 (široký m, 12H), 1,68 – 2,0 (m, 2H), 1,05 – 1,23 (m, 3H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 481,3, 503,4 (Na^+ adukt); HPLC (Gr A): 8,1 min.

Příklad 10

CX12

5 A. Podle postupu popsaného v příkladu 8A za použití aminu (J-2, 0,2974 mmol, 100,0 mg), získaného pomocí Boc-L-thioprolinu v postupu D, adipové kyseliny (0,2974 mmol, 43,46 mg) a EDC (0,3569 mmol, 68,414 mg) v NMP (3 ml) se získá surový produkt. Ten se čistí pomocí HPLC za získání sloučeniny CX12 (30,0 mg, 30%) jako lyofilizovaného prášku:

10 ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm): 9,99 (s, 1H), 9,1 (s, 1H), 7,98 (m, 2H), 7,48 – 7,62 (m, 4H), 7,25 (kv, 2H), 7,05 (t, 1H), 4,55 – 5,05 (m, 4H), 3,22 (m, 1H), 2,41 (m, 6H), 1,6 (m, 4H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 485,5;

15

HPLC (Gr A): 7,935 min.

Příklad 11

20

A. Pomocí postupu C za použití aminu E-1 (získaného za použití o-toluidinu v postupu A) v kroku C1 a izoamylaminu v kroku C2, se získá amin (I-1) v kroku C4.

25 B. K míchajícímu se roztoku aminu připravenému v příkladu 11A (0,072 mmol, 39,8 mg) a DIEA (0,864 mmol, 15,1 μl) v NMP (4 ml) se při 0 °C přidá anhydrid kyseliny octové (0,0792 mmol, 7,5 μl). Roztok se míchá 4 hodiny při 0 °C, reakční směs se extrahuje mezi ethylacetát (10 ml) a deionizovanou vodu (5 ml). Organická vrstva se promyje 5% kyselinou citronovou (2 x 5 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 5 ml) a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného (5 ml). Organická vrstva se suší nad síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu za získání požadované sloučeniny (20 mg, 50 %) ve formě pěny.

30

C. Podle postupu popsaného v příkladu 1C za použití sloučeniny z kroku B (20,0 mg, 0,034 mmol) a 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu se připraví sloučenina AX41 (9,0 mg, 50 %) ve formě lyofilizovaného prášku:

35

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) část NMR sloučeniny: 9,76 – 10,22 (široký m, 1H), 9,05 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,45 – 7,65 (m, 4H), 7,24 (kv, 2H), 7,03 (t, 1H), 4,1 – 4,54 (široký m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,18 (s, 1H), 1,98 (d, 2H), 1,3 – 1,8 (široký m, 3H), 0,98 (m, 6H);

40

Hmotová spektroskopie (FAB): 540,3;

HPLC (Gr A): 7,047 min.

45

Příklad 12

AY48

50 A. Podle postupu C za použití aminu E-1 (získaného za použití o-toluidinu ve způsobu A) v kroku C1 a izoamylaminu v kroku C2, se připraví amin (I-1) v kroku C4.

55 B. Podle postupu popsaného v příkladu 5B za použití amin z příkladu 12A (0,905 mmol, 50,0 mg), mono-methylsukcinátu (0,905 mmol, 11,96 mg) a EDC (0,09955 mmol, 19,084 mg) se připraví požadovaná sloučenina (30 mg, 50 %) ve formě pěny.

C. Podle postupu popsaného v příkladu 1C za použití sloučeniny z kroku B (30 mg, 0,045 mmol) a 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu se připraví sloučenina AY4B (15 mg, 46 %) ve formě lyofilizovaného prášku:

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) část NMR sloučeniny: 9,7610,22 (široký m, 1H), 9,05 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,45 – 7,65 (m, 4H), 7,24 (kv, 2H), 7,03 (t, 1H), 4,1 – 4,54 (široký m, 4H), 3,18 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,3 – 1,8 (široký m, 3H), 0,98 (m, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 612,4;

HPLC (Gr A): 7,998 min.

Příklad 13

AY44

A. Podle postupu C za použití aminu E-1 (získaného za použití o-toluidinu v postupu A) v kroku C1 a izoamylaminu v kroku C2, se připraví amin (I-1) v kroku C4.

B. Podle postupu popsaného v příkladu 5B za použití aminu z příkladu 12A (0,0398 mmol, 22,0 mg), 3-methoxypropionové kyseliny (0,398 mmol, 3,7 µl) a EDC (0,04378 mmol, 8,393 mg) se připraví sloučenina (15 mg, 59 %) ve formě pěny.

C. Podle postupu popsaného v příkladu 1C pomocí sloučeniny z kroku B (15 mg, 0,0234 mmol) a 25% kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu se připraví sloučenina AY44 (10 mg, 74 %) ve formě lyofilizovaného prášku:

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) částečné NMR sloučeniny: 9,05 (d, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,45 – 7,65 (m, 4H), 7,24 (kv, 2H), 7,03 (t, 1H), 4,1 – 4,54 (široký m, 4H), 3,29 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,3 – 1,8 (široký m, 3H), 0,98 (m, 6H);

Hmotová spektroskopie (FAB): 584,3, 607,4 (Na⁺ adukt);

HPLC (Gr A): 6,17 min

Syntéza sloučeniny SX44

A. K suspenzi 1,4-fenylenediaminu (9,15 g, 86 mmol) v dichlormethanu (30 ml) se přidá o-tolylizokyanát (10,5 ml, 86 mmol). Po 30 minutách míchání při teplotě místnosti se suspenze filtruje a promyje dichlormethanem (200 ml). Po sušení ve vakuu se získá požadovaný produkt ve formě šedé pevné látky (15,8 g, 65,6 mmol, 76 %), >99% čistota podle HPLC.

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): δ 8,61 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,81 (1H, s), 7,30 (2H, m), 7,15 (2H, d), 7,0 (1H, t), 6,61 (2H, d), 4,88 (2H, široký s), 2,32 (3H, s).

B. K roztoku (2R)-[(t-butyloxykarbonyl)methyl]-4-methylvalerové kyseliny (Oxford Asymmetry) (2,4 g, 10,4 mmol) v dimethylformamidu (20 ml) ochlazeném na 0 °C se přidá HOBT (2,1 g, 15,5 mmol), potom EDC (2,4 g, 13,0 mmol) a Hunigova báze (5,4 ml, 31,1 mmol). Po 15 minutách míchání se přidá hydrochlorid methylesteru 2,3-dimethoxy-β-fenylalaninu (2,9 g, 10,4 mmol). Po míchání přes noc za ohřívání na teplotu místnosti se reakční směs zpracuje srážením produktu 60% vodným hydrogenuhlíčanem. Produkt se filtruje a promyje vodou, 5% kyselinu citronovou a solankou. Produkt se suší ve vakuu za získání požadované sloučeniny (4,5 g, 9,9 mmol, 99 %), >88% čistota podle HPLC ve formě bílého prášku.

¹H NMR (deuteriochloroform): δ 6,81 (3H, m), 6,60 (1H, široký d), 5,35 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,63 (3H, s), 2,90 – 2,50 (4H, m), 2,30 (1H, – 1,45 (2H, m), 1,40 (9H, s), 1,15 (1H, m), 0,88 (3H, d), 0,82 (3H, s).

C. K roztoku sloučeniny z kroku B (4,5 g, 9,9 mmol) v dichlormethanu (15 ml) se přidá kyselina trifluoroctová (5 ml) a reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a roztok se sráží přidáním etheru. Po odfiltrování pevné látky a sušení ve vakuu se získá požadovaná sloučenina (2,9 g, 7,3 mmol, 74 %) ve formě bílého prášku >96% čistota podle HPLC.

¹H NMR (deuteriochloroform): δ 6,92 (1H, široký d), 6,70 (3H, m), 5,35 (1H, m), 3,85 (6H, s), 3,65 (3H, s), 2,95 – 2,40 (5H, m), 1,55 (2H, m), 1,35 (1H, m), 0,90 (3H, d), 0,87 (3H, d).

D. K roztoku sloučeniny z kroku C (1,9 g, 4,8 mmol) v dimethylformamidu (15 ml) se přidá HBTU (2,1 g, 5,5 mmol) potom Hunigova báze (2,1 ml, 12,1 mmol) a sloučenina z kroku A (1,15 g, 4,8 mmol). Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti a zpracuje se srážením 60% vodným hydrogenuhličitanem, promytím vodou, 5% kyselinou citronovou a solankou. Po sušení ve vakuu se získá požadovaný produkt (2,9 g, 4,7 mmol, 98 %) ve formě žlutohnědé pevné látky > 87% čistota podle HPLC.

¹H NMR (deuteriochloroform): δ 9,01 – 6,81 (15H, m), 5,35 (1H, m), 3,85 (3H, 20 s), 3,84 (3H, s), 3,65 (3H, s), 2,90 – 2,35 (5H, m), 2,33 (3H, s), 1,65 – 0,90 (3H, m), 0,90 (3H, d), 0,86 (3H, d).

E. K roztoku sloučeniny z kroku D (2,9 g, 4,6 mmol) v methanolu (30 ml) obsahujícím dimethylformamid (15 ml) se přidá 2M roztok hydroxidu lithného (7 ml, 13,8 mmol) a reakční směs se míchá při teplotě místnosti přes noc. Methanol se odpaří ve vakuu a surová směs se přikape k roztoku 1M kyseliny chlorovodíkové ochlazenému na 0 °C. Sraženina se odfiltruje a promyje vodou, směsí methanol/ether (1:9) a etherem. Produkt se suší za vakua za získání surové sloučeniny SX44, která má podle HPLC čistotu vyšší než 91 %. Po rekrytalizaci z izopropanolu se získá čistá sloučenina SX44 ve formě bílé pevné látky (1,25 g, 2,1 mmol, 46 %) >98 % čistota podle HPLC.

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): δ 9,95 (1H, s), 9,11 (1H, s), 8,61 (1H, d), 8,01 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,60 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,24 (2H, m), 7,02 (2H, m), 6,90 (2H, m), 5,25 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,81 (3H, s), 2,98 – 2,60 (3H, m), 2,46 (2H, m), 2,33 (3H, s), 1,65 – 1,10 (3H, m), 0,93 (3H, d), 0,84 (3H, s).

ES hmotová spektroskopie (+): m/z = 605

Příprava sloučeniny SY62

A. K roztoku (S)-3-(1-oxopropyl)-4-(fenylmethyl)-2-oxazolidinonu (922 mg, 3,95 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (40 ml) ochlazeném na –78 °C se přikape lithiumdiizopropylamid (2,4 ml, 4,5 mmol, Aldrich 2,0 M). Reakční směs se udržuje 1 hodinu při –78 °C za vzniku světle žlutého roztoku. t-Butylbromacetát (1,74 ml, 11,8 mmol) se potom najednou přidá k reakční směsi, která se potom míchá 15 minut při –78 °C, potom se ohřeje na 0 °C a nechá se míchat dalších 45 minut. Reakční směs se rozloží nasyceným vodným roztokem chloridu amonného a odstraní se tetrahydrofuran. Vodná vrstva se extrahuje dichlormethanem (3 x 50 ml) a spojené organické extrakty se promyjí solankou, suší se nad síranem sodným a odpaří se za získání hustého sirupu, který se nechá tuhnout v lednici za vzniku voskovité pevné látky. Po tritraci studeným hexanem se získá požadovaný produkt (735 mg, 2,11 mmol, 54 %) ve formě bílé pevné látky >90% čistota podle HPLC.

¹H NMR (deuteriochloroform): δ 7,40 – 7,15 (5H, m), 4,65 (1H, m), 4,25 – 4,0 (3H, m), 3,32 (1H, dd), 2,83 (1H, dd), 2,76 (1H, dd), 2,37 (1H, 5 dd), 1,41 (9H, s), 1,19 (3H, d).

5 B. K roztoku sloučeniny z kroku A (350 mg, 1,00 mmol v tetrahydrofuranu ochlazenému na 0 °C (15 ml) a vodě (5 ml) se přidá 30% peroxid vodíku (1,10 ml, 10,1 mmol), potom 2,0 M hydroxid lithný (1,0 ml, 2,0 mmol) a roztok se nechá 2 až 3 hodiny míchat, dokud se podle HPLC nedokončí reakce. Reakční směs se rozloží přebytkem siřičitanu sodného a pH se upraví, pokud je to nutné, pomocí nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného na ~10. Tetrahydrofuran se odpaří ve vakuu a vodná vrstva se zředí vodou (30 ml) a dvakrát se extrahuje dichlormethanem 10 (30 ml). Vodná vrstva se potom okyslí 1M kyselinou chlorovodíkovou na pH asi 2 a extrahuje se ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí solankou (30 ml, suší se nad síranem sodným a odpaří se za získání požadovaného produktu (153 mg, 0,81 mmol, 81 %) >95% čistota podle HPLC ve formě čirého sirupu, který stáním v lednici voskovatí.

15 ¹H NMR (deuteriochloroform): δ 2,88 (1H, m), 2,61 (1H, dd), 2,35 (1H, dd), 1,42 (9H, s), 1,22 (3H, d).

20 C. Podle postupu použitého pro přípravu sloučeniny SX44B, se sloučenina z kroku B (153 mg, 0,81 mmol) kondenzuje s hydrochloridem methylesteru 2,3-dimethoxy-β-fenylalaninu (253 mg, 0,85 mmol) za získání požadované sloučeniny (268 mg, 0,6 mmol, 78 %) v > 85% čistotě podle HPLC ve formě bílé pěny.

25 ¹H NMR (deuteriochloroform): δ 6,81 (3H, m), 6,72 (1H, široký d), 5,40 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,41 (3H, s), 2,96 – 2,15 (5H, m), 1,41 5 (9H, s), 1,14 (3H, d).

D. Podle postupu pro přípravu sloučeniny SX44C, se sloučenina z kroku C (268 mg, 0,6 mmol) zbaví chránicí skupiny za získání požadovaného produktu (210 mg, 0,59 mmol, 98 %) ve formě hustého světle žlutého sirupu.

30 ¹H NMR (deuteriochloroform): δ 6,97 (1H, široký d), 5,33 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,58 (3H, s), 2,95 – 2,40 (5H, m), 1,24 (3H, d).

35 E. Podle postupu pro přípravu sloučeniny SX44D se sloučenina z kroku D (210 mg, 0,60 mmol) kondenzuje se sloučeninou SX44A (168 mg, 0,70 mmol) za získání požadované sloučeniny (320 mg, 0,55 mmol, 92 %) ~72% čistota podle HPLC ve formě žlutohnědé pevné látky.

40 ¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): δ 9,92 (1H, s), 9,42 (1H, široký), 8,52 (1H, d), 8,15 (1H, široký), 7,92 (1H, d), 7,61 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,25 (2H, m), 7,10 – 6,85 (4H, m), 5,35 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,15 – 2,40 (5H, m), 2,35 (3H, s), 1,12 (3H, d).

45 F. Podle postupu pro hydrolyzu sloučeniny SX44D se ze sloučeniny z kroku E (300 mg, 0,52 mmol) získá surová sloučenina SY62 (108 mg) >90% čistota podle HPLC. Malé množství se čistí pomocí HPLC za získání sloučeniny SY62 (8 mg) o čistotě >99 % ve formě bílé pevné látky.

50 ¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): δ 9,95 (1H, s), 9,04 (1H, s), 8,46 (1H, d), 7,93 (2H, široký m), 7,59 (2H, d), 7,47 (2H, d), 7,24 (2H, m), 7,21 – 6,89 (4H, m), 5,22 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,8 (3H, s), 2,95 – 2,65 (5H, m), 2,34 (3H, s), 1,10 (3H, d).

ES hmotová spektroskopie (–): m/z–H = 561

Příprava sloučeniny SY60

A. K roztoku anhydridu kyseliny jantarové (200 mg, 2,0 mmol) v dichlormethanu (5 ml) se přidá sloučenina SX44A (482 mg, 2,0 mmol) a suspenze se míchá přes noc při teplotě místnosti. Pevná látka se odfiltruje a promyje se dichlormethanem za získání požadovaného produktu (630 mg, 1,8 mmol, 92 %) ve formě světle šedé pevné látky.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): δ 12,25 (1H, široký), 9,95 (1H, s), 9,05 (1H, s), 7,95 (2H, m), 7,60 (2H, d), 7,50 (2H, d), 7,25 (2H, m), 7,05 (1H, m), 2,33 (4H, m).

B. K roztoku sloučeniny z kroku A (192 mg, 0,56 mmol) v dimethylformamidu (4 ml) se přidá HBTU (265 mg, 0,70 mmol), potom Hunigova báze (0,25 ml) a methylester 2,3-dimethoxy- β -fenylalaninu (154 mg, 0,56 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti přes noc a produkt se sráží 60% vodným roztokem hydrogenuhlčitanu, promyje se vodou, 5% kyselinou citronovou, solankou a suší se za vakua za získání požadovaného produktu (100 mg, 0,18 mmol, 32 %) ve formě žlutohnědé pevné látky o čistotě >85 % podle HPLC.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): δ 9,93 (1H, s), 9,10 (1H, s), 8,47 (1H, d), 8,0 (1H, s), 7,95 (1H, d), 7,60 (2H, d), 7,46 (2H, d), 7,25 (2H, m), 7,05 (1H, m), 6,92 (2H, m), 5,26 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,84 (3H, s), 3,66 (3H, s), 2,85 (2H, m), 2,55 (2H, m), 2,36 (3H, s).

C. K roztoku sloučeniny z kroku B (100 mg, 0,18 mmol) v methanolu se přidá 2M roztok hydroxidu lithného (0,3 ml) a reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Methanol se odstraní a produkt se sráží 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové. Pevná látka se odfiltruje, promyje se vodou, směsí ether/methanol (9:1) a etherem. Po sušení ve vakuu se získá sloučenina SY60 (74 mg, 0,13 mmol, 72 %) ve formě světlé žlutohnědé pevné látky o čistotě >97 % podle HPLC.

^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid): δ 9,88 (1H, s), 9,05 (1H, s), 8,41 (1H, d), 8,47 (1H, s), 7,90 (1H, d), 7,54 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,20 (2H, m), 6,96 (2H, bm), 6,90 (2H, bm), 5,21 (1H, m), 3,81 (3H, s), 3,80 (3H, s), 2,71 (2H, m), 2,50 (2H, m), 2,30 (3H, s). ES hmotová spektroskopie (-): $m/z-1 = 547$

Příprava sloučeniny RX19

A. K esteru N-t-boc-L-leucin-N-hydroxysukcinimidu (3,28 g, 0,01 mmol) v dimethylformamidu (20 ml) se při teplotě místnosti po částech během 30 minut za míchání přidá tyramin (1,37 g, 0,01 mmol). Po 2 hodinách míchání se dimethylformamid odpaří za sníženého tlaku a zbytek se převede do 50 ml dichlormethanu. Organická vrstva se promyje 5% roztokem kyseliny citronové (2 x 15 ml), vodou (15 ml) a solankou (15 ml) a suší se nad síranem hořečnatým, filtruje se a odpaří se za získání požadované sloučeniny (3,32 g, 95 %) ve formě bílé pěny.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm): 7,96 (d, 1H, 8 Hz), 6,93 (d, 2H, 8 Hz), 6,73 (d, 2H, 8 Hz), 6,53 (široký s, 1H), 5,09 (d, 1H, 8 Hz), 4,02 (široký s, 1H), 3,47 – 3,31 (široký m, 2H), 2,64 (t, 2H, 7 Hz), 1,55 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 0,84 (d, 6H, 6 Hz), m/z 351.

B. Směs sloučeniny z kroku A (1 g, 2,85 mmol) a brom-methylacetát (0,45 g, 2,85 mmol) v acetonu (15 ml) se zahřívá k varu s pevným uhlíčitanem draselným 3,5 hodiny. Reakční směs se ochladí, filtruje a odpaří za získání požadovaného produktu (1,09 g, 91 %) ve formě žluté gumy.

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm): 7,08 (d, 2H, 8 Hz), 6,81 (d, 2H, 8 Hz), 6,14 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,78 – 3,40 (široký m, 2H), 2,71 (t, 2H, 7 Hz), 1,60 – 1,39 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,87 (d, 6H, 6 Hz); m/z 423.

C. Ke sloučenině z kroku B (353 mg, 0,836 mmol) v 1 ml studeného dichlormethanu se přidá kyselina trifluoroctová (3 ml) a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku za získání požadovaného produktu, který se použije bez čištění.

5 ^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,59 (široký s, 3H), 7,24 (m, 1H), 7,04 (d, 2H, 9 Hz), 6,77 (d, 2H, 9 Hz), 4,60 (s, 2H), 4,04 (m, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,52 – 3,43 (široký m, 2H), 2,75 – 2,70 (t, 2H, 6 Hz), 1,56 (m, 2H), 1,46 (m, 1H), 0,84 (d, 6H, 6 Hz); m/z 323.

10 D. Směs 2-MPUPA (225 mg, 0,79 mmol), HOBt (169 mg, 1,25 mmol), a EDC (192 mg, 1,00 mmol) se míchá v dimethylformamidu (5 ml) 1,5 hodiny při teplotě místnosti. V oddělené víalce se sloučenina z kroku C (0,836 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) ochladí a po kapkách se za míchání neutralizuje TEA (zelený lakmus). Oba roztoky se spojí a míchají se při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se filtruje a objem se za vakua sníží na polovinu, potom se přikape k energicky míchanému 5% roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Po 1 hodině
15 míchání se pevné složky odfiltrují, promyjí se vodou a suší se na vzduchu za získání požadované sloučeniny (140 mg, 35 %) ve formě běžové pevné látky.

20 ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,06 (s, 1H), 8,20 (d, 1H, 8 Hz), 8,07 (m, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (d, 1H, 8 Hz), 7,47 (d, 2H, 9 Hz), 7,27 – 7,19 (m, 6H), 7,03 (t, 1H, 7 Hz), 6,92 (d, 2H, 9 Hz), 4,84 (s, 2H), 4,34 – 4,31 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,48 (d, 1H, 6 Hz), 3,44 (s, 3H), 3,37 – 3,27 (m, 2H), 2,72 (t, 2H, 7 Hz), 2,33 (s, 3H), 1,58 – 1,46 (m, 3H), 0,91 (dd, 6H, 6 Hz, 13 Hz); m/z 589.

25 E. Roztok sloučeniny z kroku D (24 mg, 0,041 mmol) a 2N hydroxid lithný (62 μl , 0,122 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) se míchá 6 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se okyslí (červený lakmus) kyselinou trifluoroctovou a čistí se přímo pomocí preparativní HPLC za získání sloučeniny RX19 (10 mg, 43 %) ve formě bílé pevné látky.

30 ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,27 (s, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,16 (m, 1H), 7,92 (d, 1H, 7 Hz), 7,46 (d, 2H, 8 Hz), 7,19 – 7,03 (m, 12H), 6,88 (d, 2H, 8 Hz), 4,63 (s, 2H), 4,33 (m, 1H), 2,69 (t, 8 Hz), 2,34 (s, 3H), 1,51 – 1,33 (m, 3H), 0,96 – 0,88 (dd, 6H, 6 Hz, 12 Hz), m/z 5,73.

35 Příprava sloučeniny RX23

35 A. K míchajícímu se roztoku m-hydroxyanilinu (1,09 g, 0,01 mmol) a HOBt (2,0 g, 0,015 mmol) v dimethylformamidu (12 ml) se při 0 °C přidá EDC (2,7 g, 0,014 mmol). Směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se 1 hodinu. Potom se reakční směs ochladí na 0 °C a přidá se 2-MPUPA (2,84 g, 0,01 mmol). Do bazické reakce (zelený lakmus) se přikape triethylamin a směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Potom se filtruje, přikape se do 500 ml 5% hydrogenuhličitanu sodného, který se energicky míchá. Po 2 hodinách míchání se pevná látka odfiltruje přes fritu a promyje se vodou. Po sušení ve vakuu přes noc se získá požadovaný produkt (3,2 g, 85 %) ve formě bělavé pevné látky.

45 ^1H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, 8 Hz), 7,21 (d, 2H, 8 Hz), 7,20 – 6,90 (m, 7H), 6,42 (d, 1H, 7 Hz), 3,53 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); m/z 376.

50 B. K míchajícímu se roztoku sloučeniny z kroku A (200 mg, 0,53 mmol) a 4-bromethylbutyrátu (104 mg, 0,53 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) se přidá uhličitan draselný (120 mg, 1,45 mmol). Suspenze se míchá 6 hodin při 70 až 75 °C, filtruje se přes nálevku s fritou a přikape se do 50 ml energicky míchaného roztoku 5% kyseliny chlorovodíkové. Vodná suspenze se extrahuje 3 x 50 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojí a promyjí se solankou (25 ml), suší se nad síranem hořečnatým a odpaří se za získání požadované sloučeniny (150 mg, 57 %) ve formě žluté pevné látky.

55

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 8,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85 (d, 1H, 8 Hz), 7,40 (d, 2H, 7 Hz), 7,3 – 7,1 (m, 6H), 6,95 (t, 1H, 6 Hz), 6,6 (d, 1H, 6 Hz), 4,45 (t, 1H, 6 Hz), 4,02 (kv, 2H, 7 Hz), 3,91 (t, 2H, 7 Hz), 3,54 (s, 2H), 2,42 (t, 2H, 7 Hz), 2,25 (s, 3H), 1,94 (t, 2H, 7 Hz), 1,15 (t, 3H, 7 Hz); m/z 490.

5

C. K míchajícímu se roztoku sloučeniny z kroku B (150 mg, 0,31 mmol) v dimethylformamidu (1 ml) se při teplotě místnosti přidá 2N roztok hydroxidu lithného (385 µl, 0,77 mmol). Směs se míchá přes noc a potom se okyselí kyselinou trifluoroctovou (červený lakmus) a alikvotní díl se čistí pomocí preparativní HPLC za získání sloučeniny RX23.

10

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,01 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, 8 Hz), 7,39 (d, 1H, 8 Hz), 7,29 (s, 1H), 7,23 – 7,14 (m, 5H), 6,92 (t, 1H, 8 Hz), 6,6 (d, 1H, 8 Hz), 3,92 (t, 2H, 7 Hz), 3,54 (s, 2H), 2,35 (t, 2H, 7 Hz), 2,22 (s, 1H), 1,90 (m, 2H); m/z 460.

15 Příprava sloučeniny RX19

A. Sloučenina se připraví podle postupu pro přípravu sloučeniny RX23B za použití sloučeniny RX23A (119 mg, 0,317 mmol) a dimethylacetalu 3-brom-propionaldehydu (89 mg, 0,49 mmol) s 250 mg uhličitanu draselného. Pevná látka se odfiltruje a dimethylformamid se odpaří ve vysokém vakuu. Po rekrystalizaci z methanolu se získá požadovaný produkt (75 mg, 52 %) ve formě bílé pevné látky.

20

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 8,98 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, 8 Hz), 7,39 (d, 2H, 8 Hz), 7,32 (s, 1H), 7,32 – 7,12 (m, 6H), 6,93 (t, 1H, 6H), 6,6 (m, 1H), 4,53 (t, 6H), 3,92 (t, 2H, 7H), 3,54 (s, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,95 (q, 2H, 6 Hz, 6 Hz), m/z (M+Na)⁺ 500.

25

B. Sloučenina z kroku A (29 mg, 0,061 mmol) ve 2 ml směsi 50/50 tetrahydrofuran/voda s katalytickým množstvím p-toluensulfonové kyseliny se míchá 4 hodiny při 40 °C. Reakční směs se odpaří za vakua a použije se bez čištění: m/z 454. Surový zbytek se rozpustí vše 2 ml acetonu, ochladí se v ledové lázni na 0 °C a přidá se 44 µl Jonesova činidla. Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a míchá se přes noc. Přidá se izopropanol (2 ml) a směs se míchá dalších 30 minut, filtruje se a odpaří se za vysokého vakua. Po preparativní HPLC se získá sloučenina RX19 (15,5 mg, 57 %) ve formě žlutohnědé pevné látky.

35

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 9,01 (s, 1H), 7,9 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, 8 Hz), 7,40 (d, 2H, 8 Hz), 7,31 (s, 1H), 7,24 – 7,09 (m, 6H), 6,93 (t, 1H, 7 Hz), 6,59 (d, 1H, 8 Hz), 4,09 (t, 2H, 6 Hz), 3,54 (s, 2H), 2,66 (t, 2H, 6 Hz), 2,22 (s, 3); m/z 448.

40 Příprava sloučeniny BX41

A. K roztoku uhličitanu sodného (1,33 g, 12,51 mmol) ve vodě (35 ml) se po částech přidá 2-amino-4-fluorbenzoová kyselina (1,94 g, 12,51 mmol). Směs se míchá při teplotě místnosti dokud se nestane homogenní, potom se ochladí v ledové lázni. Ke studenému roztoku se postupně přidá fosgen (9,72 ml, 1,93M roztoku v toluenu, 18,76 mmol). Po dokončení přidávání se reakční směs rychle míchá při teplotě místnosti 2 hodiny. Pevná sraženina se odfiltruje ze sání, promyje se vodou (1 x 35 ml, 1 x 20 ml), propláchne se n-hexanem a suší se na filtru. Získá se 2,023 g (89 %) požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky: teplota tání 228 až 229 °C; TLC (1:1 dichlormethan/diethylether) R_f = 0,74;

50

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,97 – 7,93 (m, 1H), 6,84 – 6,79 (m, 2H).

B. Pod proudem suchého dusíku se hydrid sodný (0,459 g, 60% disperze, 11,48 mmol) promyje n-hexanem (2 x 10 ml), suspenduje se v bezvodém dimethylformamidu (55 ml) a ochladí se v ledové lázni. Studená suspenze se přikape k roztoku produktu z části A (1,98 g, 10,93 mmol)

55

v bezvodém dimethylformamidu (55 ml). Po dokončení přidávání se směs míchá 45 minut při 0 °C. K tomuto téměř bezbarvému roztoku se přidá methyljodid (0,71 ml, 11,48 mmol). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti dokud se podle TLC nedokončí reakce. Dimethylformamid se odpaří za vysokého vakua na rotační odparce. Sirupovitý zbytek se rozpustí ve směsi ethylacetát/voda, oddělí se a organická vrstva se promyje vodou (1x), solankou (1x) a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci a odpaření se získá 2,04 g (96 %) požadovaného produktu ve formě světle žluté pevné látky: TLC (100 % dichlormethan) $R_f = 0,18$;

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 8,10 – 8,04 (m, 1H), 6,95 – 6,89 (m, 1H), 6,84 – 6,77 (m, 1H), 3,46 (s, 3H).

C. Směs produktu z části B (2,04 g, 10,45 mmol) a glycinu (0,79 g, 10,45 mmol) v ledové kyselině octové (22 ml) se pod dusíkem zahřívá k varu. Po 18 hodinách je podle TLC analýzy reakce dokončena a ochladí se na teplotu místnosti. Většina kyseliny octové se odpaří na rotační odparce za vysokého vakua. Sirupovitý zbytek se trituruje diethyletherem (20 ml) a 2 hodiny se při teplotě místnosti rychle míchá. Pevná sraženina se odfiltruje za sání, promyje se etherem a suší se na filtru. Získá se 1,806 g (83 %) požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky: hmotová spektroskopie (ESP+) 208,9; TLC (100 % ethylacetát) $R_f = 0,30$;

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 7,84 (široký t, 1H), 7,89 – 7,74 (m, 1H), 6,92 – 6,86 (m, 1H), 6,83 – 6,79 (m, 1H), 3,65 (m, 2H), 3,24 (s, 3H).

D. Stejným způsobem, jako je popsáno pro přípravu sloučeniny BX47, část B, se produkt z části C výše (0,50 g, 2,402 mmol), ethylakrylát (0,39 ml, 3,60 mmol), bezvodý fluorid cesný (0,401 g, 2,642 mmol) a tetraethylorthosilikát (0,54 ml, 2,40 mmol) reagují v tetrahydrofuranu (8 ml) 18 hodin pod dusíkem při teplotě místnosti. Surový produkt se čistí pomocí velmi rychlé kolonové chromatografie (100% dichlormethan až 10 % diethylether/dichlormethan) za získání 0,51 g (69 %) čistého produktu ve formě bílé pevné látky: hmotová spektroskopie (ESP+) 309,2; TLC (10 % diethylether/dichlormethan) $R_f = 0,30$;

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 7,83 – 7,78 (m, 1H), 6,97 – 6,90 (m, 1H), 6,86 – 6,82 (m, 1H), 4,08 (kv, 2H, $J = 7,15$ Hz), 3,98 (B of AB, 1H, $J = 14,91$ Hz), 3,87 – 3,80 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 2,74 – 2,54 (m, 2H), 1,19 (t, 3H, $J = 7,20$ Hz).

E. Stejným způsobem, jako je popsáno pro přípravu sloučeniny BX47, část C, se produkt z části D výše (0,51 g, 1,68 mmol) reaguje s dýmavou kyselinou dusičnou (3 ml) 18 hodin. Získá se 0,49 g (83 %) surového požadovaného produktu ve formě pěny: hmotová spektroskopie (ESP+) 354,0; TLC (100 % diethylether) $R_f = 0,25$;

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 8,61 (d, 1H, $J = 8,34$ Hz), 7,07 (d, 1H, $J = 11,83$ Hz), 4,11 (kv, 2H, $J = 7,11$ Hz), 4,02 (s, 2H), 3,88 (t, 2H, $J = 6,63$ Hz), 3,38 (s, 3H), 2,80 – 2,57 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,21$ Hz).

F. Stejným způsobem, jako je popsáno pro přípravu sloučeniny BX47, část D, se produkt z části E výše (0,35 g, 0,991 mmol), prášek železa (0,166 g, 2,97 mmol) a ledová kyselina octová (0,11 ml, 1,98 mmol) zahřívají k varu ve směsi 2:1 diethylether/voda (10 ml) 3 hodiny v dusíkové atmosféře. Získá se 0,302 g (94 %) surového požadovaného produktu ve formě oleje: hmotová spektroskopie (ESP+) 324,0; TLC (100 % ethylacetát) $R_f = 0,53$;

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 7,32 (d, 1H, $J = 9,41$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 11,8$ Hz), 4,51 (široký s, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 3H), 3,89 – 3,79 (m, 3H), 3,29 (s, 3H), 2,78 – 2,60 (m, 2H), 1,26 – 1,20 (m, 3H).

G. Produkt z části F (0,30 g, 0,93 mmol), 4-nitrofenyloctová kyselina (0,169 g, 0,93 mmol) a EDC (0,269 g, 1,40 mmol) se rozpustí v bezvodém dimethylformamidu a míchá se pod dusí-

kem při teplotě místnosti. Po 18 hodinách se reakční směs podle TLC analýzy dokončí a dimethylformamid se odpaří na rotační odparce za vysokého vakua. Zbytek se rozpustí ve směsi ethylacetát/voda, oddělí se a organická vrstva se promyje vodou (1x) a 5% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (1x). Spojené vodné vrstvy se extrahují ethylacetátem (2x). Spojené organické vrstvy se promyjí solankou (1x) a suší se nad síranem hořečnatým. Roztok se filtruje, odpaří a čistí se pomocí kolonové chromatografie (100 % chloroform až 40 % tetrahydrofuran/chloroform) za získání 0,279 g (61 %) čistého požadovaného produktu ve formě pěny: hmotová spektroskopie 486,6; TLC (1:1 tetrahydrofuran/chloroform) $R_f = 0,53$;

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 8,54 (d, 2H, $J = 8,64$ Hz), 8,22 (dd, 1H, $J = 1,90, 6,82$ Hz), 7,52 (d, 2H, $J = 8,68$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 11,79$ Hz), 4,12 (kv, 2H, $J = 7,13$ Hz), 4,01 (A z AB, 1H, $J = 14,98$ Hz), 3,87 (s, 2H), 3,92 – 3,77 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,79 – 2,57 (m, 2H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,13$ Hz).

H. Stejným způsobem, jako je uvedeno v části F výše, se produkt z části G (0,28 g, 0,574 mmol), železný prášek (0,096 g, 1,722 mmol) a ledová kyselina octová (66 μ L) zahřívají k varu ve směsi 2:1 ethanol/voda (6 ml) pod dusíkovou atmosférou 2 hodiny. Získá se 0,208 g (78 %) surového požadovaného produktu ve formě pěny: hmotová spektroskopie (ESP+) 457,3; TLC (1:1 tetrahydrofuran/chloroform) $R_f = 0,38$;

¹H NMR (deuterochloroform, 300 MHz, ppm) 8,54 (d, 1H, $J = 8,64$ Hz), 7,53 (široký s, 1H), 7,07 (d, 2H, $J = 8,24$ Hz), 6,84 (d, 1H, $J = 11,70$ Hz), 6,73 (d, 2H, $J = 8,06$ Hz), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,99 (A z AB, 1H, $J = 14,92$ Hz), 3,88 – 3,72 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,78 – 2,58 (m, 2H), 1,25 – 1,20 (m, 3H).

I. Roztok produktu z části H (0,21 g, 0,456 mmol) a o-tolylizokyanát (0,11 ml, 0,89 mmol) v ethylacetátu (4,5 ml) se zahřívá k varu 2 hodiny v dusíkové atmosféře dokud se podle TLC analýza reakce nedokončí. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti. Sražená pevná látka se odfiltruje za sání, promyje se ethylacetátem a suší se na filtru za získání 0,159 g (59 %) čistého produktu ve formě bílé pevné látky: hmotová spektroskopie (ESP+) 590,2; TLC (1:1 tetrahydrofuran/chloroform) $R_f = 0,50$;

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 10,07 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, $J = 8,77$ Hz), 7,89 (s, 1H), 7,83 (d, 1H, $J = 7,96$ Hz), 7,427,38 (m, 3H), 7,23 (d, 2H, $J = 8,46$ Hz), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, $J = 7,33$ Hz), 4,08 – 3,98 (m, 3H), 3,84 – 3,76 (m, 2H), 3,70 – 3,60 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,60 – 2,54 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,14 t, (3H, $J = 7,11$ Hz).

J. K slabě vroucí suspenzi produktu z části I (0,100 g, 0,170 mmol) v bezvodém tetrahydrofuranu (17 ml) se v dusíkové atmosféře přidá trimethylsilanolát sodný (0,68 ml 1,0M roztoku v dichlormethanu, 0,678 mmol). Odstraní se zahřívání a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Sraženina se odfiltruje za sání, promyje se tetrahydrofuranem a suší se na filtru. Surový produkt se rozpustí v ledové kyselině octové (1 ml), reaguje se s etherem (1 ml) a rychle se míchá přes noc. Pevná látka se odfiltruje, promyje se směsí 1:1 diethylether/kyselina octová a suší se na filtru. Získá se 0,059 g (62 %) sloučeniny BX41 ve formě bílé pevné látky: hmotová spektroskopie (ESP+) 584,0 (M + Na);

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) 10,07 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,22 (d, 1H, $J = 8,71$ Hz), 7,93 (s, 1H), 7,82 (d, 1H, $J = 7,91$ Hz), 7,42 – 7,38 (m, 3H), 7,24 (d, 2H, $J = 8,36$ Hz), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,92 (t, 1H, $J = 7,32$ Hz), 4,05 (A z AB, 1H, $J = 15,1$ Hz), 3,83 (B z AB, 1H, $J = 15,1$ Hz), 3,72 – 3,66 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,50 – 2,46 (m, 2H), 2,23 (s, 3H).

Příprava sloučeniny BX67

5 A. Způsobem popsaným pro přípravu sloučeniny BX41, část D, se 1-methyl-1,4-benzodiazepin-2,5-dion (5,00 g, 26,29 mmol), bezvodý fluorid cesný (4,393 g, 28,92 mmol), ethylkrotonát (4,90 ml, 39,44 ml) a tetraethylorthosilikát (5,86 ml, 26,29 mmol) reagují v bezvodém tetrahydrofuranu (88 ml) 72 hodin při teplotě místnosti pod dusíkem. Surový produkt se čistí pomocí velmi rychlé chromatografie (100 % dichlormethan až 25 % diethylether/dichlormethan) za získání 4,04 g (50 %) čistého požadovaného produktu ve formě bílé pevné látky: hmotová
10 spektroskopie (ESP+) 305,4; teplota tání 84 až 86 °C; TLC (1:1 diethylether/dichlormethan) $R_f = 0,51$;

$^1\text{H NMR}$ (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm, rotamery) 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,17 – 7,14 (m, 1H), 5,31 – 5,22 a 5,19 – 5,08 (m, 1H), 4,1310 4,03
15 (m, 2H), 3,86 – 3,73 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,85 – 2,77 a 2,59 – 2,45 (m, 2H), 1,33 a 1,28 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,24 – 1,16 (m, 3H).

B. Způsobem popsaným pro přípravu sloučeniny BX47, část E, se produkt z části A výše (4,04 g, 13,27 mmol) reaguje 2 hodiny s dýmavou kyselinou dusičnou (26 ml). Surový produkt se
20 při –20 °C trituruje diethyletherem (45 ml), pevná hmota se rozruší pomocí špachtle. Suspenze se potom rychle míchá 18 hodin při teplotě místnosti. Pevná látka se odfiltruje za sání a suší se na filtru. Získá se 4,061 g (88 %) čistého produktu ve formě nažloutlého prášku: hmotová spektroskopie (ESP+) 350,3; teplota tání 104 až 106 °C; TLC (100 % ethylacetát) $R_f = 0,76$;

$^1\text{H NMR}$ (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm, rotamery) 8,75 – 8,70 (m, 1H), 8,34 – 8,29 (m, 1H), 7,33 – 7,30 (m, 1H), 5,24 – 5,06 (m, 1H), 4,154,03 (m, 2H), 3,94 – 3,78 (m, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,85 – 2,76 a 2,63 – 2,47 (m, 2H), 1,35 a 1,30 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz), 1,27 – 1,17 (m, 3H).

C. Suspenze produktu z části B (4,06 g, 11,62 mmol), železný prášek (1,95 g, 34,87 mmol) a ledová kyselina octová (1,33 ml, 23,24 mmol) ve směsi 2:1 ethanol/voda (120, ml) se zahřívá
30 pod dusíkem 3 hodiny k varu. Po dokončení reakce se směs ochladí na teplotu místnosti, zředí se vodou (40 ml) a filtruje se přes křemelinu. Reakční baňka a filtrační koláč se promyjí ethylacetátem (4 x 100 ml). V dělicí nálevce se spojené filtráty promyjí 5% roztokem hydrogenuhličitanu sodného (2 x 100 ml). Spojené vodné vrstvy se extrahují ethylacetátem (1 x 100 ml) a spojené
35 organické vrstvy se promyjí solankou (1 x 100 ml) a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci a odpaření se získá surový produkt ve formě pěny. Čistí se pomocí trituratione etherem, nejprve při –20 °C, potom 2 hodiny za varu. Po ochlazení na teplotu místnosti se pevná látka oddělí filtrací za sání, promyje se diethyletherem a suší se na filtru. Získá se 3,09 g (83 %) čistého produktu broskvové barvy: hmotová spektroskopie (ESP+) 320,0; teplota tání 116 až 118 °C; TLC (100 %
40 ethylacetát) $R_f = 0,35$;

$^1\text{H NMR}$ (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm, rotamery) 7,15 – 7,08 (m, 1H), 6,96 – 6,93 (m, 1H), 6,84 – 6,79 (m, 1H), 5,27 – 5,05 (m, 1H), 4,27 (široký s, 2H), 4,11 – 4,01 (m, 2H), 3,84 – 3,62 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,81 – 2,73 a 2,56 – 2,42 (m, 2H), 1,30 – 1,24 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz),
45 1,22 – 1,14 (m, 3H).

D. Způsobem popsaným pro přípravu sloučeniny BX41, část G, se produkt z části C (3,09 g, 9,66 mmol) kondenzuje s 4-nitrofenyloctovou kyselinou (2,10 g, 11,59 mmol) v přítomnosti EDC (2,78 g, 14,49 mmol) v bezvodém dimethylformamidu (50 ml) 18 hodin pod dusíkem při
50 teplotě místnosti. Surový produkt se čistí pomocí trituratione diethyletherem při teplotě místnosti. Pevná látka se odfiltruje za sání, promyje se diethyletherem (100 ml) a suší se na filtru. Získá se 4,30 g (92 %) požadovaného produktu ve formě nažloutlého prášku: hmotová spektroskopie (ESP+) 483,3; teplota tání 118 až 120 °C; TLC (100 % ethylacetát) $R_f = 0,45$;

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm, rotamery) 8,77 a 8,32 (s, 1H), 8,25 (dd, 1H, J = 2,54, 8,99 Hz), 8,19 a 8,17 (d, 2H, J = 8,67 a 8,64 Hz, v tomto pořadí), 7,69 a 7,59 (d, 1H, J = 2,60 a 2,56 Hz, v tomto pořadí), 7,50 a 7,49 (d, 2H, J = 8,73 a 8,68 Hz, v tomto pořadí), 7,15 (d, 1H, J = 8,98 Hz), 5,28 – 5,13 (m, 1H), 4,09 a 3,98 (kv, 2H, J = 7,12 a 7,13 Hz, v tomto pořadí), 3,873,73 (m, 4H), 3,35 a 3,32 (s, 3H), 2,84 – 2,75 a 2,54 – 2,47 (m, 2H), 1,32 a 1,25 (d, 3H, 6,93 a 6,86 Hz, v tomto pořadí), 1,21 a 1,15 (t, 3H, J = 7,23 a 7,12 Hz, v tomto pořadí).

E. Způsobem popsaným v části C výše, se produkt z části D (4,30 g, 8,91 mmol) redukuje železným práškem (1,49 g, 26,74 mmol) a kyselinou octovou (1,02 ml, 17,82 mmol) za varu ve směsi 2:1 ethanol/voda (90 ml). Po vodném zpracování se získá 3,98 g (99 %) surového produktu jako křehké pěny: hmotová spektroskopie (ESP+) 453,5; TLC (100 % ethylacetát) $R_f = 0,30$;

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm, rotamery) 8,09 (m, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,10 – 7,02 (m, 3H), 6,73 – 6,69 (m, 2H), 5,21 – 5,08 (m, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,31 a 3,30 (s, 3H), 2,82 – 2,74 a 2,53 – 2,46 (m, 20 2H), 1,34 – 1,15 (m, 6H).

F. Způsobem popsaným pro přípravu sloučeniny BX41, část I, se produkt z části E (3,98 g, 8,8 mmol) zahřívá 3 hodiny k varu v ethylacetátu (90 ml) s o-tolylizokyanátem (2,18 ml, 17,6 mmol). Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a odpaří se zhruba na jednu třetinu původního objemu. Pevná sraženina se odfiltruje za sání, promyje se ethylacetátem (1 x 25 ml) a suší se na filtru. Získá se 3,77 g (73 %) požadovaného produktu jako bílého prášku: hmotová spektroskopie (ESP+) 586,4; teplota tání 164 až 166 °C; TLC (1:1 tetrahydrofuran/chloroform) $R_f = 0,45$;

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm, rotamery) 9,02 a 8,90 (široký s, 1H), 7,96 a 7,92 (široký s, 1H), 7,88 – 7,84 (m, 1H), 7,68 – 7,63 (m, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 1H), 7,31 (široký s, 1H), 7,03 – 6,85 (m, 8H), 5,22 – 5,10 (m, 1H), 4,06 – 3,92 (m, 2H), 3,75 – 3,65 (m, 2H), 3,40 (s, 2H), 3,26 a 3,23 (s, 3H), 2,79 – 2,70 a 2,51 – 2,44 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,30 a 1,22 (d, 3H, J = 6,9 Hz), 1,17 – 1,11 (m, 3H).

G. K zamlženému roztoku produktu z části F (1,00 g, 1,71 mmol) v dichlormethanu (7 ml) se postupně při teplotě místnosti přidá trimethylsilanolát sodný (10,25 ml 1,0M roztoku v dichlormethanu, 10,25 mmol). Po míchání přes noc při teplotě místnosti se reakční směs odpaří do sucha a pevný zbytek se pomocí 1N kyseliny chlorovodíkové okyselí na pH 2–3. Viskózní směs se zředí vodou (50 ml) a extrahuje se 20% směsí diethyletheru v tetrahydrofuranu (1 x 100 ml). Organický extrakt se promyje vodou (1 x 25 ml) a solankou (2 x 25 ml) a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci a odpaření se získá 0,93 g surového produktu, který se rekrystalizuje z acetonitrilu za získání 0,657 g (69 %) sloučeniny BX67 jako běžového prášku: hmotová spektroskopie (ESP+) 558,2; teplota tání 237 až 239 °C; TLC (3:1 tetrahydrofuran/chloroform) $R_f = 0,37$;

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm, rotamery) 10,46 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 7,95 – 7,93 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,40 (d, 2H, J = 8,56 Hz), 7,33 (dd, 1H, J = 1,82, 8,93 Hz), 7,23 (d, 2H, J = 8,50 Hz), 7,17 – 7,07 (m, 2H), 6,95 – 6,90 (m, 1H), 5,03 – 4,90 (m, 1H), 3,84 – 3,71 (ABkv, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,24 a 3,22 (s, 3H), 2,56 – 2,40 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,17 a 1,14 (d, 3H, J = 7,0 a 6,80 Hz, v tomto pořadí).

Příprava sloučeniny MX3

A. K roztoku Z-Asp(OtBu) (1,00 g, 3,09 mmol) v bezvodém DME (8 ml) se při –20 °C pod dusíkem přidá N-methylmorfolin (0,34 ml, 3,09 mmol) a izobutylchlorformiát (0,40 ml, 3,09 mmol). Po 5 minutách se reakční směs filtruje přes skelnou vatu, a tak se odstraní pevné zbytky. K filtrátu se při 0 °C přidá etherický roztok diazomethanu (asi 4,64 mmol). Po 30 minutách se přebytek diazomethanu odstraní probubláváním proudem dusíku 10 minut. Reakční směs se odpaří do sucha a zbytek se rozpustí při teplotě místnosti v methanolu (16 ml) ke kterému se

přidal roztok benzoátu stříbrného (0,14 g, 0,62 mmol) v triethylaminu (1,55 ml). Po 30 minutách míchání se reakční směs odpaří do sucha, zbytek se rozpustí v ethylacetátu a tento roztok se přefiltruje přes lůžko ze silikagelu. Filtrát se promyje 5% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (3x), vodou (1x), 5% kyselinou citronovou (3x) a solankou (2x) a suší se nad síranem hořečnatým. Po filtraci a odpaření se získá surový produkt ve formě oleje (0,70 g, 64 %): hmotová spektroskopie (FAB) 348; TLC (20 % ethylacetát/hexan) $R_f = 0,30$;

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,35 – 7,27 (m, 5H), 5,72 a 5,58 (široký d, 1H, 8,9 Hz), 5,10 a 5,06 (s, 2H), 4,60 – 4,51 a 4,36 – 4,29 (m, 1), 3,73 a 3,64 (s, 3H), 2,75 – 2,47 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

B. Roztok výše uvedeného produktu (0,70 g, 1,99 mmol) v methanolu (3 ml) se při teplotě místnosti reaguje s 1N roztokem hydroxidu sodného (3 ml). Po 1 hodině míchání je reakce podle TLC analýzy dokončena. Zbytek se zředí vodou a extrahuje etherem (3x). Tyto extrakty se vylíjí. Vodná vrstva se okyslí (pH 4) přidáním 1M roztoku hydrogensíranu sodného a extrahuje se ethylacetátem (3x). Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí vodou (1x), a solankou (1x) a suší se nad síranem hořečnatým. Produkt se získá ve formě oleje (0,52 g, 77 %): hmotová spektroskopie (FAB) 338 (M+H), 360 (M+Na); TLC (1:1 ethylacetát/chloroform) $R_f = 0,13$;

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, ppm) 7,33 – 7,28 (m, 5H), 5,77 a 5,63 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 5,11 a 5,07 (s, 2H), 4,63 – 4,58 a 4,37 – 4,30 (m, 1H), 2,78 – 2,50 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

C. Směs DCC (1,85 g, 8,95 mmol) a HOBt (1,37 g, 8,95 mmol) v ethylacetátu (55 ml) se míchá při teplotě místnosti 20 minut dokud se nestane homogenní. Přidá se produkt z části B (3,02 g, 8,95 mmol), 4-methoxybenzylamin (1,17 ml, 8,95 mmol) a N-methylmorpholin (1,97 ml, 17,9 mmol). Směs se míchá přes noc, filtruje se a filtrační koláč se promyje studeným ethylacetátem (50 ml). Filtrát se promyje vodou (2x), 5% kyselinou citronovou (1x), 5% hydrogenuhlčitanem sodným (1x) a solankou (1x) a suší se nad síranem hořečnatým. Po velmi rychlé chromatografii na silikagelu za eluce 100% chloroformem a potom 10 % ethylacetátu v chloroformu se získá produkt ve formě bílé pevné látky (3,41 g, 83 %): teplota tání = 100 až 102 °C; hmotová spektroskopie (FAB) 457; TLC (9:1 chloroform/methanol) $R_f = 0,71$;

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,33 – 7,27 (m, 5H), 7,16 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,06 (široký s, 1H), 5,89 (široký d, 1H), 5,04 (s, 2H), 4,31 (d, 2H, $J = 5,6$ Hz), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 2,68 – 2,44 (m, 4H), 1,39 (s, 9H).

D. Suspenze tohoto produktu (0,50 g, 1,1 mmol) a 10% palladia na uhlí Degusa typu E101 NE/W (0,117 g) v methanolu (20 ml) se hydrogenuje při tlaku vodíku 0,17 MPa 18 hodin. Reakční směs se filtruje přes křemelinu a promyje se methanolem. Filtrát se odpaří do sucha. Produkt se získá ve formě bezbarvého oleje (0,36 g, 100 %): hmotová spektroskopie (FAB) 323; TLC (9:1 chloroform/methanol) $R_f = 0,30$;

^1H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,58 (široký s, 1H), 7,15 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 6,79 (d, 2H, $J = 8,6$ Hz), 4,30 (d, 2H, $J = 6,50$ Hz), 3,74 (s, 3H), 3,54 (m, 1H), 3,15 (široký s, 2H), 2,46 – 2,29 (m, 4H), 1,40 (s, 9H).

E. Produkt z části D (0,36 g, 1,1 mmol) a Eschenmoserova sůl (0,204 g, 1,1 mmol) se zahřívá k varu v acetonitrilu (10 ml) 42 hodin v inertní atmosféře. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a odpaří se do sucha. Zbytek se zředí 5% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného a extrahuje se ethylacetátem (3x). Spojené organické extrakty se promyjí 5% roztokem hydrogenuhlčitanu sodného (1x), vodou (1x) a solankou (1x) a suší se nad síranem hořečnatým. Po velmi rychlé chromatografii za eluce gradientem směsi chloroform/ethylacetát se získá produkt ve formě oleje (0,19 g, 51 %): hmotová spektroskopie (FAB) 335; TLC (1:1 ethylacetát/chloroform) $R_f = 0,22$;

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,16 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,81 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 4,64 (A z AB, 1H, J = 14,6 Hz), 4,27 (B z AB, 1H, J = 14,6 Hz), 4,10 (ABkv, 2H, J = 11,7 Hz), 3,75 (s, 3H), 3,28 (m, 1H), 2,50 (dd, 1H, J = 4,4, 17,2 Hz), 2,37 (AB z ABX, 2H, J = 15,8 Hz), 2,24 (dd, 1H, J = 11,2, 17,2 Hz), 1,99 (široký s, 1H), 1,40 (s, 9H).

5

F. Směs o-tolylureidofenyloctové kyseliny (3,53 g, 12,4 mmol), H-Leu-OtBu-HCl (2,78 g, 12,4 mmol), TBTU (3,98 g, 12,4 mmol), a diizopropylethylaminu (4,32 ml, 24,8 mmol) v dimethylformamidu (25 ml) se míchá přes noc při teplotě místnosti. Produkt se sráží přidáním vody (10 ml). Pevná látka se odfiltruje na střední fritě, promyje se směsí 2:1 dimethylformamid/voda (35 ml), vodou (25 ml) a diethyletherem (2 x 25 ml) a suší se na filtru (4,18 g, 74 %). Tento produkt se suspenduje v dichlormethanu (16 ml) a reaguje se s kyselinou trifluoroctovou (16 ml) a míchá se 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří za získání sirupu, který se odpaří z dichlormethanu (2 x 20 ml). Zbytek se trituruje diethyletherem (100 ml) 2 hodiny při teplotě místnosti. Pevná látka se odfiltruje na střední fritě, promyje se diethyletherem (50 ml) a suší se na filtru (3,40 g, 93 %): hmotová spektroskopie (FAB) 398.

15

H. Produkt z kroku G (0,66 g, 1,96 mmol), produkt z části F (0,78 g, 1,96 mmol) a EDC (0,410 g, 2,14 mmol) se míchají v NMP (4 ml) 48 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se nalije do ethylacetátu (60 ml), promyje se vodou (8 x 6 ml), solankou (1x), a suší se nad síranem hořečnatým. Požadovaný diastereoizomer se izoluje čistý (0,34 g, 24 %) po opakované velmi rychlé chromatografii za použití směsi 1:1 ethylacetát/dichlormethan: hmotová spektroskopie (ESP+) 714,3; TLC (100 % ethylacetát) R_f = 0,53;

20

¹H NMR (deuteriochloroform, 300 MHz, ppm) 7,53 – 7,43 (m, 2H), 7,20 – 7,00 (m, 9H), 6,806,73 (m, 2H), 6,45 – 6,33 (m, 1H), 5,31 – 4,58 (m, 4H), 4,21 – 4,00 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,41 (s, 2H), 2,74 – 2,35 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,36 (s, 9H), 1,56 – 1,05 (m, 3H), 0,88, 0,82, 0,68, 0,63 (4d, 6H celkem, J = 6,17, 6,32, 6,46, 6,37 Hz, v tomto pořadí).

25

G. Tento produkt (0,34 g, 0,476 mmol) se míchá v kyselině trifluoroctové (3 ml) 3 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří do sucha a zbytek se odpaří z dichlormethanu (3 x 3 ml). Surový produkt se při teplotě místnosti trituruje diethyletherem, odfiltruje se a suší se na filtru. Produkt MX3 se získá ve formě světle žluté pevné látky (0,263 g, 84 %): hmotová spektroskopie (ESP+) 680,2 (M+Na);

30

¹H NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, 300 MHz, ppm) odpovídá struktuře a potvrzuje, že se jedná o rotamery.

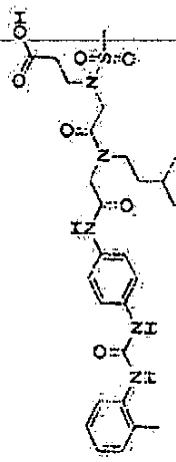
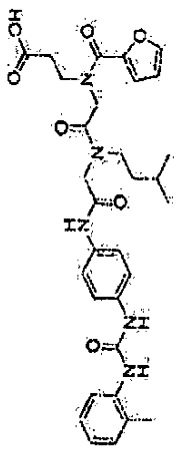
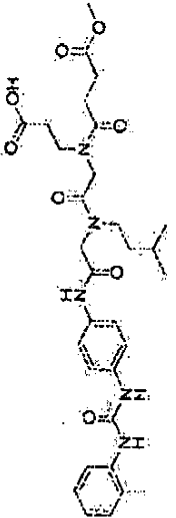
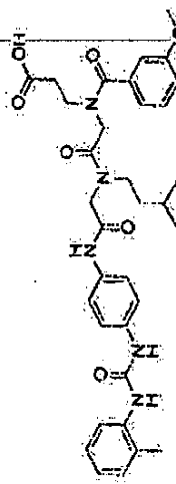
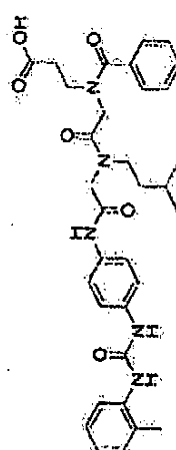
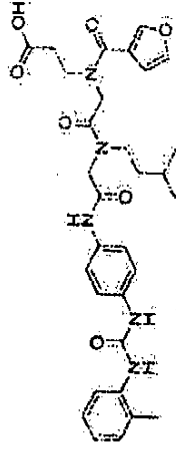
35

Odborníkům v této oblasti bude zřejmé, že mohou být provedeny různé úpravy způsobů a prostředků podle vynálezu bez toho, aby došlo k odchýlení se nebo omezení rozsahu podle předkládaného vynálezu. Předkládaný vynález tedy zahrnuje modifikace a variace podle vynálezu pod podmínkou, že odpovídají rozsahu připojených nároků a jejich ekvivalentů.

40

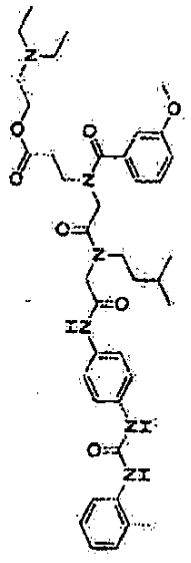
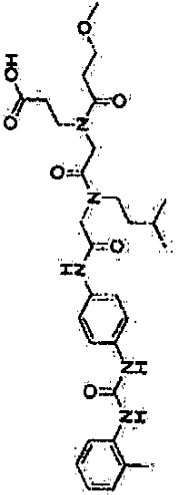
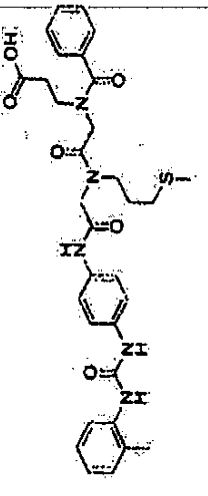
Tabulka 2

(Name = označení, Act = aktivita)

 Name: AY46 Act: 0.0225	 Name: AY47 Act: 0.0195	 Name: AY48 Act: 0.017
 Name: AY49 Act: 0.015	 Name: AY50 Act: 0.0125	 Name: AY51 Act: 0.012

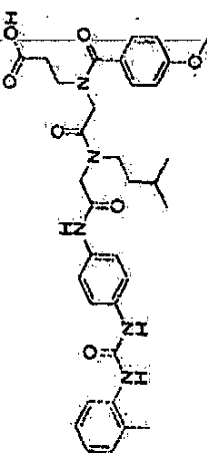
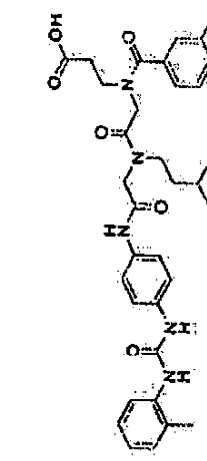
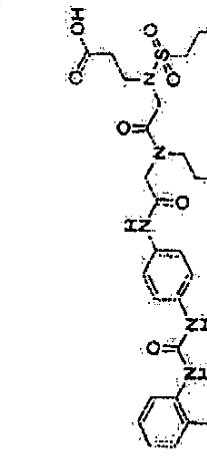
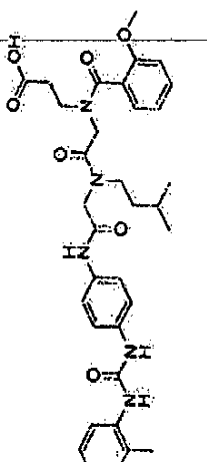
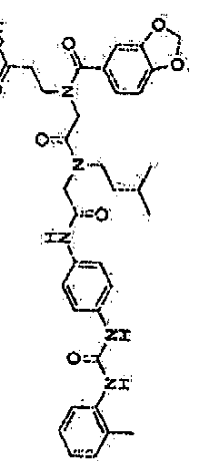
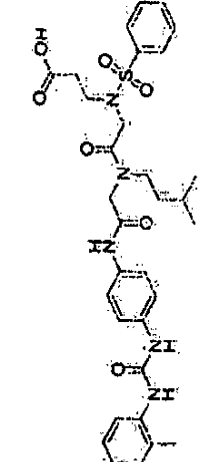
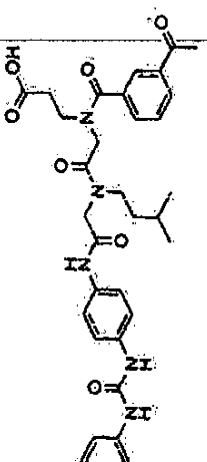
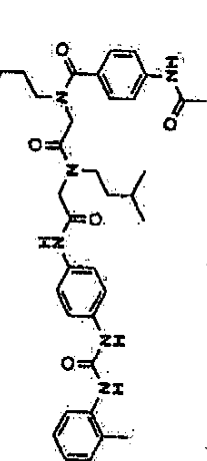
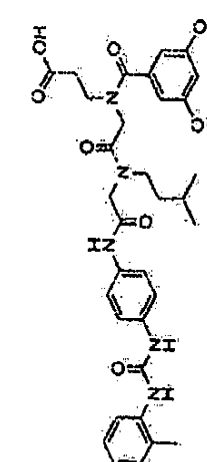
Tabulka 3

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

	Act: prodrug	Name: AY45
	Act: 0.0375	Name: AY44
	Act: 0.05	Name: AY43

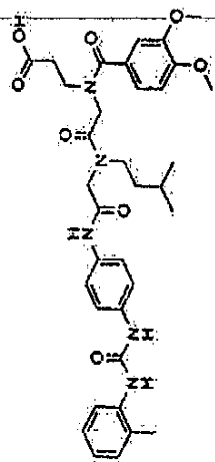
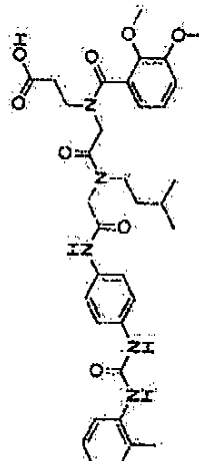
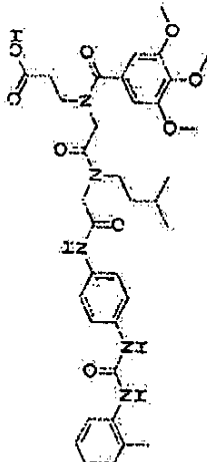
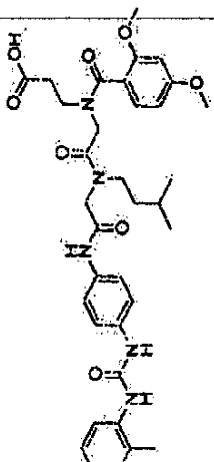
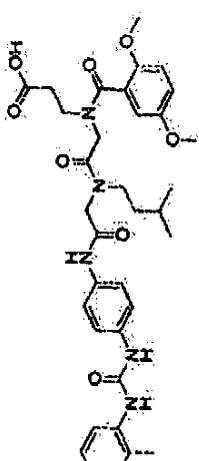
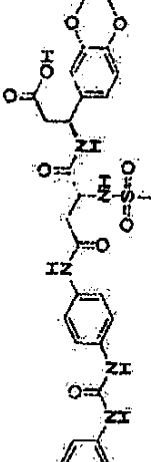
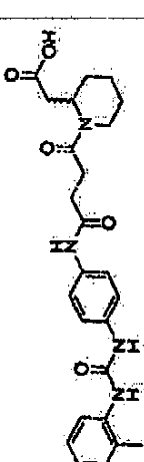
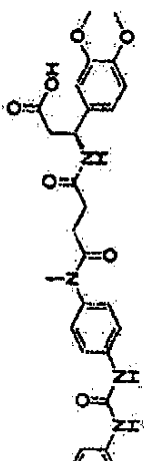
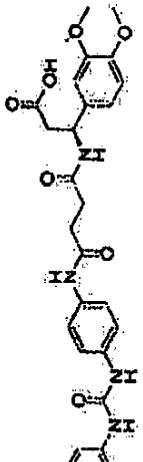
Tabulka 3 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: AY52	 Name: AY53	 Name: AY54
Act: 0.01333	Act: 0.011	Act: 0.011
 Name: AY55	 Name: AY56	 Name: AY57
Act: 0.01	Act: 0.0095	Act: 0.009
 Name: AY58	 Name: AY59	 Name: AY60
Act: 0.008666	Act: 0.007	Act: 0.006333

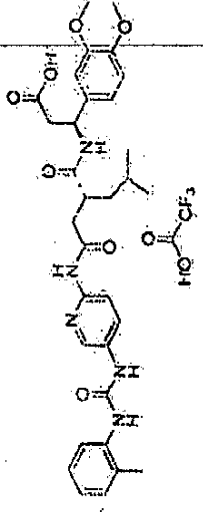
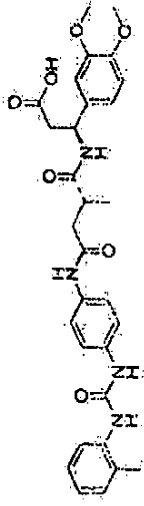
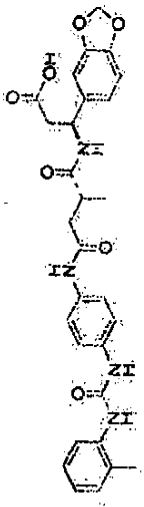
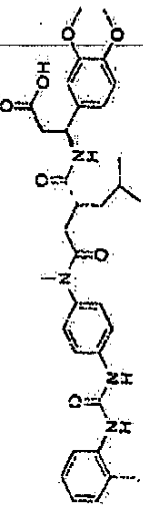
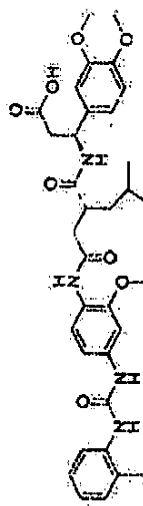
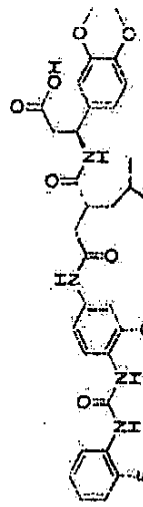
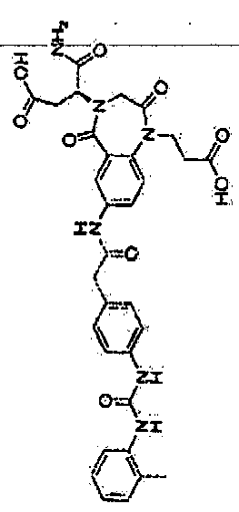
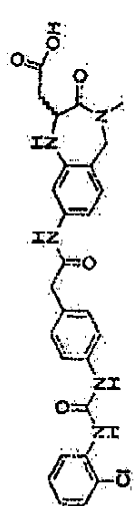
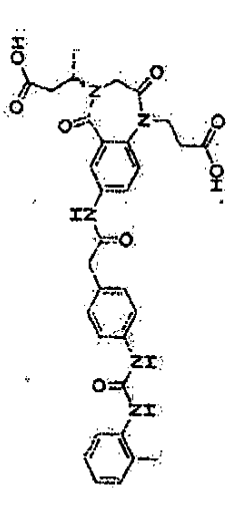
Tabulka 3 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: AY61 Act: 0.006	 Name: AY62 Act: 0.0055	 Name: AY63 Act: 0.0035
 Name: AY64 Act: 0.00333	 Name: AY65 Act: 0.003	 Name: SY57 Act: 0.043
 Name: SY58 Act: 0.036	 Name: SY59 Act: 0.034	 Name: SY60 Act: 0.01625

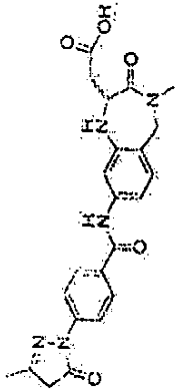
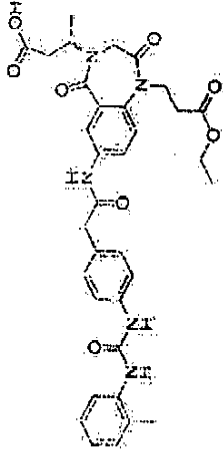
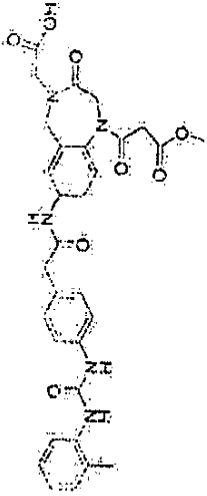
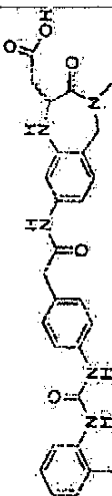
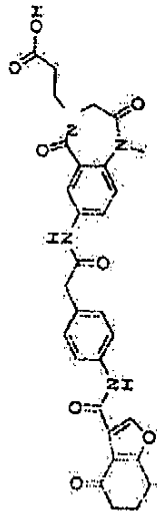
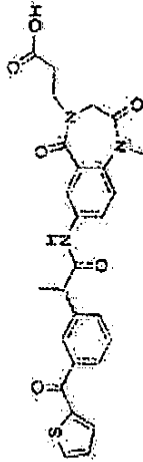
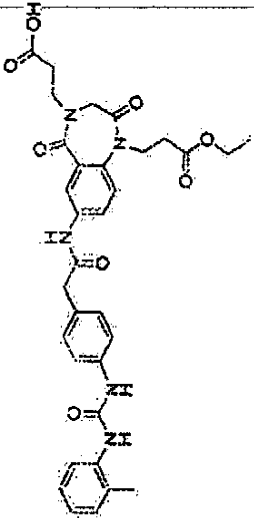
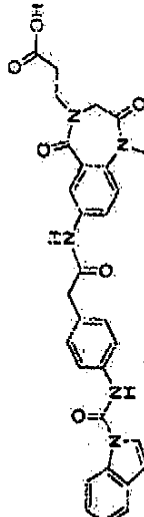
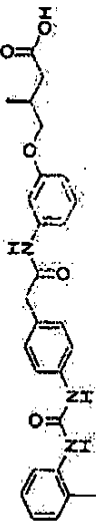
Tabulka 3 (pokr.)

(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

 Name: SY61 Act: 0.0125	 Name: SY62 Act: 0.009666	 Name: SY63 Act: 0.0095
 Name: SY64 Act: 0.0055	 Name: SY65 Act: 0.004	 Name: SY66 Act: 0.003
 Name: BY70 Act: 0.038	 Name: BY75 Act: 0.0185	 Name: BY76 Act: 0.0145

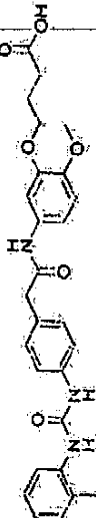
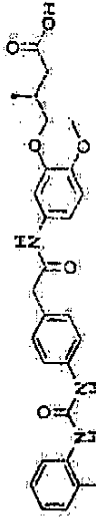
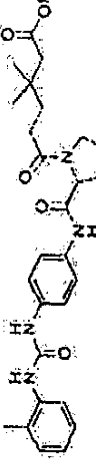
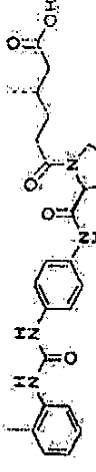
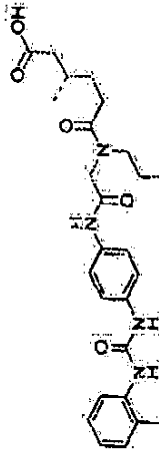
Tabulka 3 (pokr.)

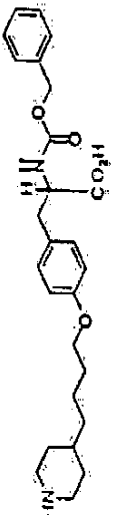
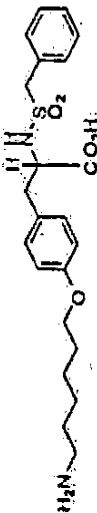
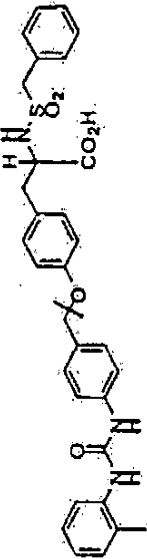
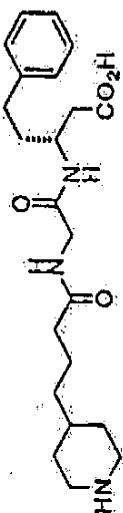
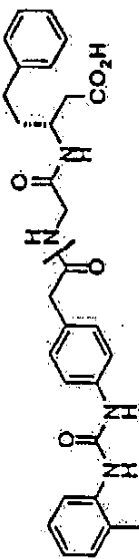
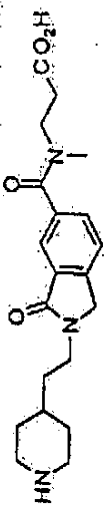
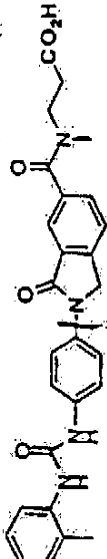
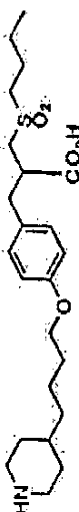
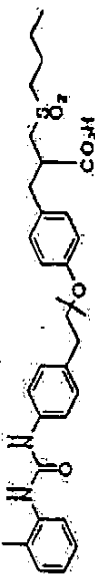
(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

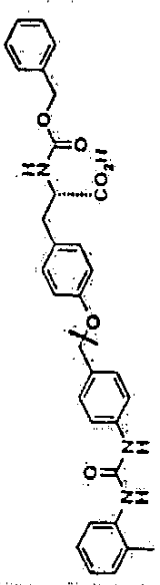
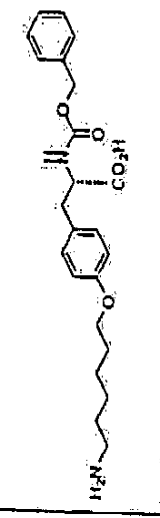
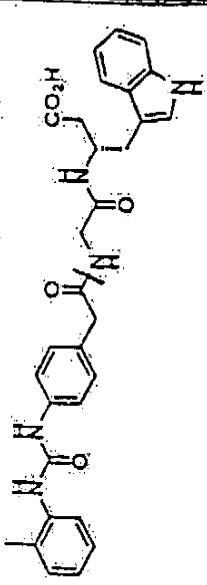
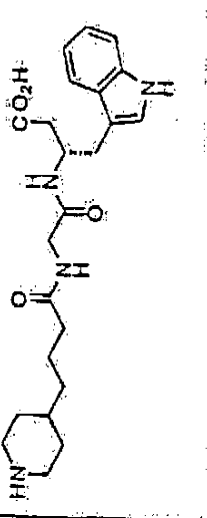
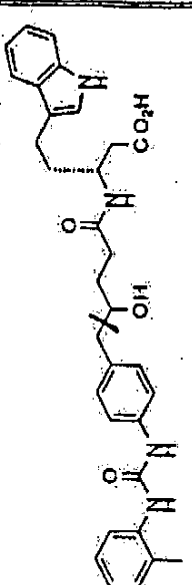
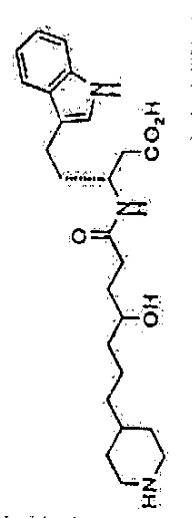
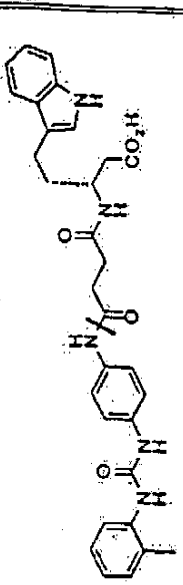
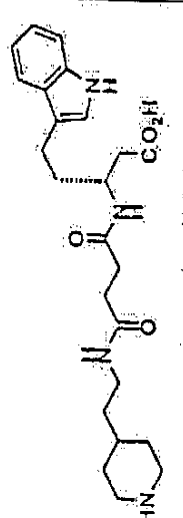
	Name: BY78	Act: 0.12
	Name: BY79	Act: 0.01
	Name: BY80	Act: 0.007666
	Name: BY81	Act: 0.00275
	Name: BY82	Act: 3.635
	Name: BY83	Act: 3.41
	Name: BY84	Act: 0.0545
	Name: BY85	Act: 0.0545
	Name: RY28	Act: 0.042

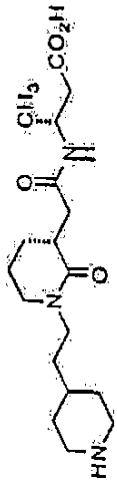
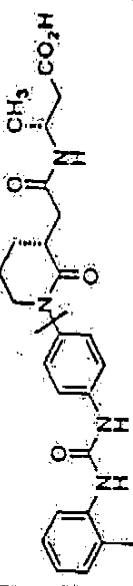
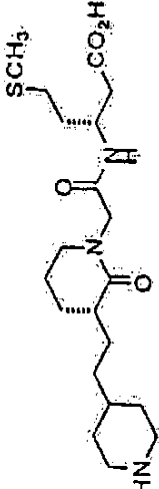
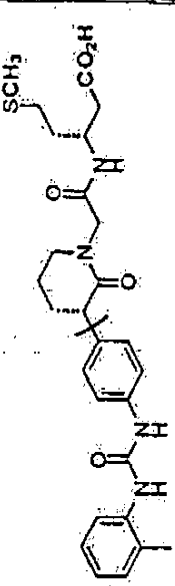
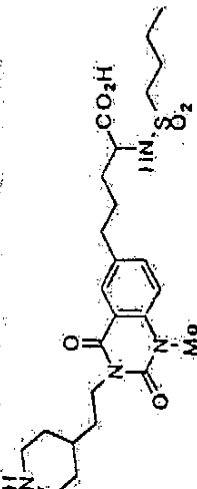
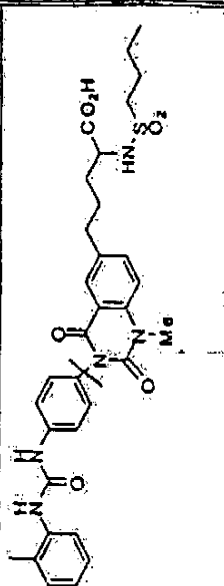
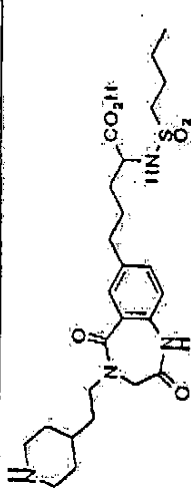
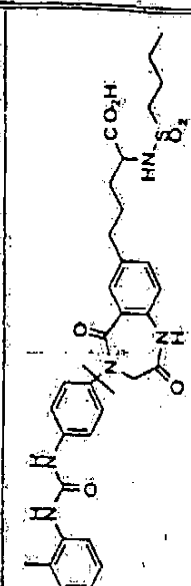
Tabulka 3 (pokr.)

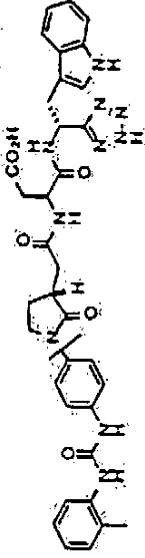
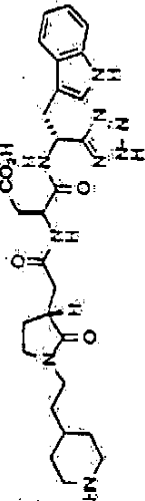
(Name = označení, Act = aktivita, prodrug = profarmakum)

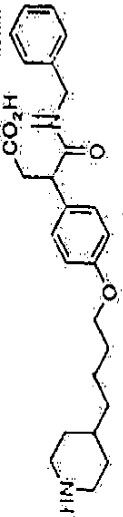
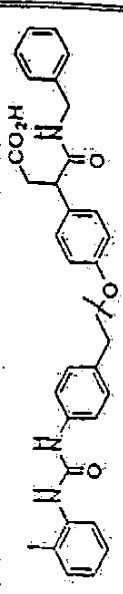
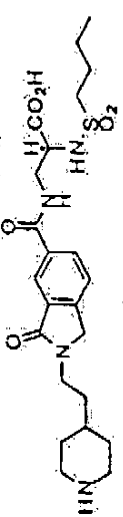
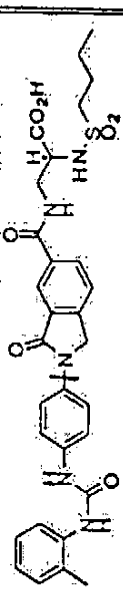
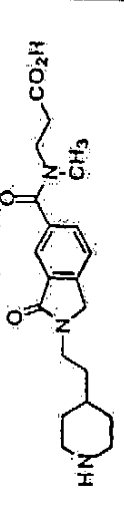
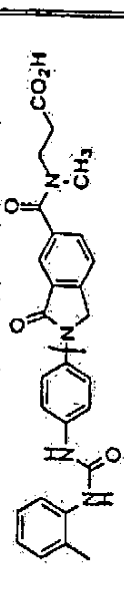
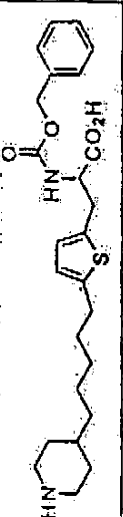
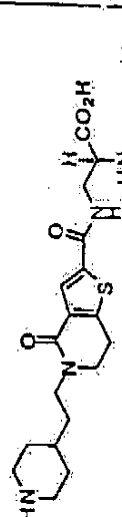
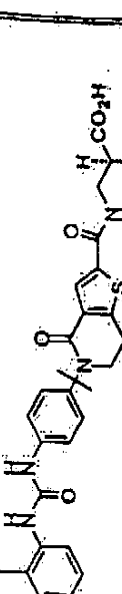
 Name: RY29 Act: 0.0385	 Name: RY30 Act: 0.01	 Name: CY14 Act: 0.036
 Name: CY15 Act: 0.033	 Name: CY16 Act: 0.0065	 Name: CY17 Act: 0.0055
 Name: CY18 Act: 0.002		

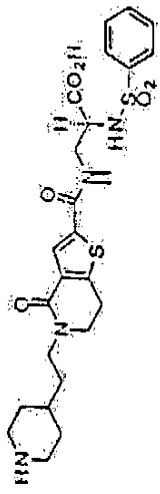
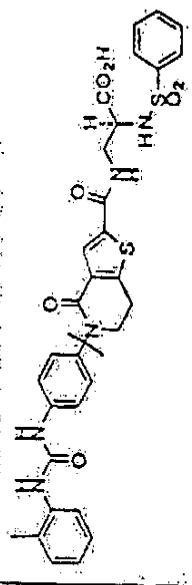
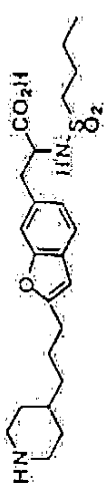
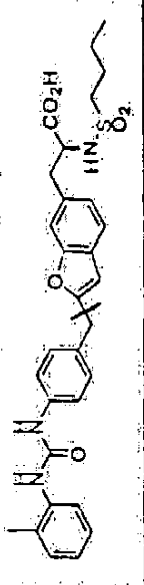
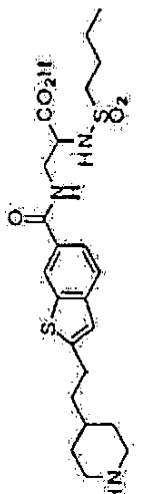
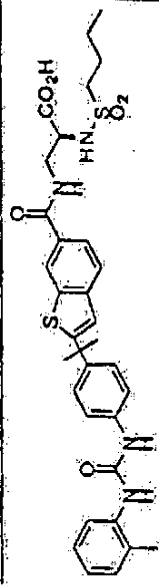
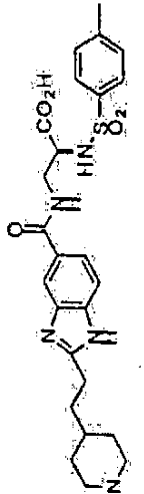
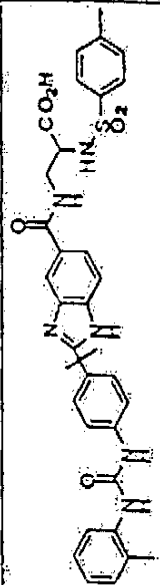
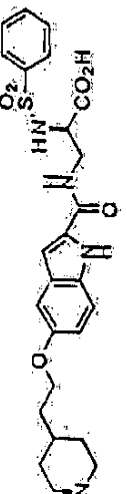
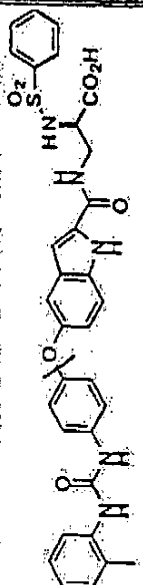
Spol.	Pat. č.	Výhodná sloučenina	Hybridní struktura
Merck	EP 478328		
Merck	EP 478363		
Merck	EP478362		
Merck	US 5 272 158		
Merck	US 5.227.490 WO 93/16697		

Merck	US 5 294 616			
Merck	US 5 264 420			
Merck	EP 512829			
Merck	EP 512829			

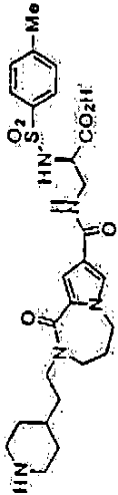
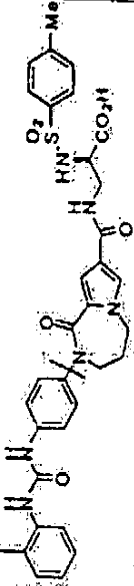
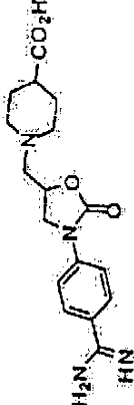
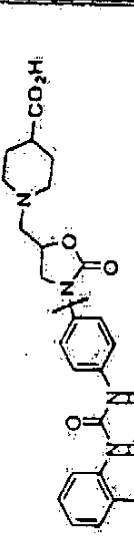
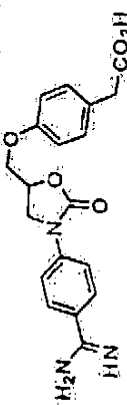
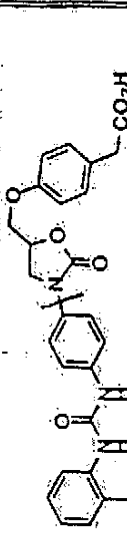
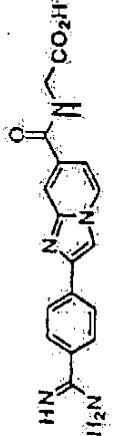
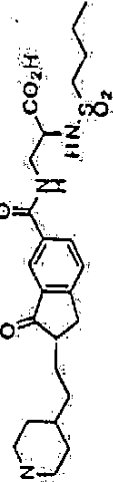
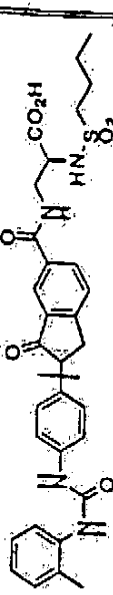
Merck	EP 512831		
Merck	EP 512831		
Merck	US 5 389 631		
Merck	US 5 389 631		

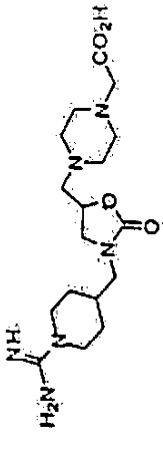
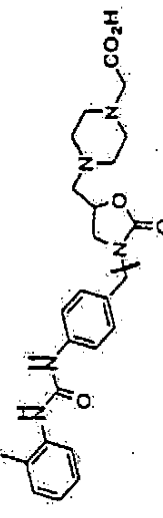
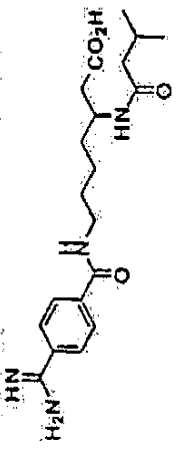
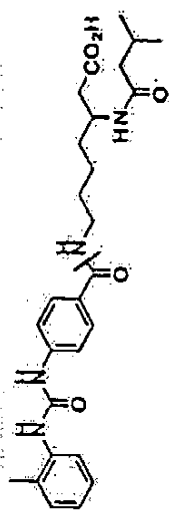
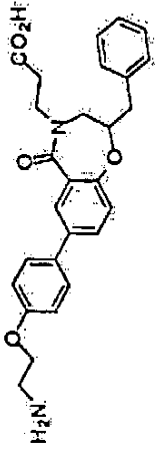
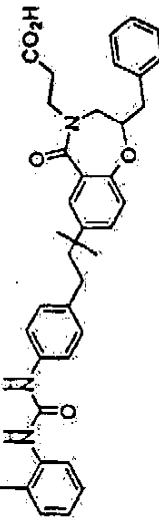
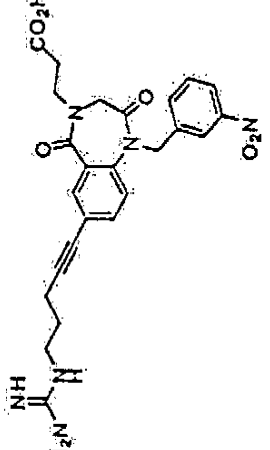
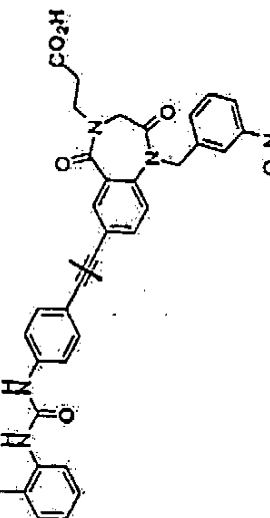
		US 5 340 798	Merck
---	--	--------------	-------

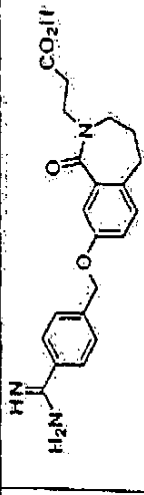
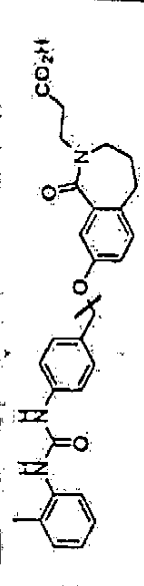
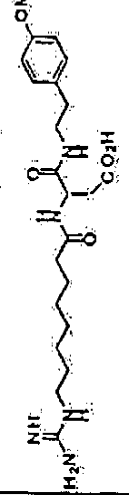
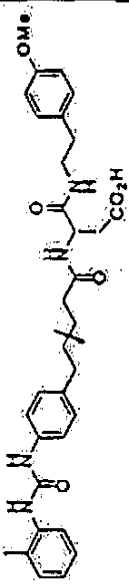
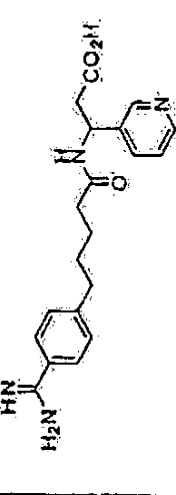
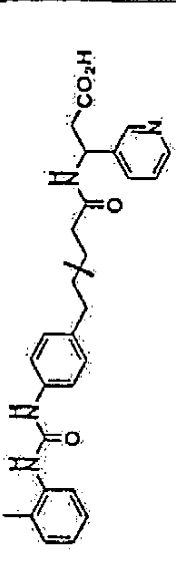
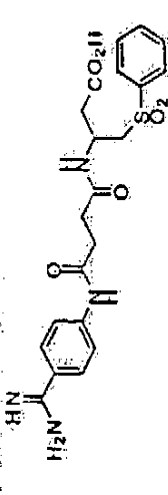
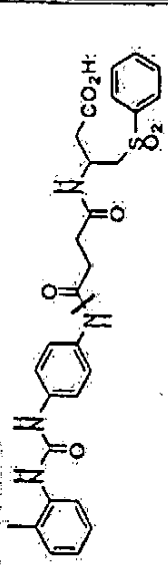
Merck	US 5 358 956 GB 2271567		
Merck	EP 540334		
Merck	EP 540334		
Merck	WO 94/08577		
Merck	US 5 334 596 WO 94/26745		

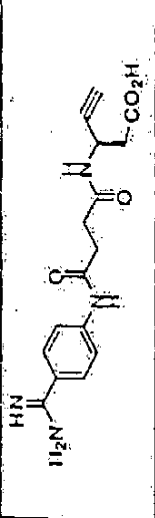
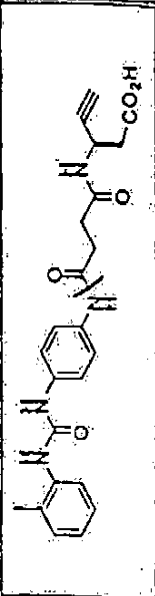
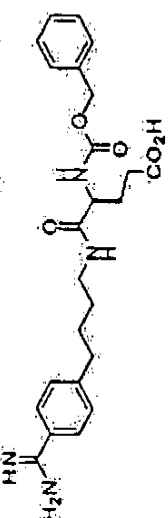
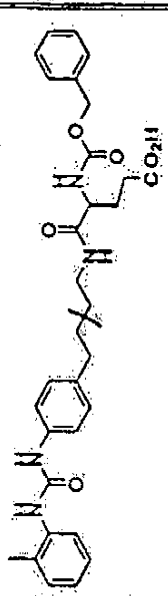
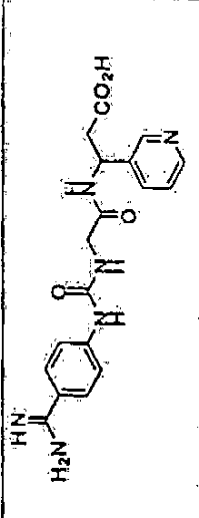
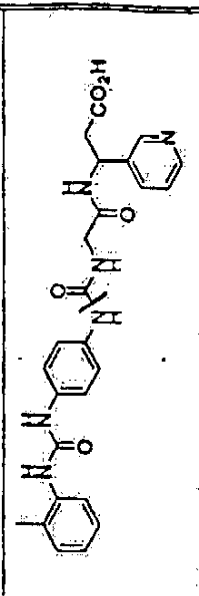
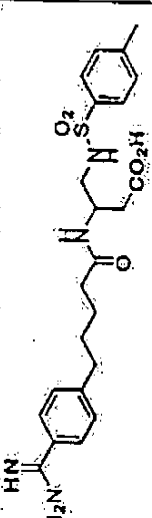
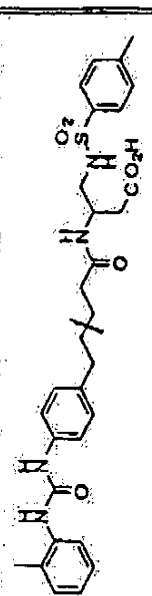
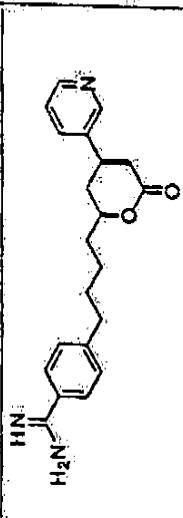
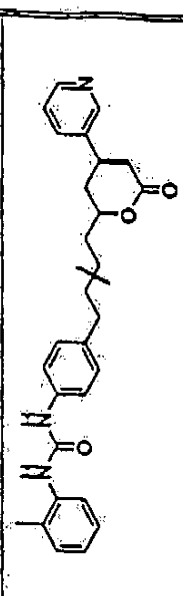
Merck	US 5 334 596 WO 94/26745		
Merck	WO 94/08962		
Merck	WO 94/08962		
Merck	WO 94/08962		
Merck	WO 94/08962		

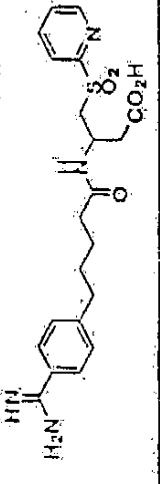
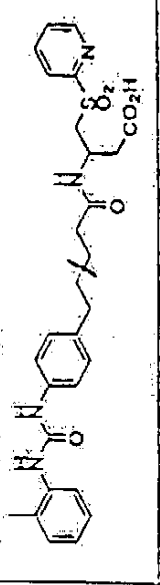
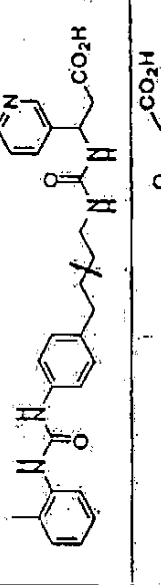
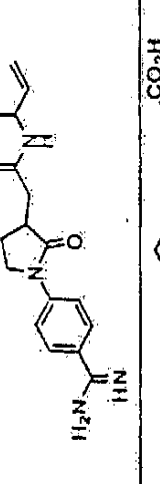
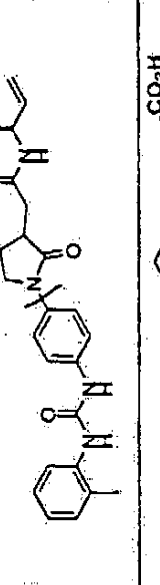
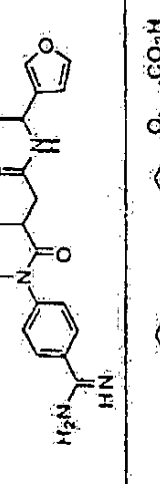
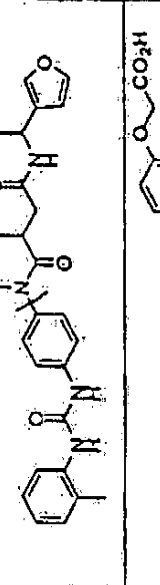
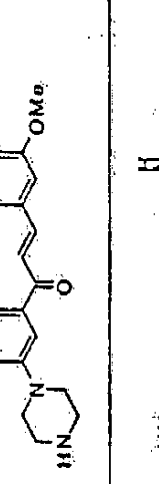
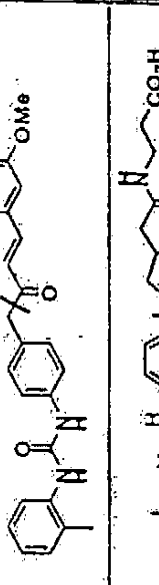
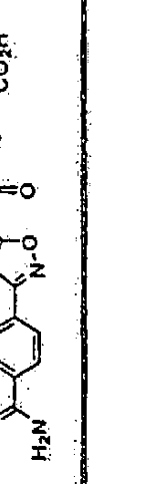
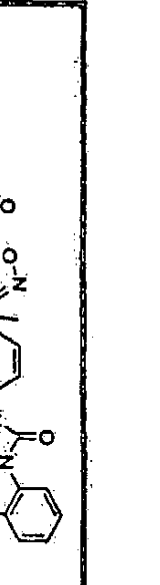
Merck	WO 94/22825	
Merck	WO 94/12181	
Merck /Germany	EP 608759	
Merck	WO 94/18981	
Merck	WO 94/18981	

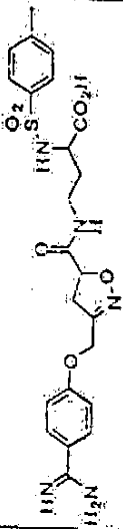
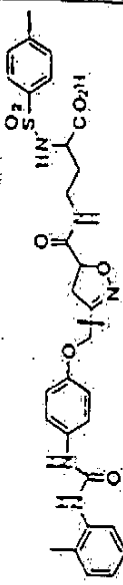
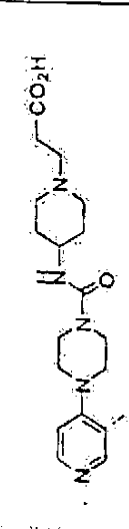
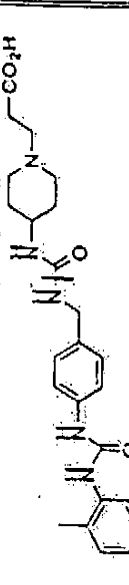
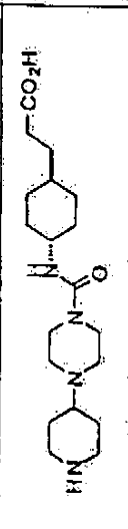
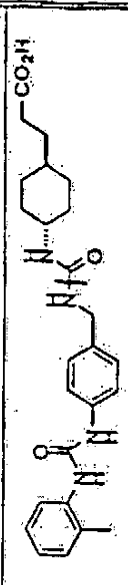
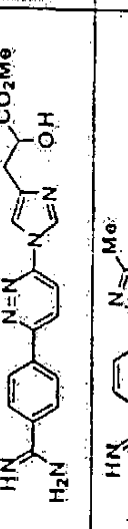
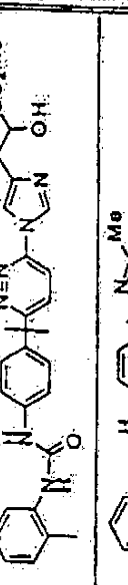
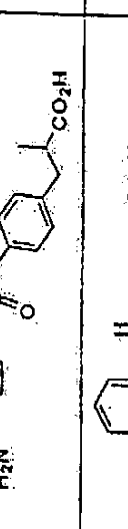
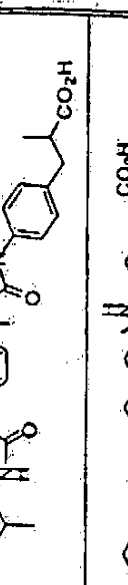
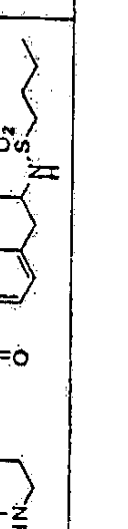
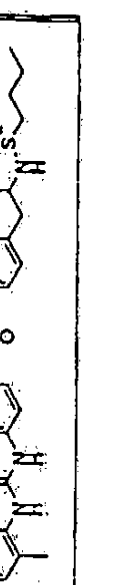
Merck	WO 94/18981		
Merck /Germany	EP 623615 US 5,532,255		
Merck /Germany	EP 645376		
Merck /Germany	EP 668278		
Merck	GB 2292558		

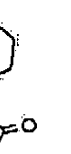
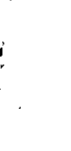
Merck /Germany	EP 711770		
Sandoz	EP 560730		
Genen- tech	US 5 250 679		
Genen- tech	WO 93/08174		

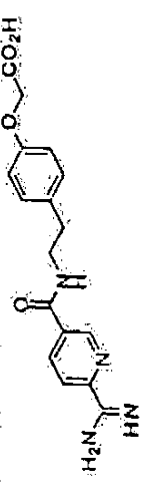
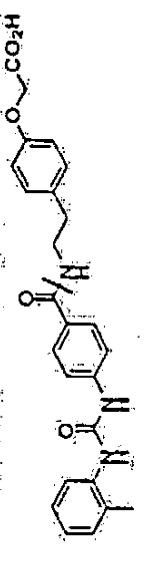
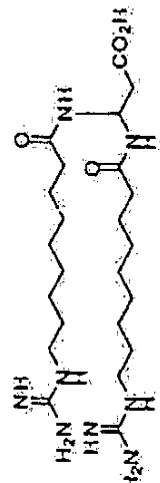
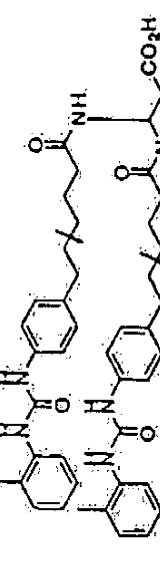
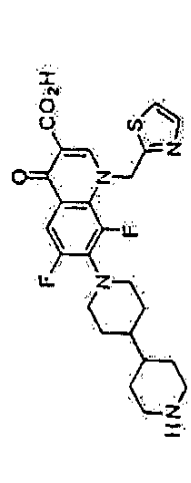
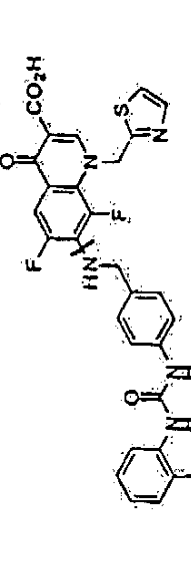
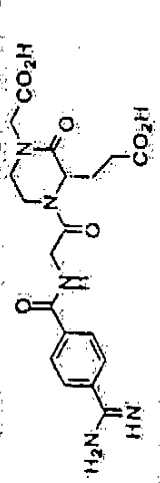
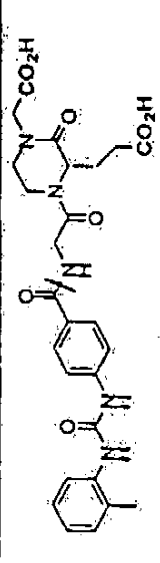
Gordon- tech	US 5 403 836		
Monsanto	US 4 879 313 EP 352249		
Searle	US 5 220 050		
Monsanto	US 5 239 113 WO 93/07867 EP 542708		
Searle	US 5 272 162 WO 94/01396		

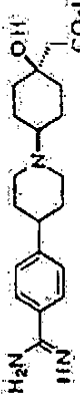
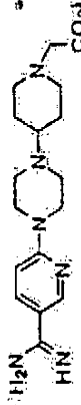
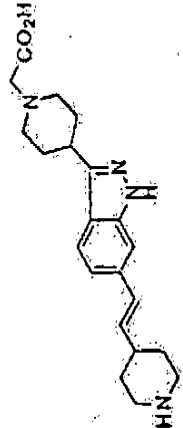
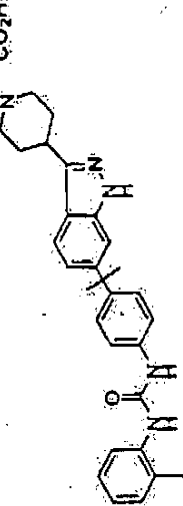
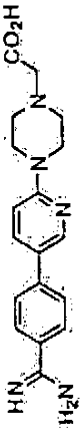
Searle	US 5 344 957		
Searle	WO 93/12074		
Monsanto	US 5 314 902		
Searle Monsanto	WO 93/16038		
Searle	WO 94/00424		

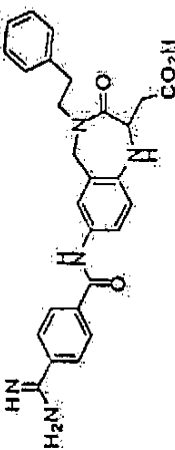
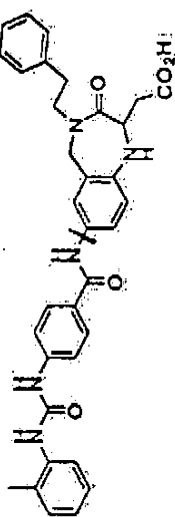
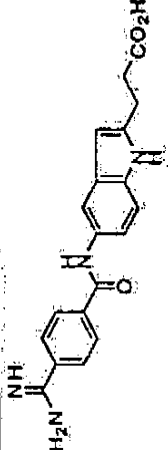
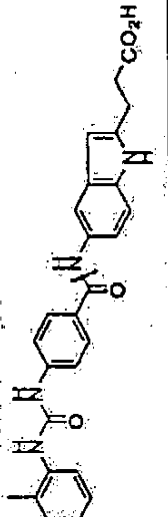
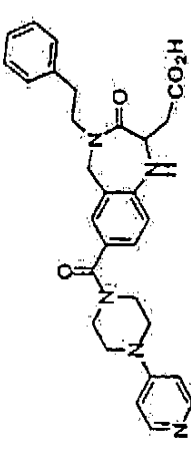
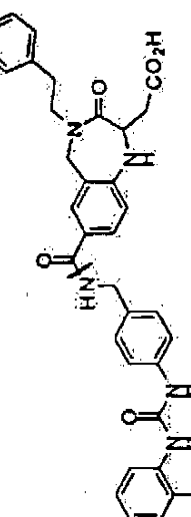
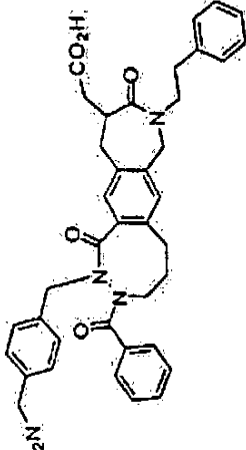
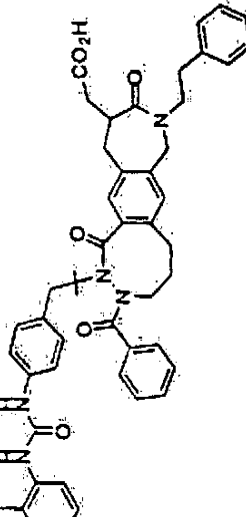
Searle Monsanto	WO 94/18162		
Searle Monsanto	WO 94/21602		
Searle	WO 94/22820		
Searle	WO 94/22820		
DuPont Merck	US 5 523 302		
DuPont Merck	US 5 446 056		

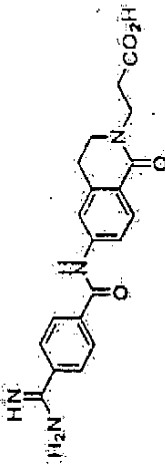
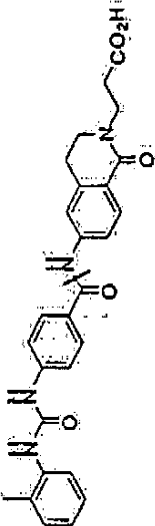
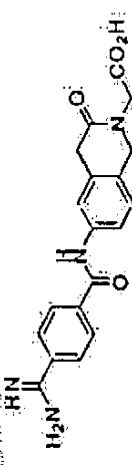
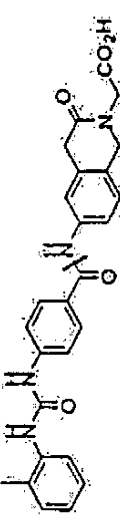
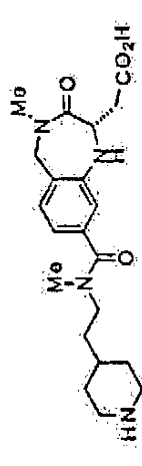
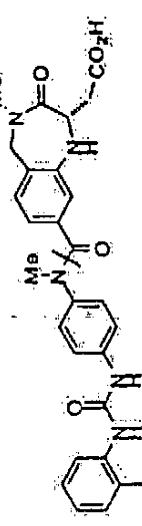
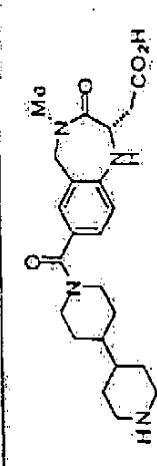
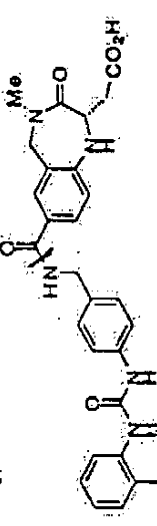
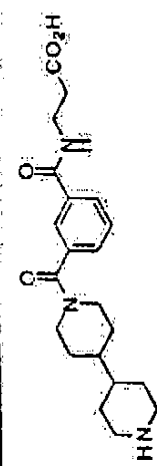
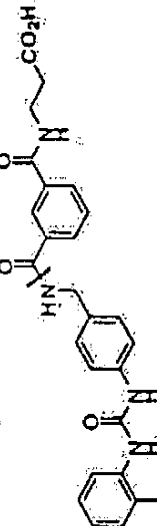
DuPont Mack	WO 95/18111		
Thomae	EP 718287		
Thomae	DE 4446301		
Thomae	EP 525629		
Thomae	EP 587134		
Thomae	EP 604800		

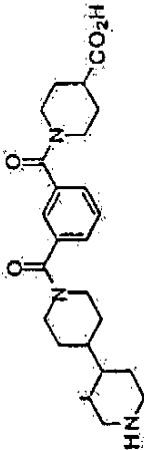
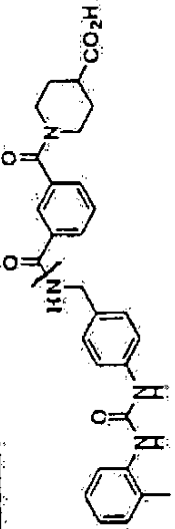
Thomao	EP 503540	
Hoffman LaRoche	EP 505860	
Hoffman LaRoche	US 5 399 585	
Hoffman LaRoche	US 5 256 812	

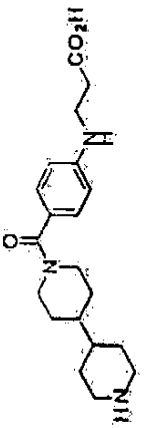
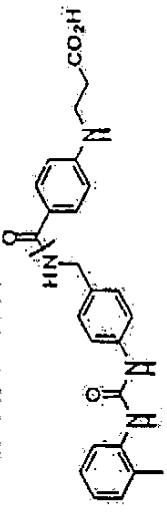
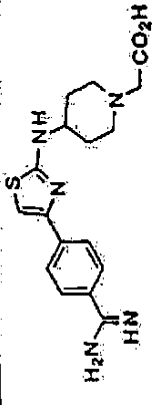
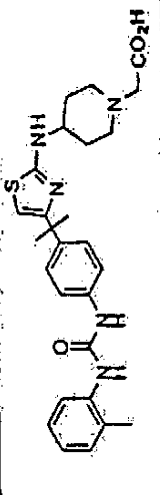
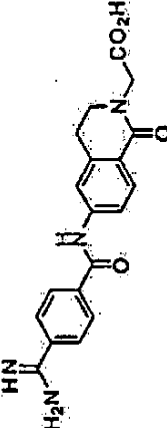
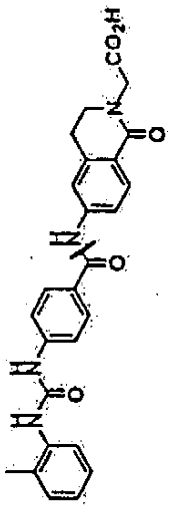
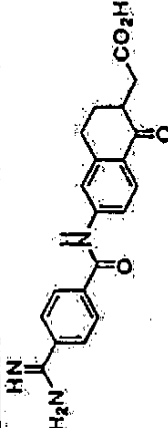
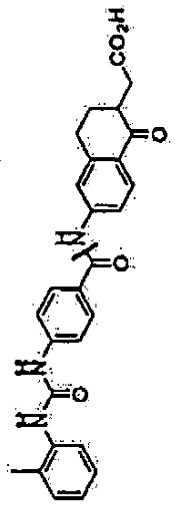
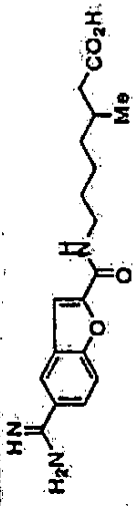
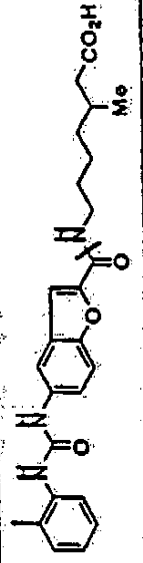
Hoffman LaRoche	US 5 084 466 EP 381033		
Rhone- Poulenc	WO 93/11759 US 5 258 398		
Takeda	EP 614664		
Takeda	EP 529858		
Cassella (Hoechst)	WO 94/17034		

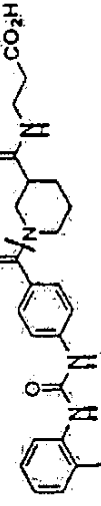
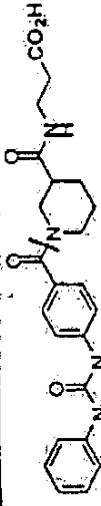
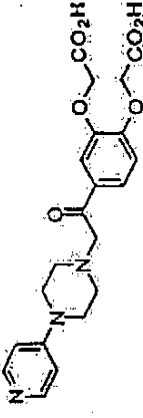
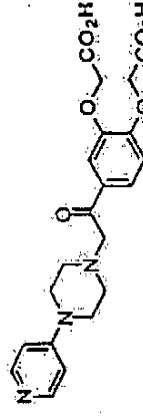
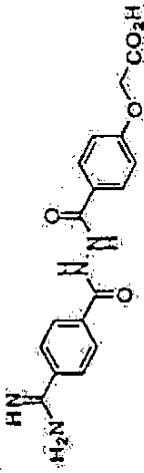
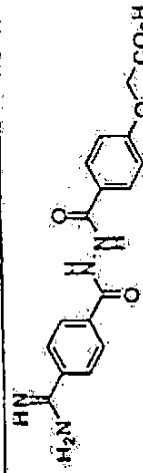
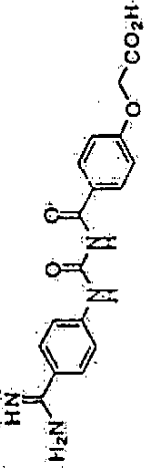
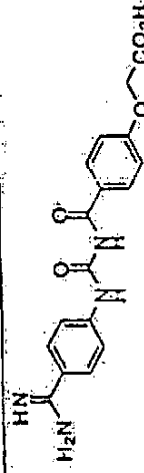
Glaxo	EP 537980 WO 93/08181		
Glaxo	EP 542363 WO 93/10091		
Glaxo	WO 96/20192		
Glaxo	WO 93/22303		
Glaxo	WO 93/14077		

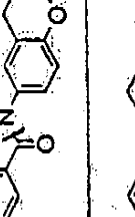
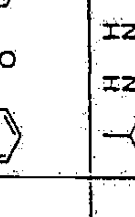
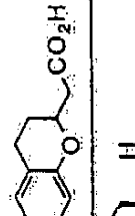
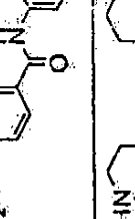
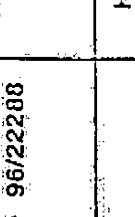
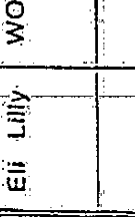
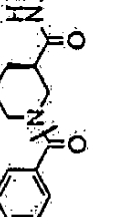
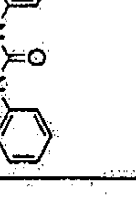
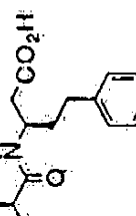
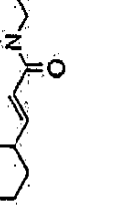
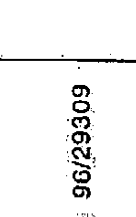
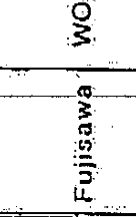
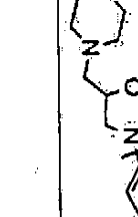
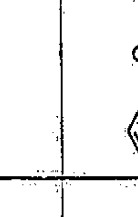
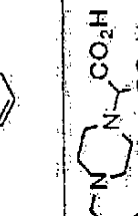
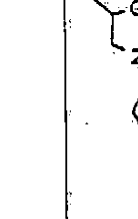
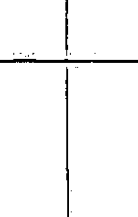
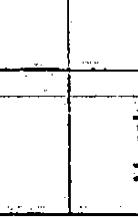
Smith-Kline Beecham	WO 93/00095		
Smith-Kline Beecham	WO 94/12478		
Smith-Kline Beecham	WO 94/14776		
Smith-Kline Beecham	WO 94/22444		

Smith-Kline Beecham	WO 94/29273		
Smith-Kline Beecham	WO 94/29273		
Smith-Kline Beecham	WO 95/18619		
Smith-Kline Beecham	WO 95/18619		
Smith-Kline Beecham	WO 96/19223		

Smith- Kline Beecham	WQ 96/19221		
----------------------------	-------------	--	---

Smith-Kline Beecham	WO 96/19222		
Sanofi	EP 719775		
Eli Lilly	EP 635492		
Eli Lilly	EP 635492		
Eli Lilly	EP 655439		

Ortho	WO 95/25091		
Zeneca	WO 94/22834		
Zeneca	EP 632016		
Zeneca	US 5 463 011 US 5 494 922 (CIP)		

Eli Lilly	WO 96/22288						
Fujisawa	WO 96/29309						
Merck /Germany	EP 727425						

PATENTOVÉ NÁROKY

5

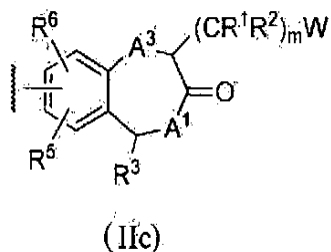
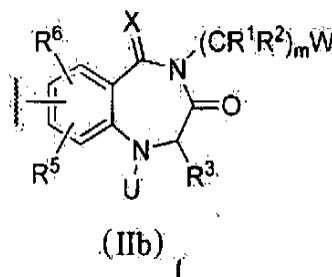
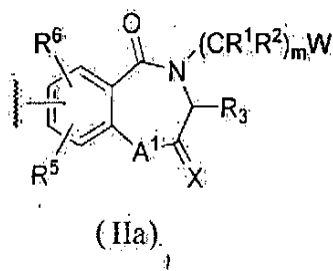
1. Inhibitor buněčné adheze obecného vzorce I

A-B

(I),

10

kde A zahrnuje VLA-4 determinant specifičnosti, který nemá významnou IIb/IIIa aktivitu, a B zahrnuje integrinový skelet odvozený od sloučeniny, která vykazuje IIb/IIIa aktivitu, přičemž B má vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IIa, IIb a IIc:



15 kde

A¹ je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR¹, atom kyslíku, síry, skupina (CR¹R²), a skupina N[(CR¹R²)_m(CY)A²R¹];

20 A² je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, skupina NR², atom síry a skupina (CR¹R²)_r;

A³ je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR¹, atom kyslíku, atom síry a skupina (CR¹R²)_r;

25

X je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CH₂, atom kyslíku a atom síry;

Y je skupina H₂ nebo atom kyslíku;

30 r je 0 nebo 1;

n je 0 až 5;

m je 1 až 4;

35

W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina, a atom vodíku;

Z je skupina CO nebo skupina $(\text{CR}^1\text{R}^2)_n$;

U je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina COR^{12} , skupina $(\text{CR}^1\text{R}^2)_n\text{R}^{12}$ a skupina SO_2R^{11} ;

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

R^3 je skupina R^1 nebo aminokyselinový postranní řetězec;

R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , atom halogenu, alkylová skupina, skupina SR^1 , skupina NZR^{12} a skupina NR^1R^2 ;

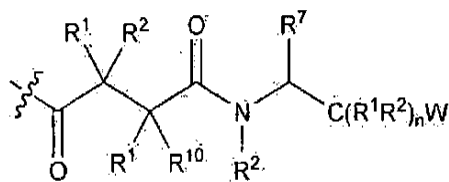
R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou; a

R^{12} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, karboxamidovou skupinou nebo arylalkoxyskupinou;

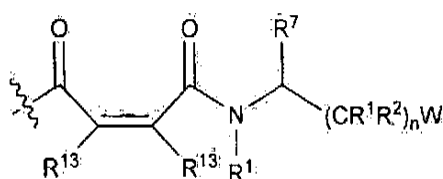
s tou výhradou, že, pokud symbol B znamená skupinu obecného vzorce IIa, A nemůže znamenat alkylovou skupinu; heterocyklylovou skupinu; heterocykloalkylkarbonylovou skupinu; heterocykloalkoxykarbonylovou skupinu; alkylaminokarbonylovou skupinu; arylaminokarbonylovou skupinu a arylalkylaminokarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou bis(alkylsulfonyl)-aminoskupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou nebo alkenylovou skupinou; heterocyklylsulfonylovou skupinu; heterocyklylalkylsulfonylovou skupinu; heterocyklyloxykarbonylovou skupinu; heterocyklylalkoxykarbonylovou skupinu; mono- či dialkylaminokarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou arylovou skupinou; (alkyl)(arylalkyl)aminokarbonylovou skupinu; mono- či diarylalkylaminokarbonylovou skupinu; mono- či diarylaminokarbonylovou skupinu; (aryl)(alkyl)aminokarbonylovou skupinu; mono- či dicykloalkylaminokarbonylovou skupinu; heterocyklylaminokarbonylovou skupinu; heterocyklylalkylaminokarbonylovou skupinu; (alkyl)-(heterocyklyl)aminokarbonylovou skupinu; (alkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylovou skupinu; (arylalkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylovou skupinu; (arylalkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylovou skupinu; alkylaminosulfonylovou skupinu; arylaminosulfonylovou skupinu; alkenyl- či alkynyl-aminokarbonylovou skupinu popřípadě substituovanou arylovou skupinou; alkenyl- či alkynyl-aminosulfonylovou skupinu popřípadě substituovanou arylovou skupinou; heterocyklylalkanoylovou skupinu; heterocyklylaminosulfonylovou skupinu; heterocyklylalkanoylovou skupinu; heterocyklylalkylsulfonylovou skupinu; aryl-substituovanou alkenoxyskupinu; aryl-substituovanou alkynoxyskupinu; aminokarbonyl-substituovanou alkylovou skupinu; aminokarbonyl-substituovanou heterocyklylovou skupinu; heterocyklyl-substituovanou

alkylovou skupinu; heterocyklyl-substituovanou aminoskupinu; nebo heterocyklylalkylovou skupinu;

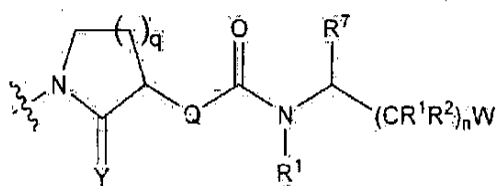
- 5 nebo B má vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IIIa, obecný vzorec IIIb a obecný vzorec IIIc



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

n je 0 až 5;

m je 1 až 4;

10

q je 1 nebo 2;

r je 0 nebo 1;

15

Y je skupina H₂ nebo atom kyslíku;

W je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina CO₂H, skupina SO₃H, skupina PO₄H₂, tetrazolová skupina a atom vodíku;

20

Z je skupina CO nebo skupina (CR¹R²)_n;

R¹ a R² jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

25

30

R⁷ je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; arylová skupina; substituovaná arylová skupina; arylalkylová skupina; alkylová skupina; alkenylová skupina a alkylová skupina substituovaná heterocyklickou skupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu;

R^{10} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina R^2 , skupina $NHSO_2R^{11}$, skupina NH_2 , skupina OR^2 a skupina NHR^{12} ;

5 R^{12} je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, karboxamidovou skupinou nebo arylalkoxylovou skupinou;

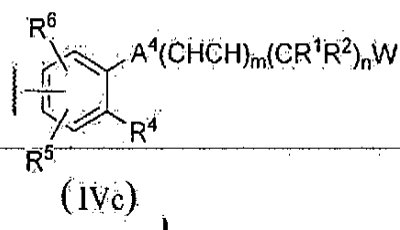
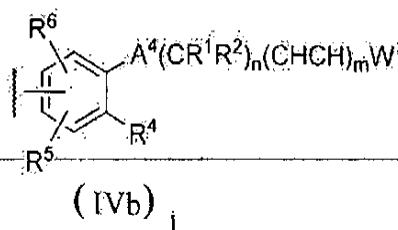
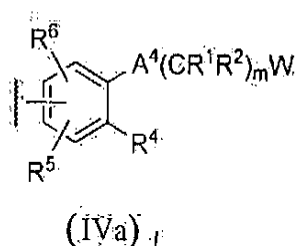
10 R^{13} je atom vodíku nebo skupina $-CH_2(CH_2)_m-CH_2-$;

R^2 a R^7 mohou společně tvořit skupinu $-(CH_2)_m-$;

15 R^2 a R^{10} mohou společně tvořit skupinu $-(CH_2)_m-$;

R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou; alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

25 nebo B má vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IVa, obecný vzorec IVb a obecný vzorec IVc



kde

30 A^4 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina $(CR^1R^2)_n$, atom kyslíku, atom síry, skupina NR^1 , skupina SO_2NR^1 , skupina $CONR^1$, skupina CH_2NR^{11} , skupina NR^1SO_2 , skupina CH_2O , skupina CH_2NCOR^{11} , a skupina CH_2CONR^1 ;

n je 0 až 5;

35 m je 1 až 4;

W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina a atom vodíku;

Z je skupina CO nebo skupina $(CR^1R^2)_n$;

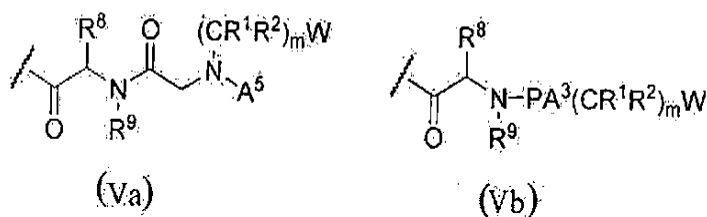
R_1 a R_2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

R^4 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , skupina SR^1 , skupina NR^1R^2 , alkylová skupina, skupina NZR^1 , skupina NSO_2R^{11} a skupina CO_2R^1 ;

R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , atom halogenu, alkylová skupina a skupina NR^1R^2 ; a

R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

nebo B má vzorec vybraný ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec Va nebo Vb:



kde

A^3 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR^1 , atom kyslíku, atom síry a skupina $(CR^1R^2)_r$;

A^5 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina SO_2R^{11} , skupina COR^7 a skupina $(CR^1R^2)_nR^7$;

n je 0 až 5;

m je 1 až 4;

r je 0 nebo 1;

W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina a atom vodíku;

P je skupina CO nebo skupina SO_2 ;

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylo-

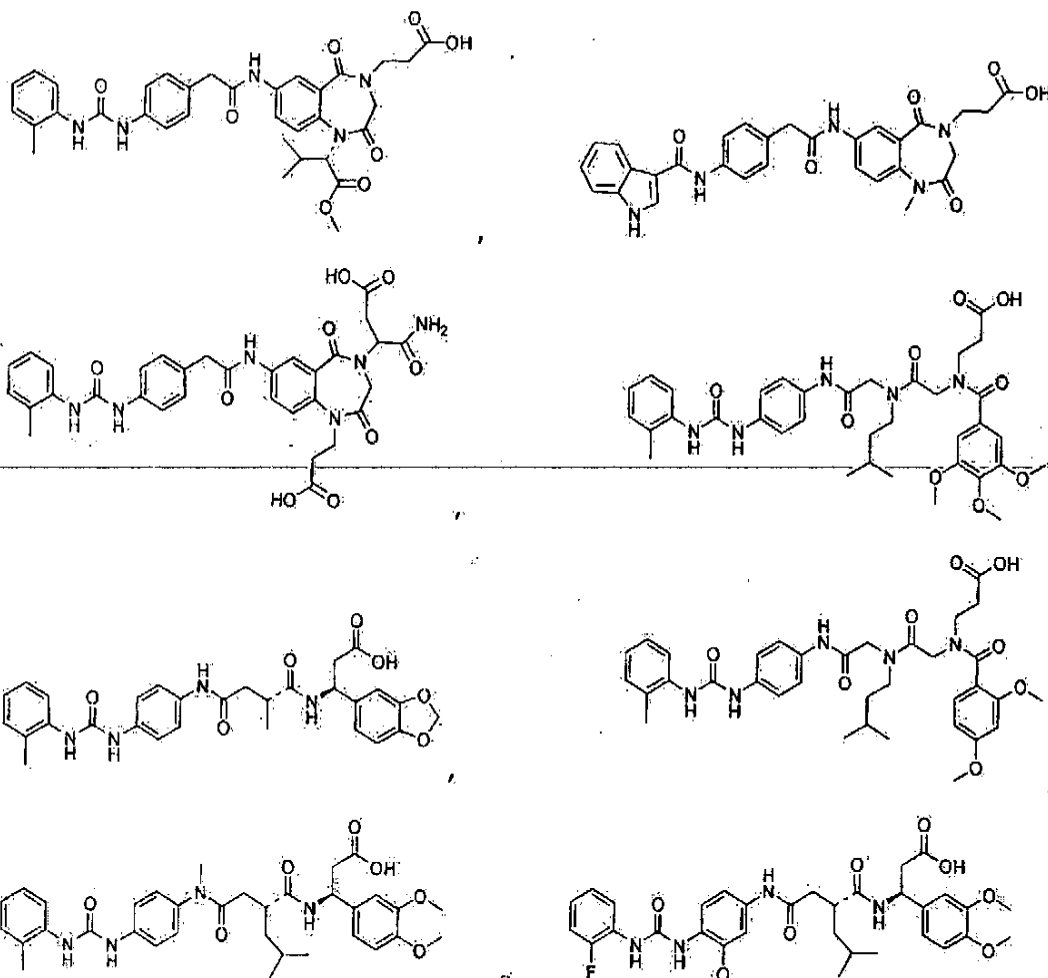
vá skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; alkylová skupina popřípadě substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxylovou skupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

R^7 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; aryllová skupina; substituovaná aryllová skupina; arylalkylová skupina; alkylová skupina; alkenylová skupina; alkylová skupina popřípadě substituovaná heterocyklickou skupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkoxykupinou a atomem halogenu;

pokud R^8 je atom vodíku, potom R^9 je R^7 , nebo R^8 a R^9 společně tvoří čtyřčlenný až sedmičlenný kruh popřípadě substituovaný hydroxylovou skupinou, skupinou $-OR^1$, skupinou $-N^1R^1R^2$, skupinou $-SR^1$, skupinou $-SO_2R^{11}$ nebo skupinou $-SOR^{11}$; a

R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; aryllová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxylovou skupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou.

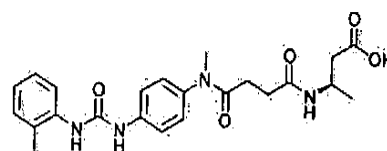
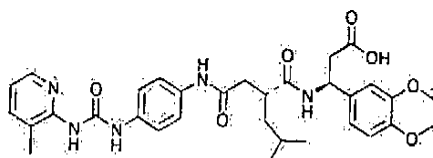
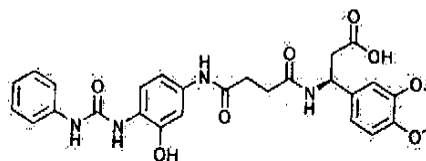
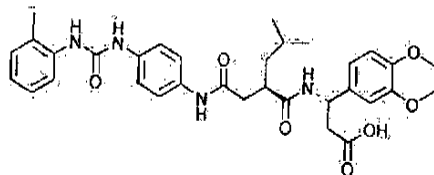
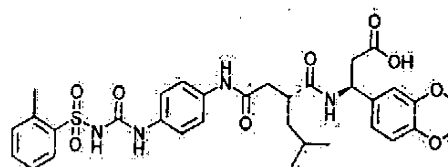
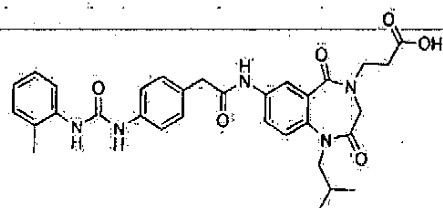
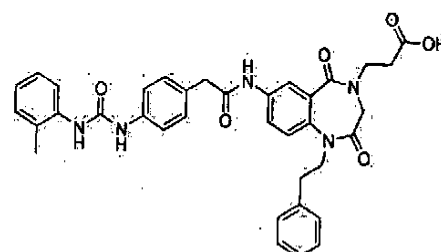
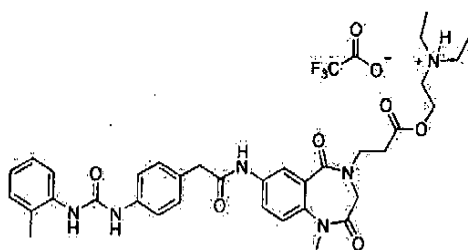
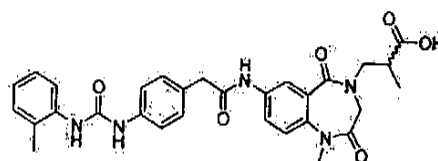
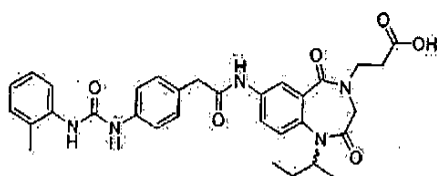
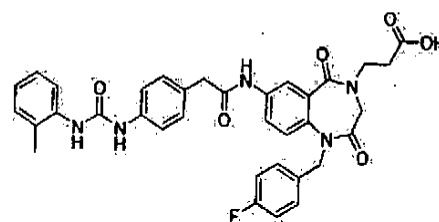
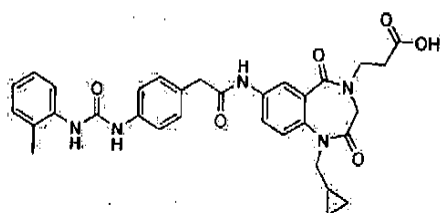
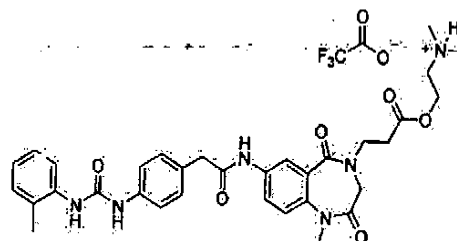
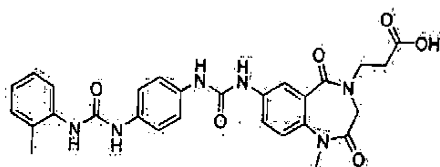
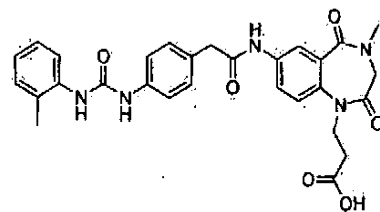
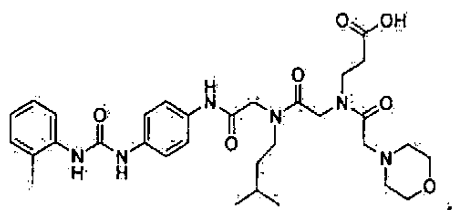
2. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 1, vybraný ze skupiny, kterou tvoří:

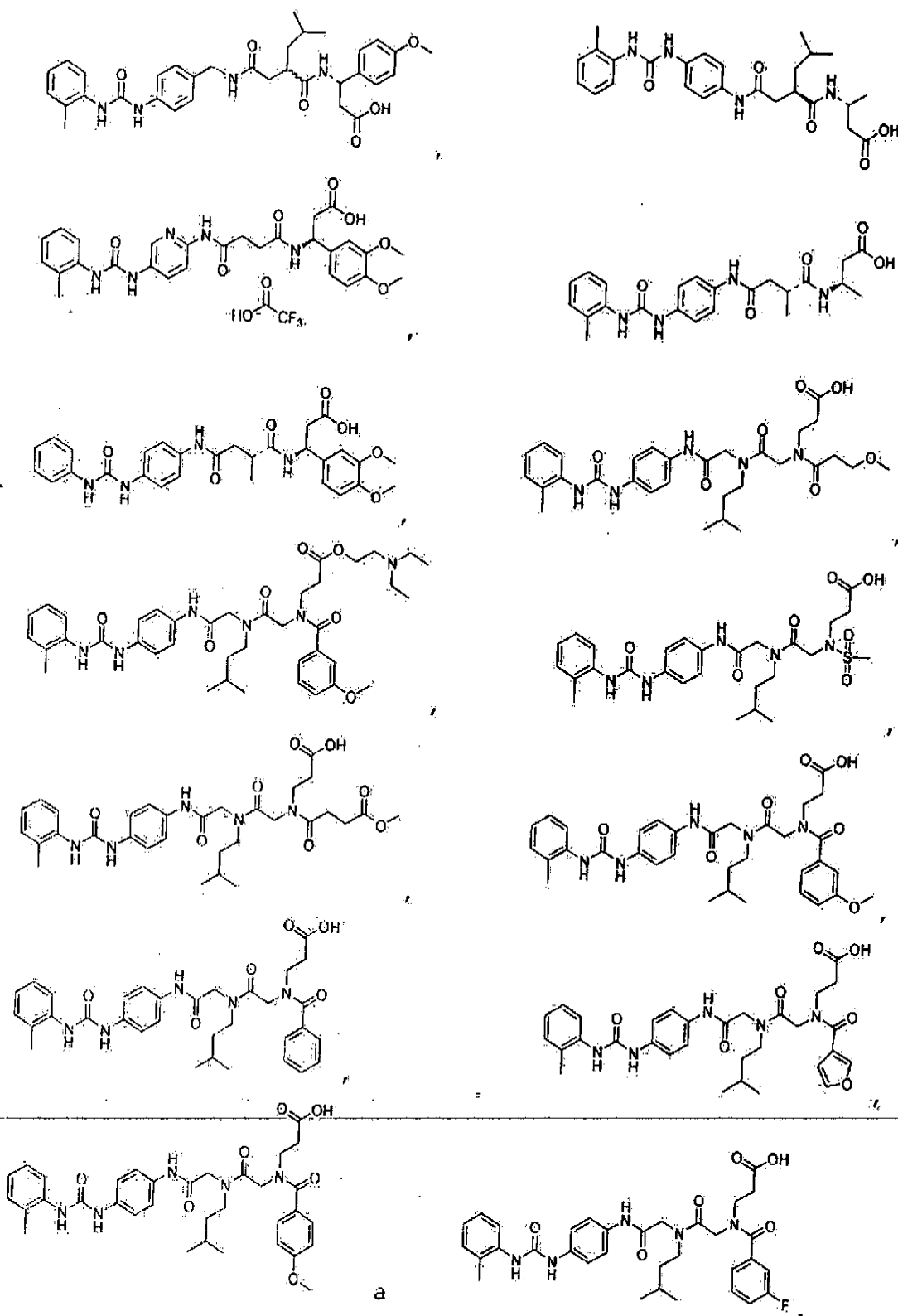


25

a

3. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 1, vybraný ze skupiny, kterou tvoří:





4. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 1, kde A je vybráno ze skupiny, kterou tvoří
- 5 alifatická acylová skupina popřípadě substituovaná N-alkylamidorskupinou nebo N-arylamido-
- 6 skupinou; aroylová skupina; heterocykloxylová skupina; alkylsulfonylová skupina nebo aryl-
- 7 sulfonylová skupina; arylalkylkarbonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou;
- 8 heterocykloalkylkarbonylová skupina; alkoxykarbonylová skupina; arylalkyloxykarbonylová
- 9 skupina; cykloalkylkarbonylová skupina popřípadě kondenzovaná s aroylovou skupinou; hetero-
- 10 cykloalkoxykarbonylová skupina; alkylaminokarbonylová skupina; arylaminokarbonylová skupi-
- na a arylalkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná bis(alkylsulfonyl)aminoskupi-
- nou, alkoxykarbonylaminoskupinou nebo alkenylovou skupinou; alkylsulfonylová skupina; aryl-

alkylsulfonylová skupina; arylsulfonylová skupina; cykloalkylsulfonylová skupina popřípadě kondenzovaná s aroylovou skupinou; heterocyklylsulfonylová skupina; heterocyklylalkylsulfonylová skupina; arylalkoxykarbonylová skupina; aryloxykarbonylová skupina; cykloalkyloxykarbonylová skupina; heterocyklyloxykarbonylová skupina; heterocyklylalkoxykarbonylová skupina; mono- nebo dialkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; (alkyl)(arylalkyl)aminokarbonylová skupina; mono- nebo diarylalkylaminokarbonylová skupina; mono- nebo diarylaminokarbonylová skupina; (aryl)(alkyl)aminokarbonylová skupina; mono- nebo dicykloalkylaminokarbonylová skupina; heterocyklylaminokarbonylová skupina; heterocyklylalkylaminokarbonylová skupina; (alkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; (alkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylová skupina; (arylalkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; (arylalkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylová skupina; alkenoylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; alkenylsulfonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; alkynoylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; alkynylsulfonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; cykloalkenylkarbonylová skupina; cykloalkenylsulfonylová skupina; cykloalkylalkanoylová skupina; cykloalkylalkylsulfonylová skupina; arylaroylová skupina, biarylsulfonylová skupina; alkoxy-sulfonylová skupina; arylalkoxy-sulfonylová skupina; alkylaminosulfonylová skupina; aryloxy-sulfonylová skupina; arylaminosulfonylová skupina; N-arylmočovinou substituovaná alkanoylová skupina; N-arylmočovinou substituovaná alkylsulfonylová skupina; cykloalkenylovou skupinou substituovaná karbonylová skupina; cykloalkenylovou skupinou substituovaná sulfonylová skupina; alkenoxykarbonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; alkenoxy-sulfonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; alkynoxykarbonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; alkynoxy-sulfonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; alkenylaminokarbonylová skupina nebo alkynylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; alkenylaminosulfonylová skupina nebo alkynylaminosulfonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; acylaminoskupinou substituovaná alkanoylová skupina; acylaminoskupinou substituovaná alkylsulfonylová skupina; aminokarbonylovou skupinou substituovaná alkanoylová skupina; karbamoylovou skupinou substituovaná alkanoylová skupina; karbamoylovou skupinou substituovaná alkylsulfonylová skupina; heterocyklylalkanoylová skupina; heterocyklylaminosulfonylová skupina; karboxyalkylovou skupinou substituovaná arylalkylová skupina; karboxyalkylovou skupinou substituovaná arylalkylsulfonylová skupina; s oxokarbocyklylovou skupinou kondenzovaná aroylová skupina; s oxokarbocyklylovou skupinou kondenzovaná arylsulfonylová skupina; heterocyklylalkanoylová skupina; N',N'-alkyl,arylhydrazinokarbonylová skupina; aryloxy-skupinou substituovaná alkanoylová skupina a heterocyklylalkylsulfonylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; s aroylovou skupinou kondenzovaná cykloalkylová skupina; cykloalkenyllová skupina; aroylová skupina; aroylovou skupinou substituovaná alkylová skupina; aroylovou skupinou substituovaná alkenylová skupina; aroylovou skupinou substituovaná alkynylová skupina; cykloalkylovou skupinou substituovaná alkylová skupina; cykloalkenyllovou skupinou substituovaná cykloalkylová skupina; biarylová skupina; alkoxy-skupina; alkenoxy-skupina; alkynoxy-skupina; aroylovou skupinou substituovaná alkoxy-skupina; alkylaminoskupina; alkenylaminoskupina; alkynylaminoskupina; aroylovou skupinou substituovaná alkylaminoskupina; aroylovou skupinou substituovaná alkenylaminoskupina; aroylovou skupinou substituovaná alkynylaminoskupina; aryloxy-skupina, arylaminoskupina; N-alkylmočovinou substituovaná alkylová skupina; N-arylmočovinou substituovaná alkylová skupina; alkylkarbonylaminoskupinou substituovaná alkylová skupina; heterocyklylová skupina; heterocyklylovou skupinou substituovaná aminoskupina; karboxyalkylovou skupinou substituovaná arylalkylová skupina; s oxokarbocyklylovou skupinou kondenzovaná aroylová skupina; heterocyklylalkylová skupina; alkylaminokarbonylová skupina; arylaminokarbonylová skupina a arylalkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná bis(alkylsulfonyl)aminoskupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou nebo alkenyllovou skupinou; heterocyklylsulfonylová skupina; heterocyklyloxykarbonylová skupina; mono- nebo dialkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; mono- nebo diarylalkylaminokarbonylová skupina; mono- nebo diarylaminokarbonylová skupina; (aryl)(alkyl)aminokarbonylová skupina; mono- nebo dicykloalkylaminokarbonylová skupina; heterocyklylaminokarbonylová skupina; (alkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; (arylalkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; alkyl-

aminosulfonylová skupina; arylaminosulfonylová skupina; alkenylaminokarbonylová skupina nebo alkynylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkenylaminosulfonylová skupina nebo alkynylaminosulfonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; heterocyklylamino-sulfonylová skupina; arylovou skupinou substituovaná alkenoxyskupina; arylovou skupinou substituovaná alkynoxyskupina; arylmočovinou substituovaná arylalkylkarbonylamino-skupina; heteroarylamidoskupinou substituovaná arylalkylkarbonylamino-skupina; a arylmočovinou substituovaná arylmočovina.

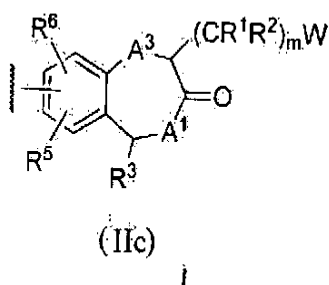
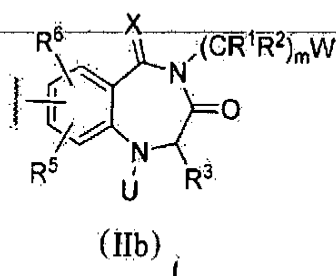
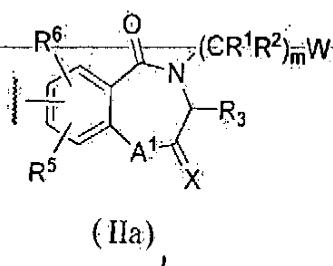
5. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 4, kde A je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alifatická acylová skupina popřípadě substituovaná N-alkyl- nebo N-arylamidoskupinou; aroylová skupina; heterocykloylová skupina; alkyl- a arylsulfonylová skupina; arylalkylkarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; heterocykloalkylkarbonylová skupina; alkoxykarbonylová skupina; arylalkyloxykarbonylová skupina; cykloalkylkarbonylová skupina popřípadě kondenzovaná s arylovou skupinou; heterocykloalkoxykarbonylová skupina; alkylaminokarbonylová skupina; arylaminokarbonylová skupina a arylalkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná bis-(alkylsulfonyl)aminoskupinou, alkoxykarbonylamino-skupinou nebo alkenylovou skupinou.

6. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 5, kde A je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alifatická acylová skupina, aroylová skupina, arylalkylkarbonylová skupina, heterocykloylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina a heterocykloalkylkarbonylová skupina.

7. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 6, kde A je vybráno ze skupiny, kterou tvoří (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná arylalkylkarbonylová skupina, (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná arylalkylová skupina a (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná arylová skupina.

8. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 7, kde A je vybráno ze skupiny, kterou tvoří (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná fenylmethylkarbonylová skupina, (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná fenylmethylová skupina a (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná fenyllová skupina.

9. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 8, kde B je vybráno ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IIa, IIb a IIc:



kde

A^1 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR^1 , atom kyslíku, síry, skupina $(CR^1R^2)_r$, a skupina $N[(CR^1R^2)_m(CY)A^2R^1]$;

5

A^2 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom kyslíku, skupina NR^2 , atom síry a skupina $(CR^1R^2)_r$;

10

A^3 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR^1 , atom kyslíku, atom síry a skupina $(CR^1R^2)_r$;

X je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CH_2 , atom kyslíku a atom síry;

Y je skupina H_2 nebo atom kyslíku;

15

r je 0 nebo 1;

n je 0 až 5;

20

m je 1 až 4;

W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina, a atom vodíku;

25

Z je skupina CO nebo skupina $(CR^1R^2)_n$;

U je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina COR^{12} , skupina $(CR^1R^2)_nR^{12}$ a skupina SO_2R^{11} ;

30

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

35

R^3 je skupina R^1 nebo aminokyselinový postranní řetězec;

40

R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , atom halogenu, alkylová skupina, skupina SR^1 , skupina NZR^{12} a skupina NR^1R^2 ;

45

R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou; a

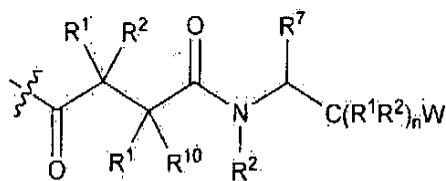
50

R^{12} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, karboxamidovou skupinou nebo arylalkoxyskupinou.

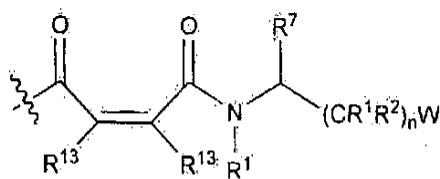
55

10. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 7, kde:

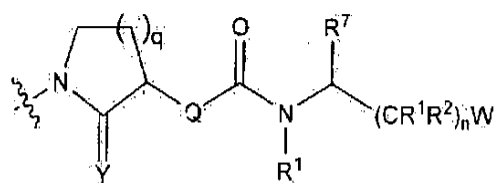
B je struktura vybraná ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IIIa, obecný vzorec IIIb a obecný vzorec IIIc



(IIIa)



(IIIb)



(IIIc)

kde

m je 1 až 4;

q je 1 nebo 2;

r je 0 nebo 1;

Y je skupina CH₂ nebo atom kyslíku;

W je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina CO₂H, skupina SO₃H, skupina PO₄H₂, tetrazolová skupina a atom vodíku;

Z je skupina CO-nebo skupina C(R¹R²)_n;

n je 0 až 5;

R¹ a R² jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

R⁷ je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; arylová skupina; substituovaná arylová skupina; arylalkylová skupina; alkylová skupina; alkenylová skupina; a alkylová skupina substituovaná heterocyklickou skupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu;

R^{10} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina R^2 , skupina $NHSO_2R^{11}$, skupina NH_2 , skupina OR^2 a skupina $NHZR^{12}$;

R^{12} je vybraná ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, karboxamidovou skupinou nebo arylalkoxylovou skupinou;

R^{13} je atom vodíku nebo skupina $-CH_2(CH_2)_mCH_2-$;

R^2 a R^7 mohou společně tvořit skupinu $-(CH_2)_m-$;

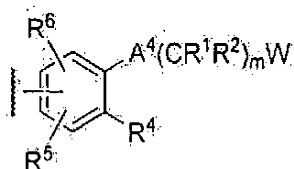
R^2 a R^{10} mohou společně tvořit skupinu $-(CH_2)_m-$;

R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou; a

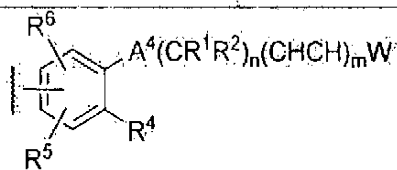
Q je skupina $(CR^1R^2)_r$ nebo skupina NR^{12} .

11. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 7, kde:

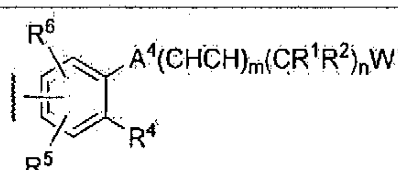
B je struktura vybraná ze skupiny, kterou tvoří obecný vzorec IVa, obecný vzorec IVb a obecný vzorec IVc



(IVa)



(IVb)



(IVc)

kde

A^4 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří skupina $(CR^1R^2)_n$, atom kyslíku, atom síry, skupina NR^1 , skupina SO_2NR^1 , skupina $CONR^1$, skupina CH_2NR^{11} , skupina NR^1SO_2 , skupina CH_2O , skupina CH_2NCOR^{11} a skupina CH_2CONR^1 ;

n je 0 až 5;

m je 1 až 4;

W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina a atom vodíku;

5 Z je skupina CO nebo skupina $(\text{CR}^1\text{R}^2)_n$;

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylóvou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

15 R^4 je vybrána ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , skupina SR^1 , skupina NR^1R^2 , alkylová skupina, skupina NZR^1 , skupina $\text{NSO}_2\text{R}^{11}$ a skupina CO_2R^1 ;

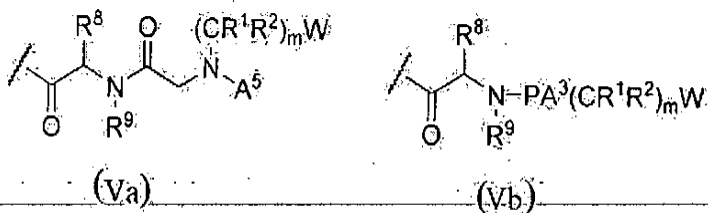
R^5 a R^6 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku, skupina OR^1 , atom halogenu, alkylová skupina a skupina NR^1R^2 ; a

20 R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina, alkenylová skupina, alkynylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylóvou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou.

12. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 7, kde:

30

B je struktura obecného vzorce Va nebo Vb:



kde

35 A^3 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina NR^1 , atom kyslíku, atom síry a skupina $(\text{CR}^1\text{R}^2)_r$;

A^5 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina SO_2R^{11} , skupina COR^7 a skupina $(\text{CR}^1\text{R}^2)_n\text{R}^7$;

40 n je 0 až 5;

m je 1 až 4;

r je 0 nebo 1;

45

W je vybráno ze skupiny, kterou tvoří skupina CO_2H , skupina SO_3H , skupina PO_4H_2 , tetrazolová skupina a atom vodíku;

P je skupina CO nebo skupina SO_2 ;

5

R^1 a R^2 jsou nezávisle na sobě vybrány ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou;

10

R^7 je vybráno ze skupiny, kterou tvoří atom vodíku; arylová skupina; substituovaná arylová skupina; arylalkylová skupina; alkylová skupina; alkenylová skupina; a alkylová skupina substituovaná heterocyklickou skupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou, alkoxylovou skupinou nebo atomem halogenu;

15

pokud R^8 je atom vodíku, potom R^9 je R^7 , nebo R^8 a R^9 mohou společně tvořit prolinový kruh, thioprolinový kruh nebo pipekolinový kruh; a

20

R^{11} je vybráno ze skupiny, kterou tvoří alkylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; cykloalkenylová skupina; arylová skupina; arylalkylová skupina; heterocyklická skupina; a alkylová skupina substituovaná cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, heterocyklickou skupinou, alkenylovou skupinou, alkynylovou skupinou, alkoxylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, arylalkoxyskupinou, thioalkoxyskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou.

25

30 **13. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje**

(a) inhibitor buněčné adheze podle nároku 1 v množství účinném pro prevenci, inhibici nebo potlačení buněčné adheze; a

35 (b) farmaceuticky přijatelný nosič.

14. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 1, vyznačující se tím, že jmenovaný inhibitor má IC_{50} 1 pM až 10 μM , měřeno pomocí testu přímé vazby VLA-4.

40 **15. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 14, vyznačující se tím, že jmenovaný inhibitor má IC_{50} 1 pM až 100 nM.**

16. Inhibitor buněčné adheze podle nároku 15, vyznačující se tím, že jmenovaný inhibitor má IC_{50} 1 pM až 10 nM.

45

17. Způsob přípravy inhibitoru buněčné adheze podle nároku 1 převedením první sloučeniny, která má IIb/IIIa inhibiční aktivitu, přičemž jmenovaná první sloučenina obsahuje IIb/IIIa determinant specifčnosti, přičemž jmenovaný determinant specifčnosti obsahuje fenylamidinovou skupinu nebo bazickou funkční skupinu, a integrinový skelet, na druhou, jinou sloučeninu, která je schopna rušit VLA-4 buněčnou adhezi u savců bez významné inhibice buněčné adheze založené na IIb/IIIa, vyznačující se tím, že zahrnuje stupně, při nichž se:

50

a) identifikuje fenylamidinová skupina v determinantu specifčnosti jmenované první sloučeniny nebo se, pokud není žádná přítomna, převede bazická funkční skupina ve jmenovaném deter-

minantu specifčnosti na fantomovou fenylamidinovou skupinu vytvořením fantomových vazeb v poloze para a odstraní se nepotřebné vazby;

- 5 b) odstraní se fenylamidinová skupina identifikovaná ve stupni a) a uvedená skupina se nahradí VLA-4 determinantem specifčnosti za vzniku druhé sloučeniny, přičemž druhou sloučeninou je sloučenina podle nároku 1.

10 18. Způsob podle nároku 17, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje stupeň, při němž se vloží další skupina na místo nebo do sousedství jmenovaného determinantu specifčnosti za propůjčení požadovaných charakteristik jmenované druhé sloučenině.

19. Způsob podle nároku 18, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jmenovanou další skupinou je methylenová skupina.

15 20. Způsob podle nároku 19, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že dále zahrnuje stupeň, při němž se modifikuje druhá sloučenina ze změny VLA-4 aktivity jmenované sloučeniny.

20 21. Způsob přípravy farmaceutického prostředku podle nároku 13 pro léčbu stavu spojeného s buněčnou adhezí, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že zahrnuje stupně, při nichž se:

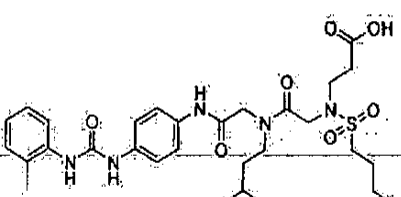
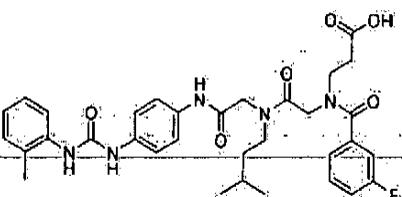
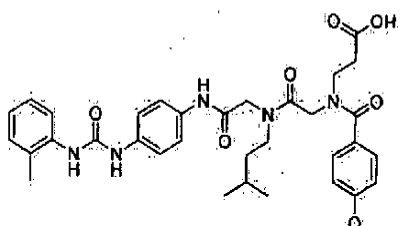
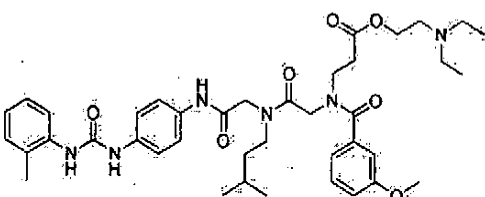
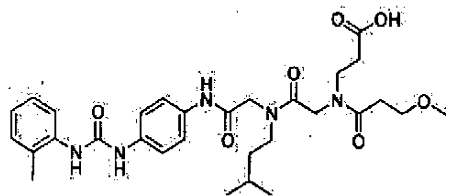
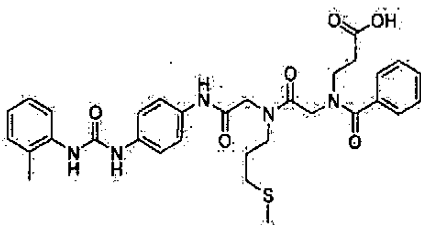
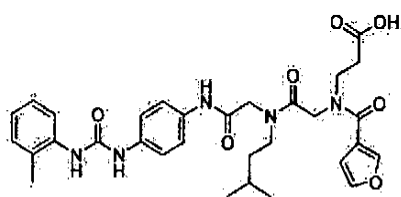
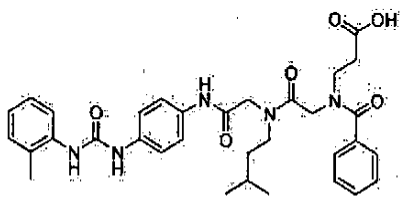
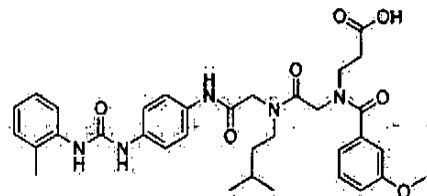
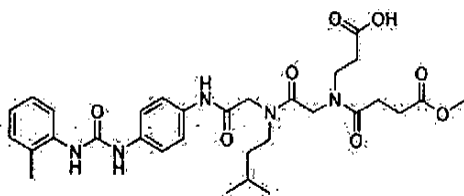
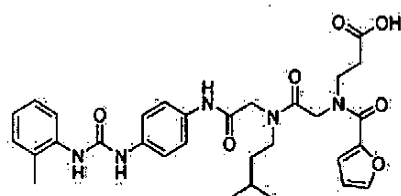
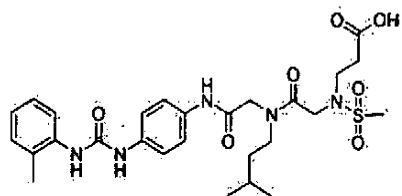
a) připraví první sloučenina, která má IIb/IIIa inhibiční aktivitu, přičemž jmenovaná první sloučenina obsahuje (i) IIb/IIIa determinant specifčnosti, přičemž jmenovaný determinant specifčnosti obsahuje fenylamidinovou skupinu nebo bazickou funkční skupinu obsahující atom dusíku, a (ii) integrinový skelet;

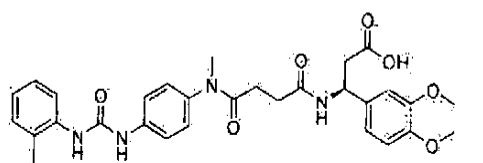
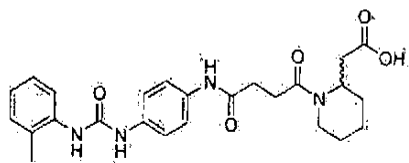
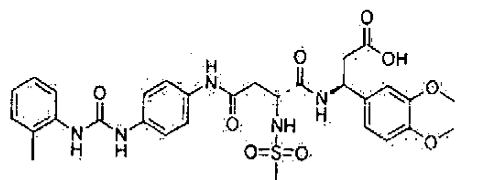
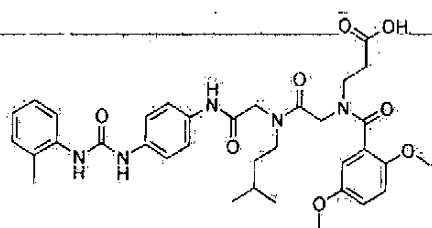
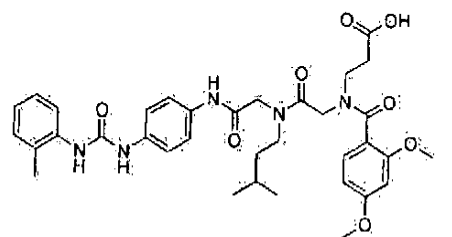
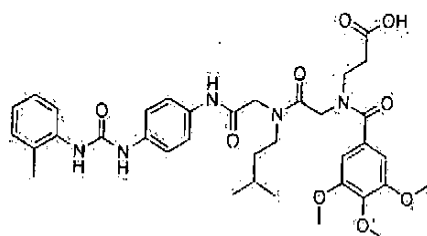
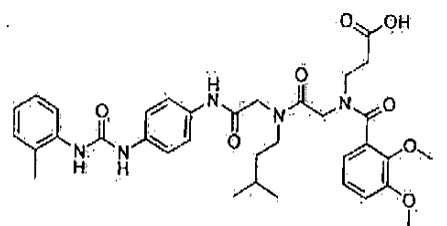
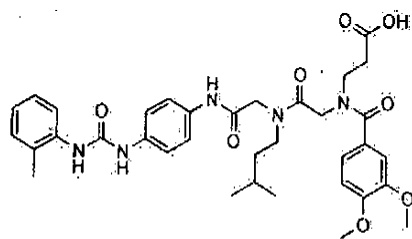
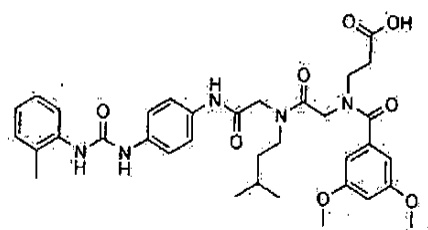
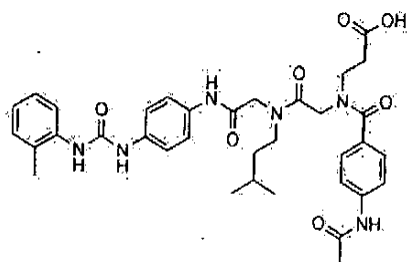
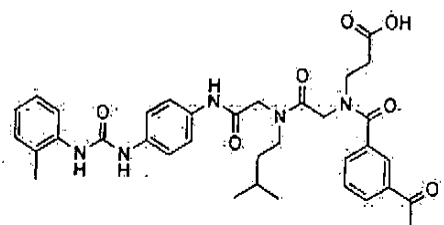
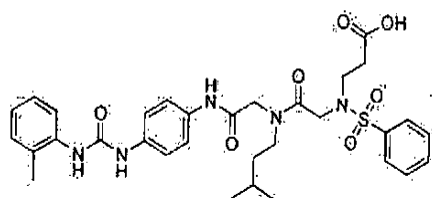
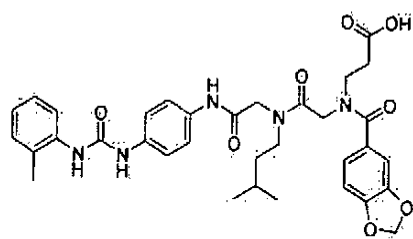
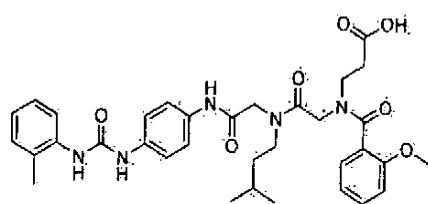
25 b) odstraní se jmenovaný IIb/IIIa determinant specifčnosti a nahradí se VLA-4 determinantem specifčnosti za vzniku druhé sloučeniny, která má VLA-4 inhibiční aktivitu; a

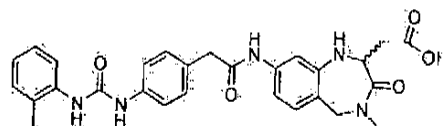
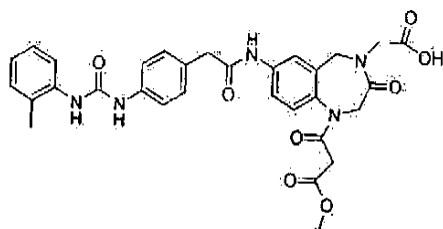
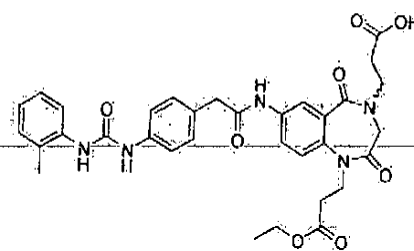
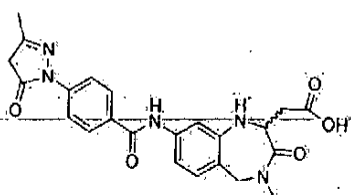
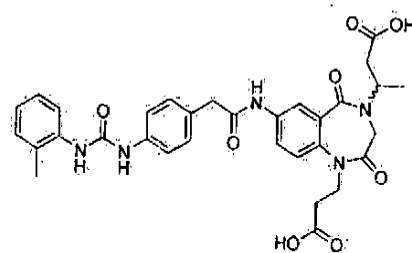
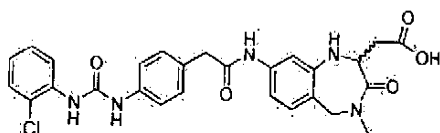
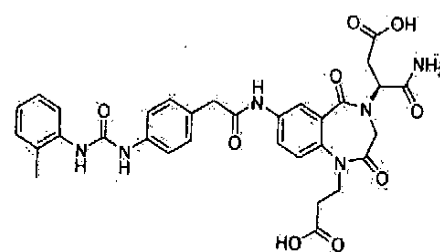
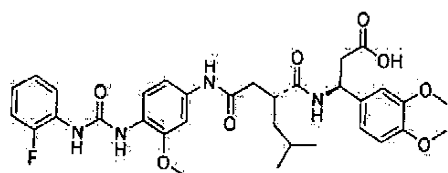
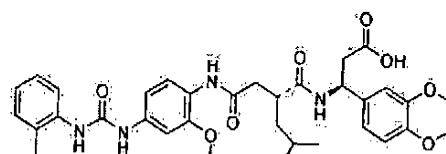
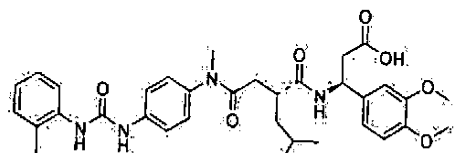
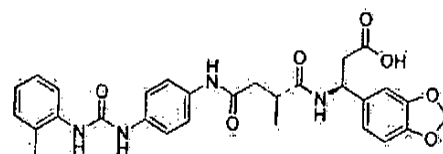
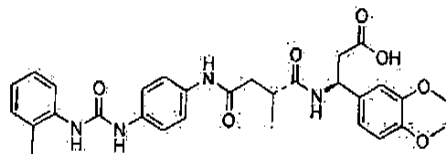
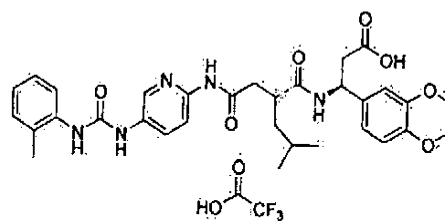
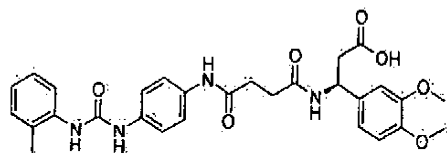
30 c) jmenovaná druhá sloučenina se smíchá s farmaceuticky přijatelným nosičem za vzniku farmaceutického prostředku podle nároku 17.

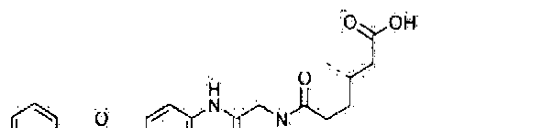
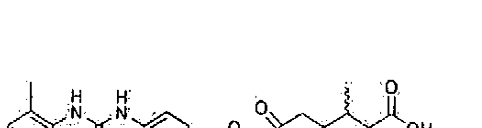
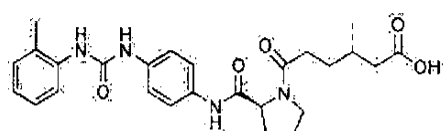
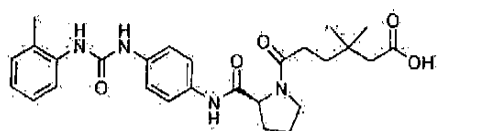
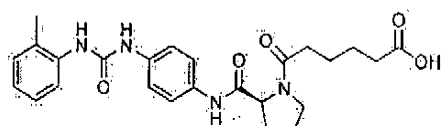
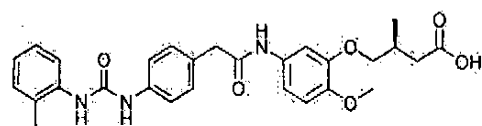
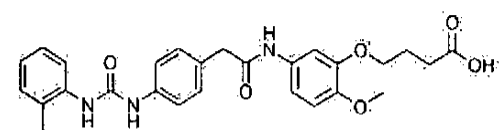
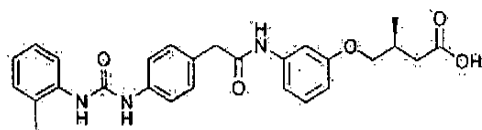
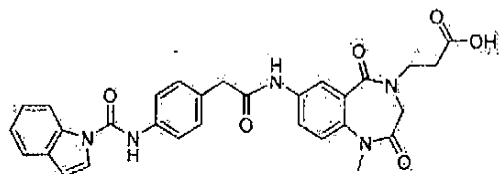
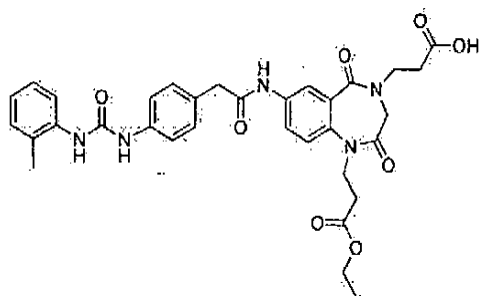
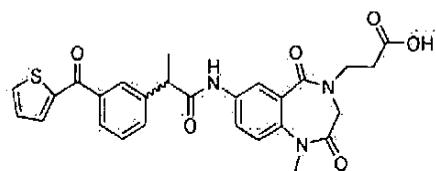
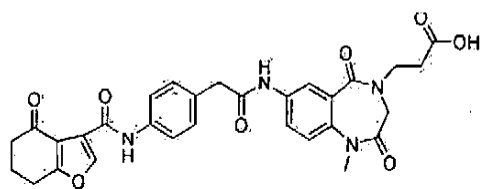
22. Použití inhibitoru buněčné adheze obecného vzorce I podle nároku 1 pro přípravu léčiva k léčení stavu souvisejícího s buněčnou adhezí u savce.

35 23. Použití podle nároku 22, při němž se inhibitor vybere ze skupiny, kterou tvoří:

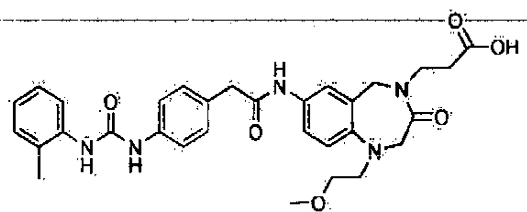
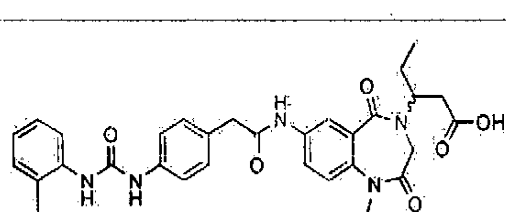


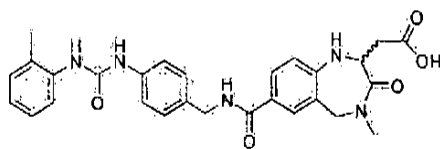
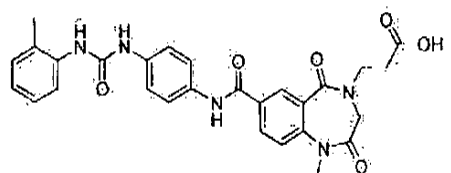
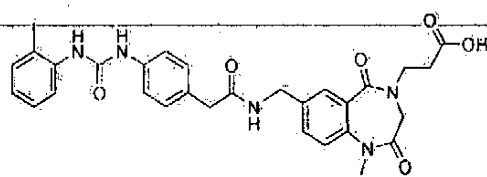
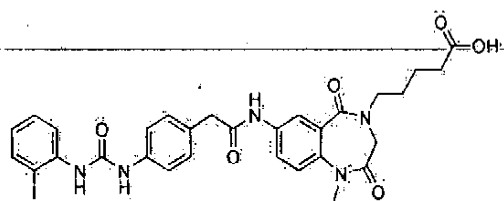
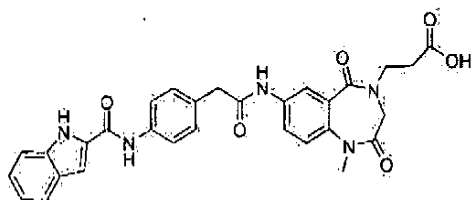
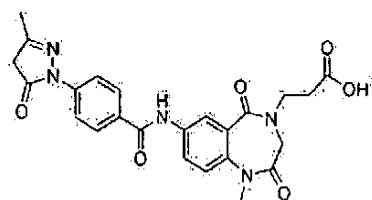
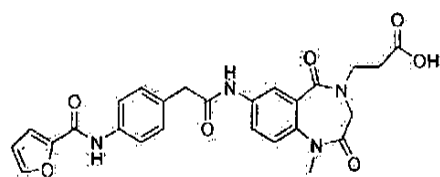
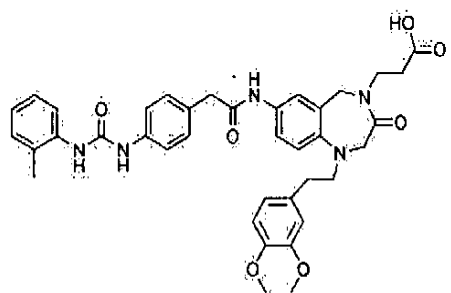
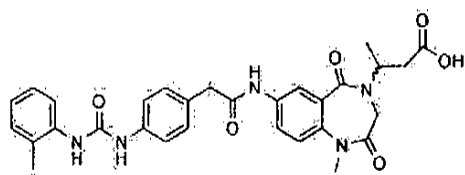
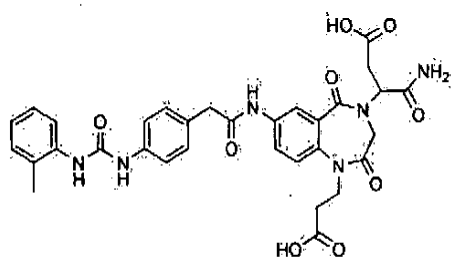
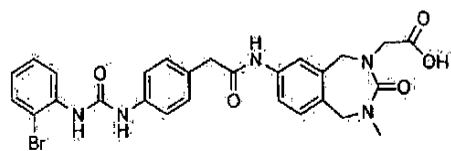
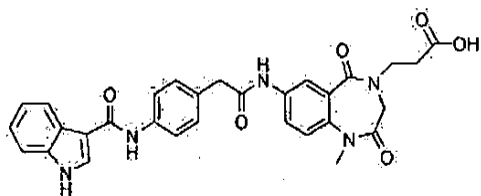
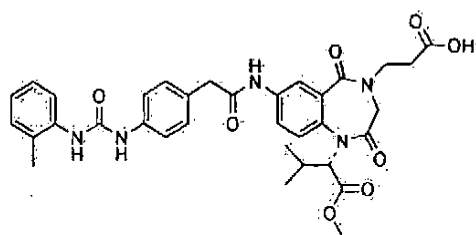


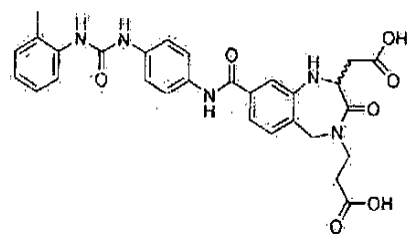
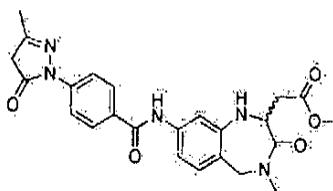
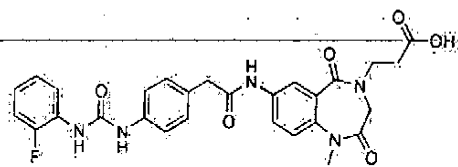
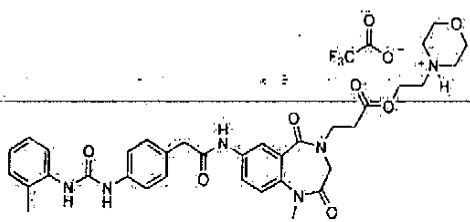
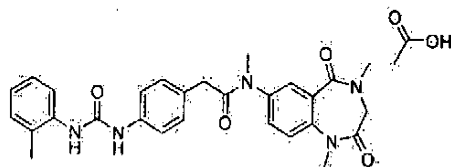
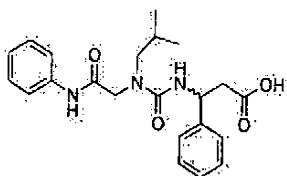
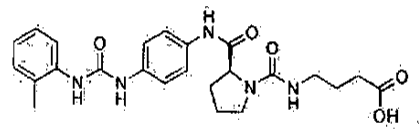
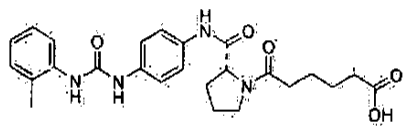
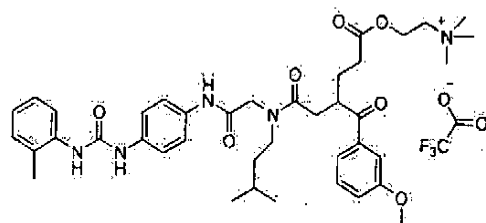
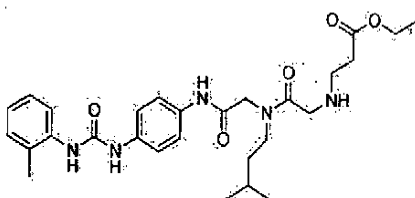
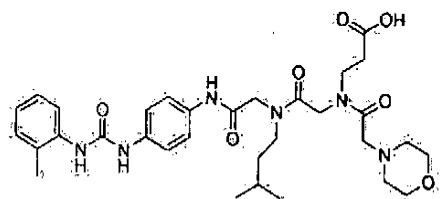
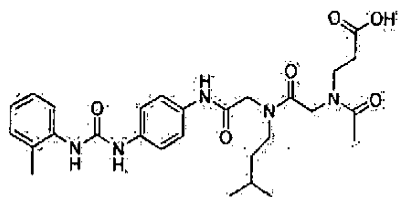
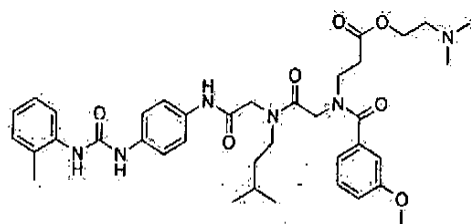
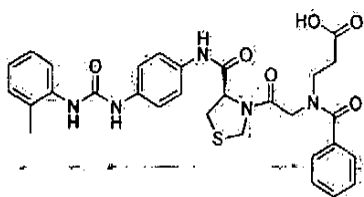
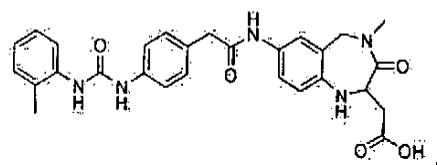
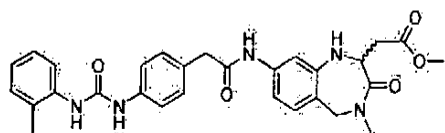


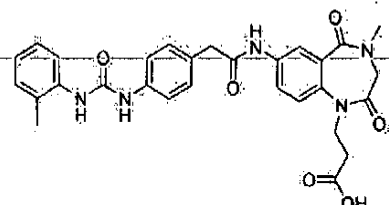
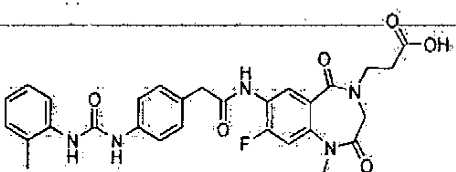
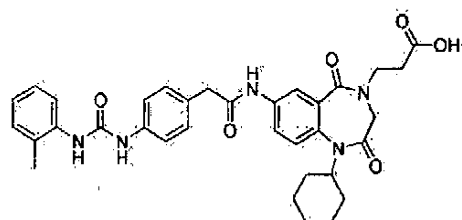
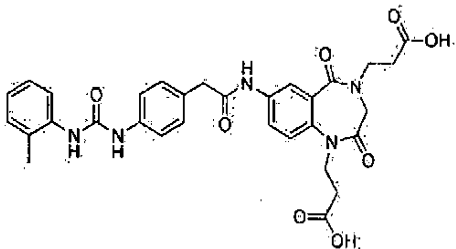
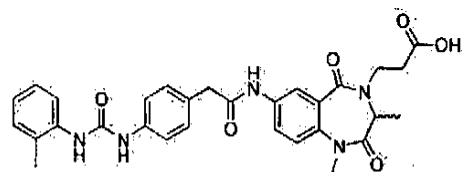
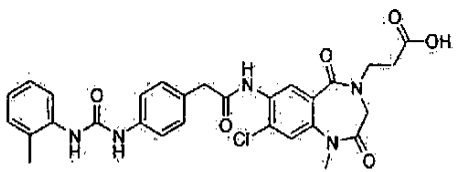
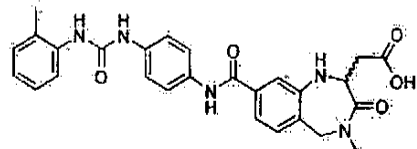
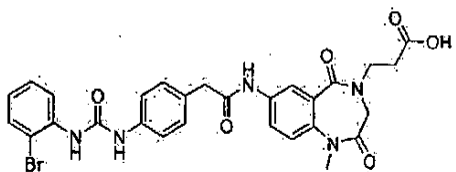
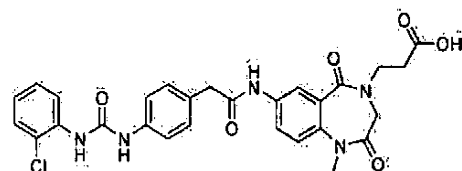
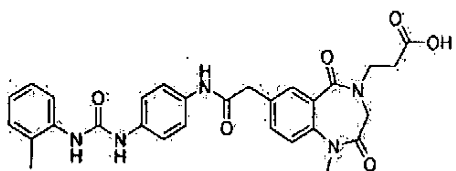
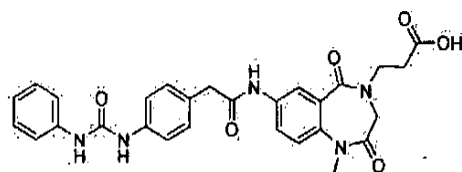
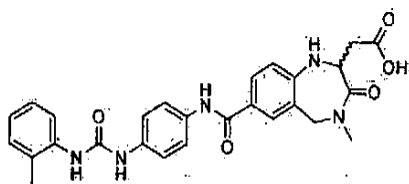
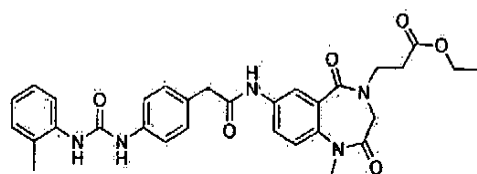
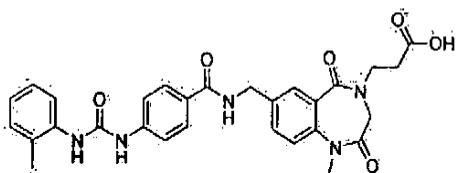


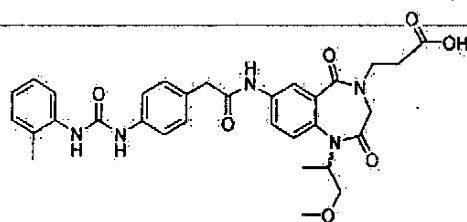
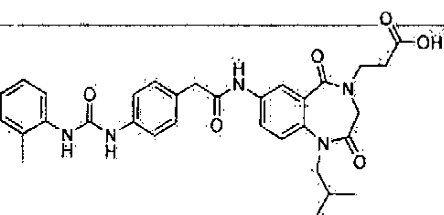
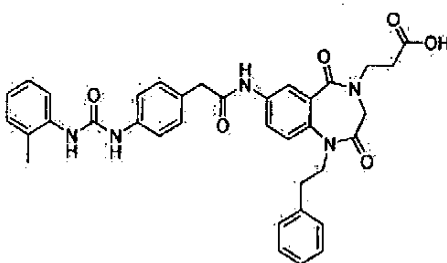
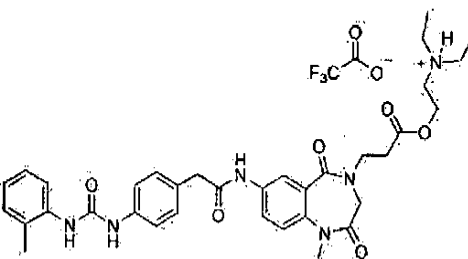
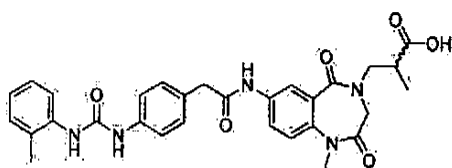
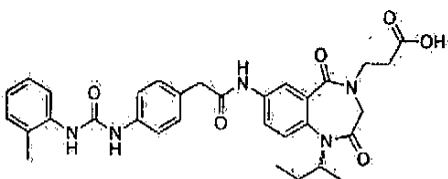
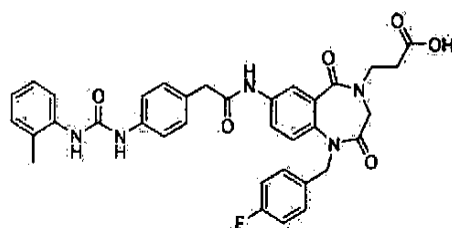
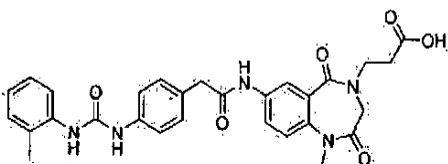
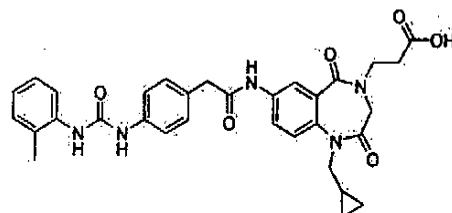
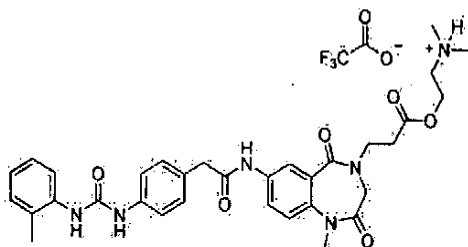
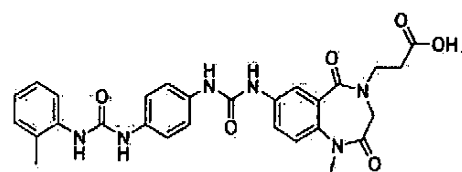
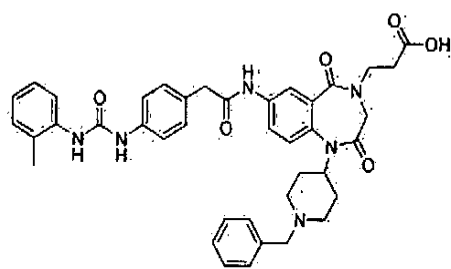
24. Použití podle nároku 22, při němž se sloučenina vybere ze skupiny, kterou tvoří:

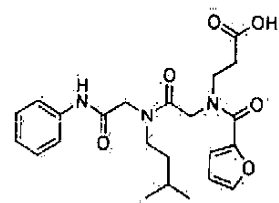
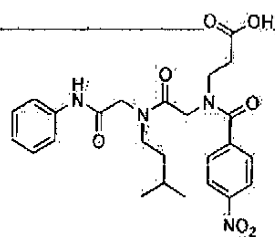
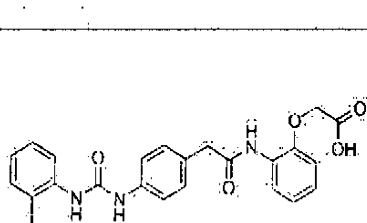
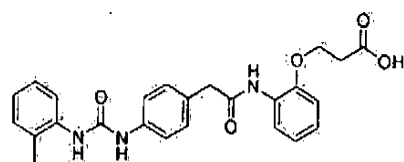
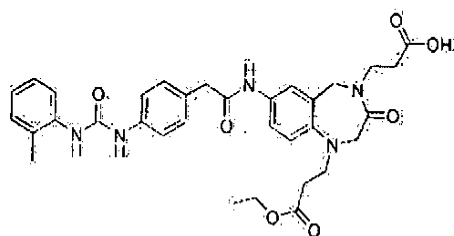
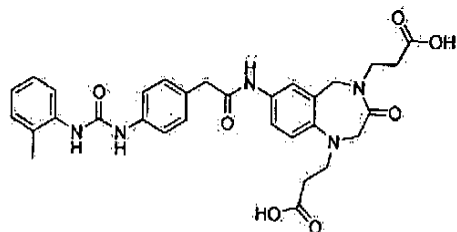
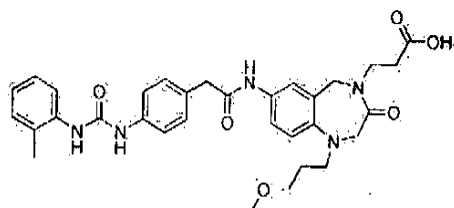
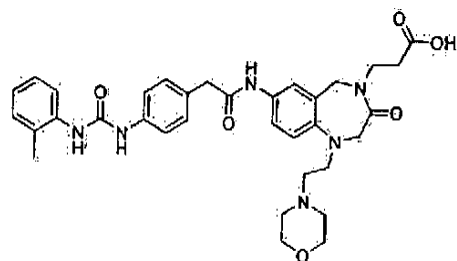
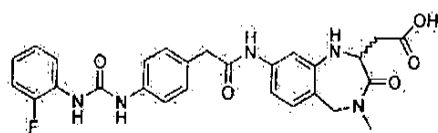
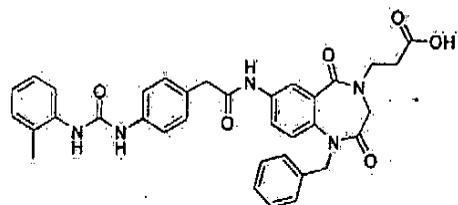
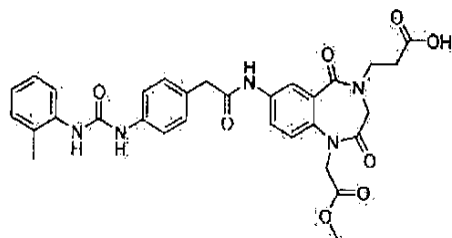
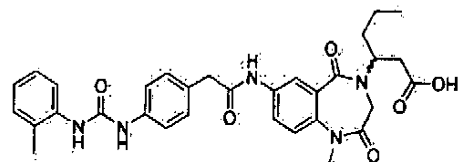
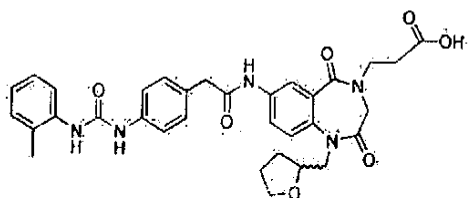


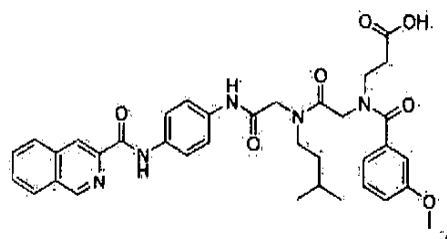
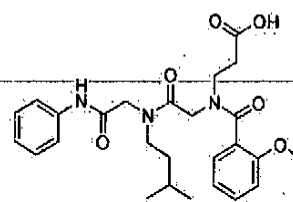
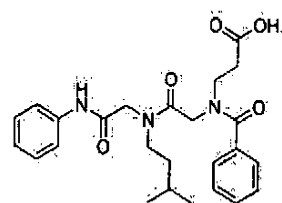
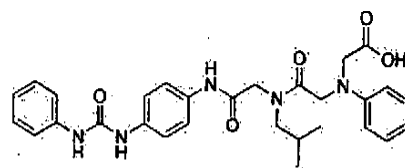
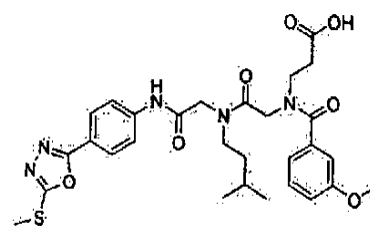
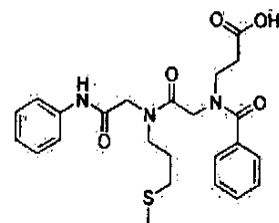
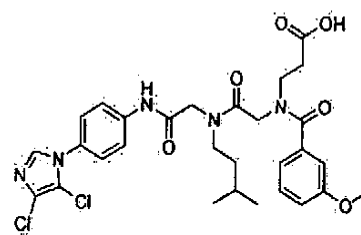


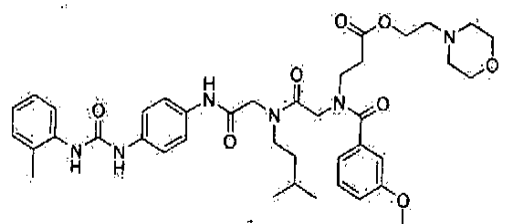
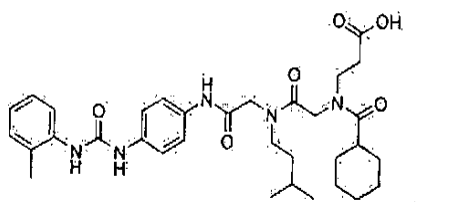
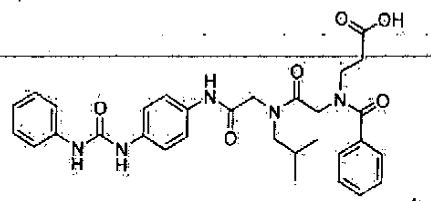
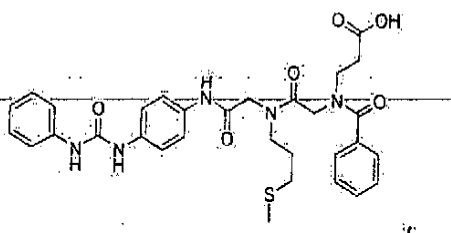
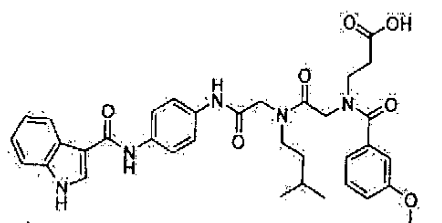
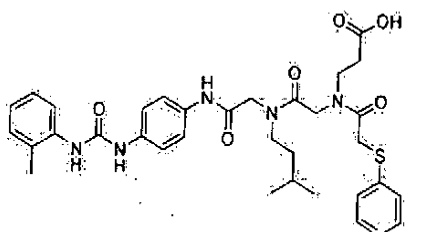
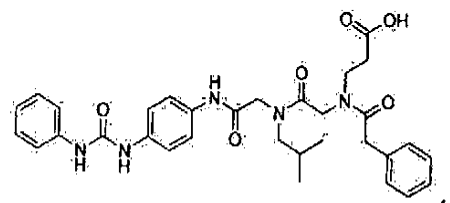
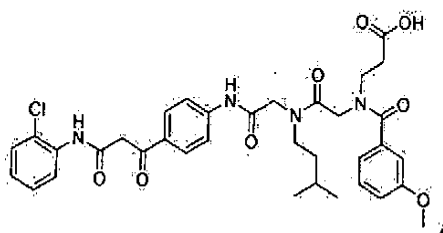
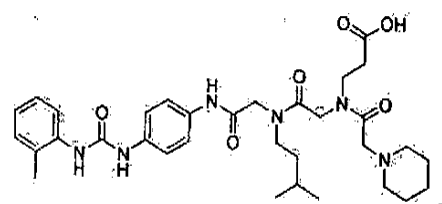
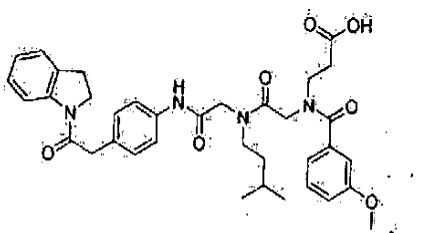
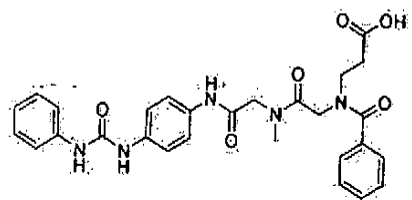
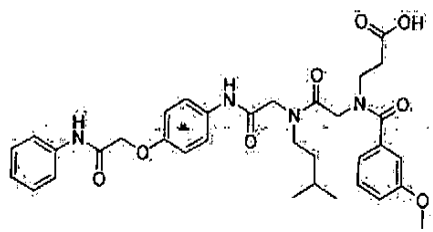
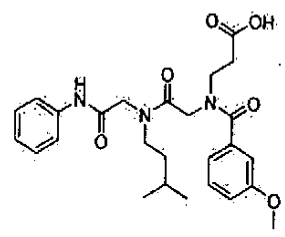
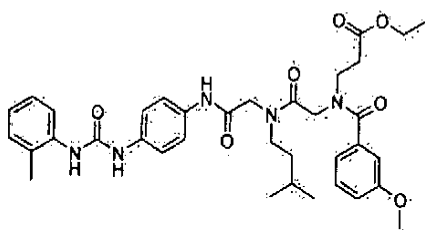


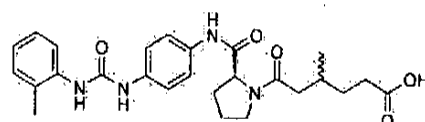
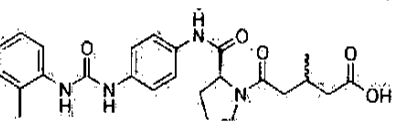
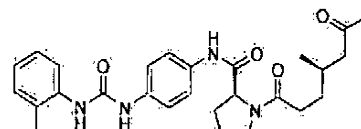
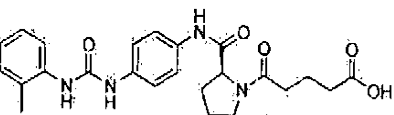
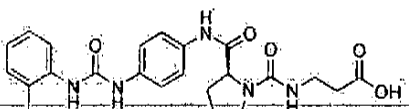
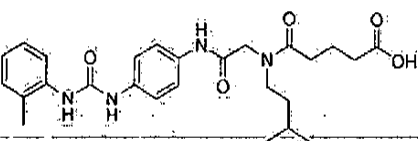
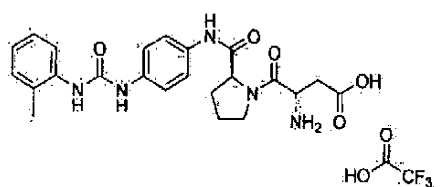
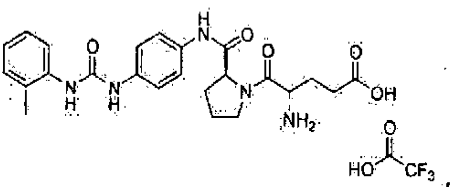
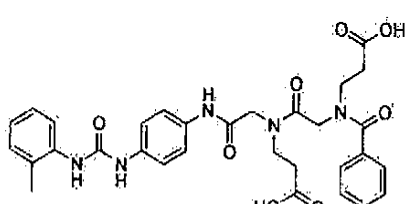
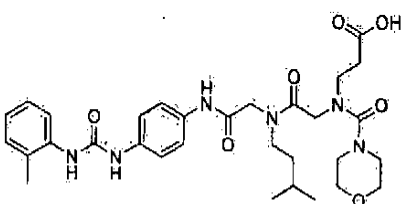
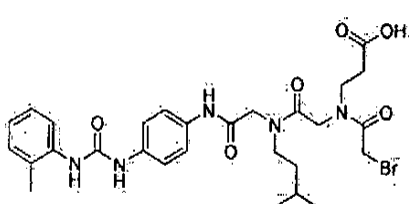
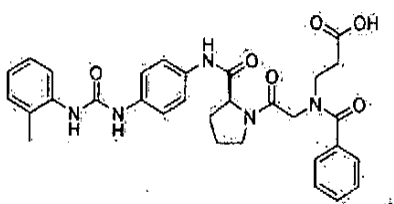
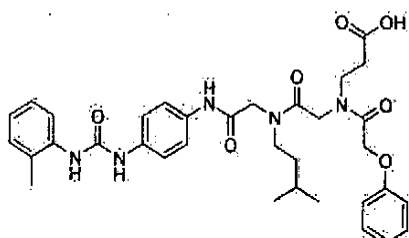
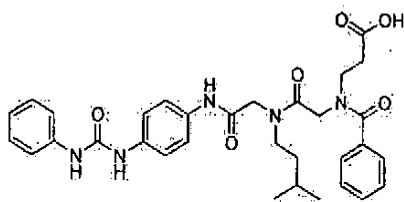
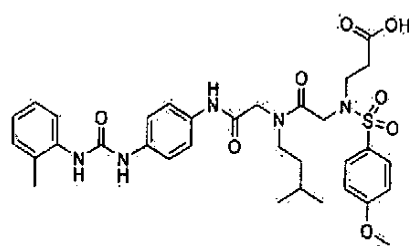
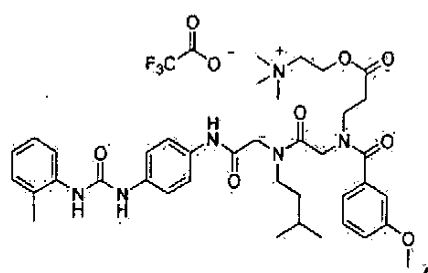


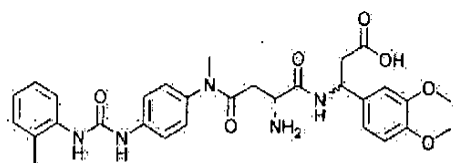
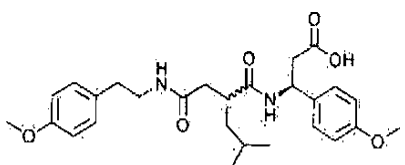
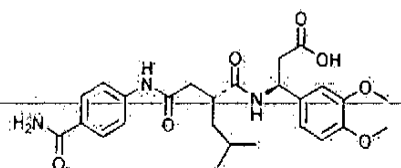
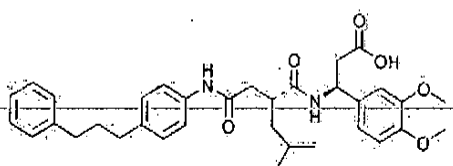
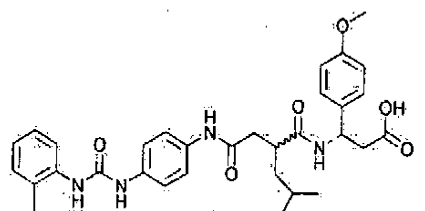
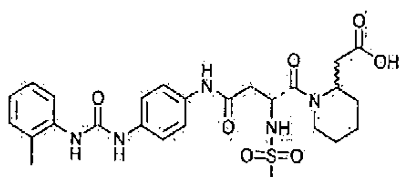
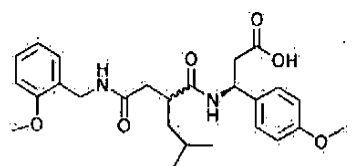
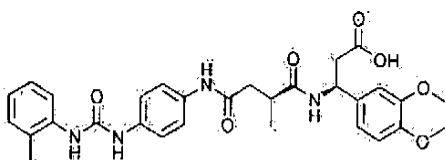
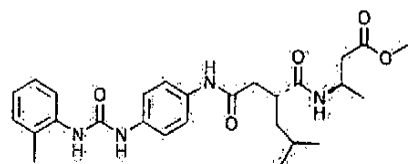
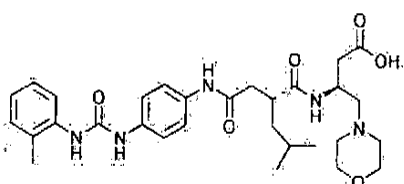
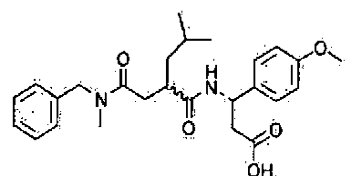
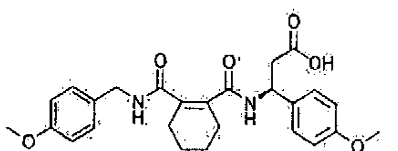
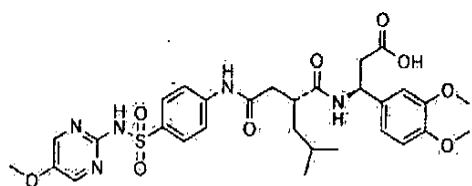
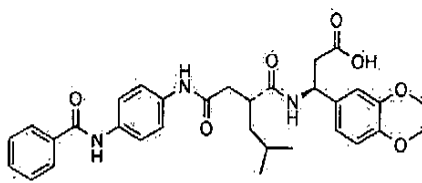
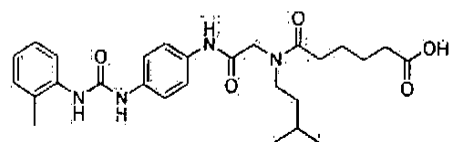
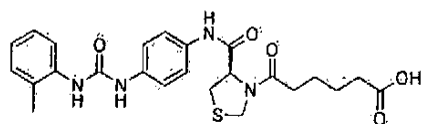


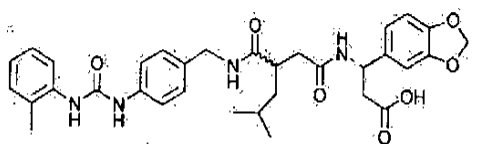
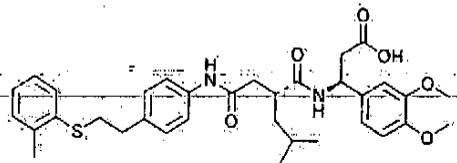
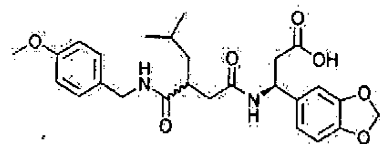
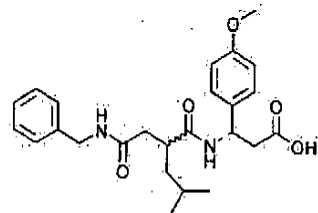
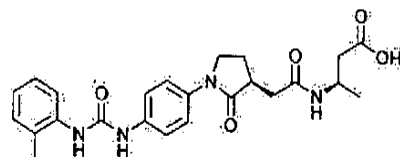
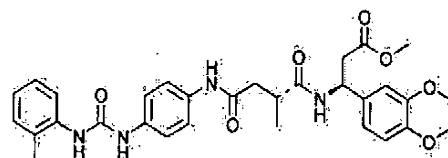
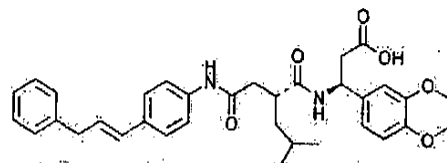
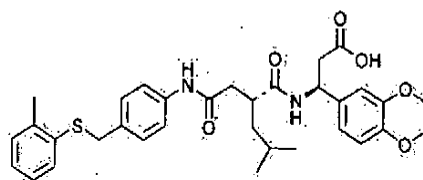


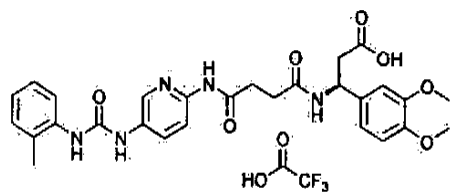
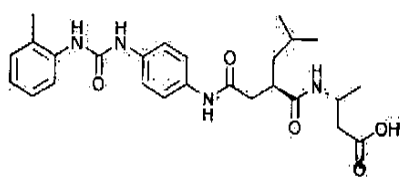
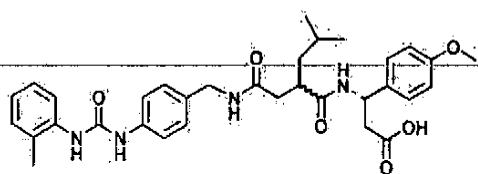
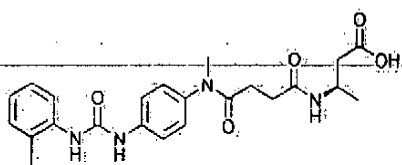
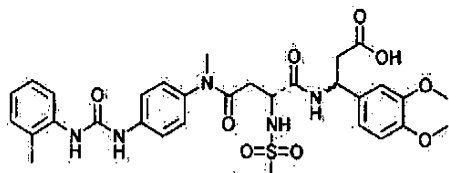
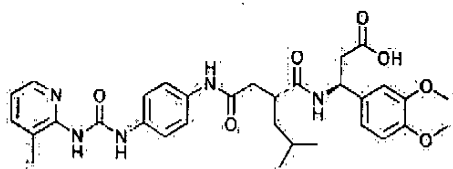
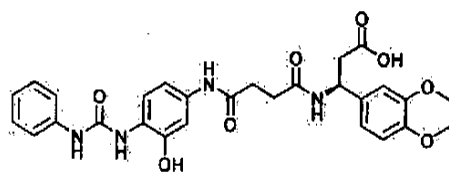
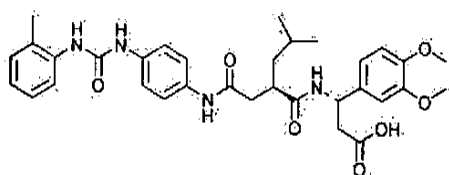
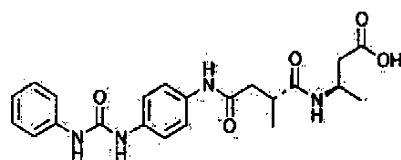
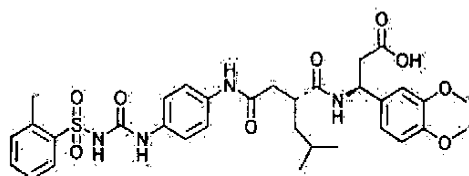
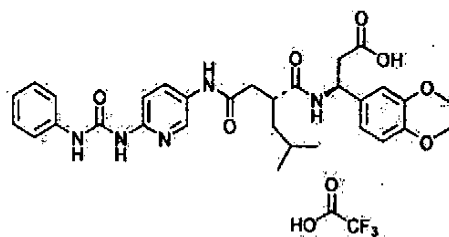
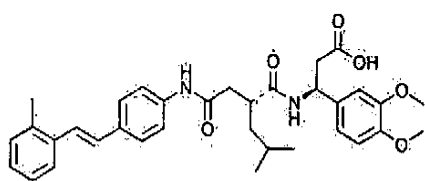
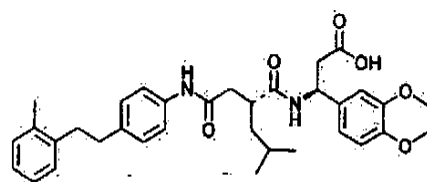
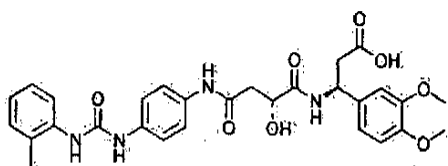
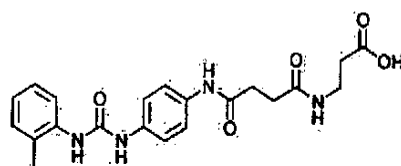
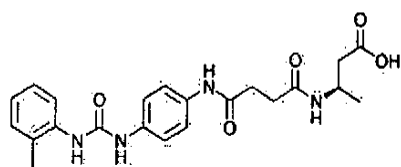


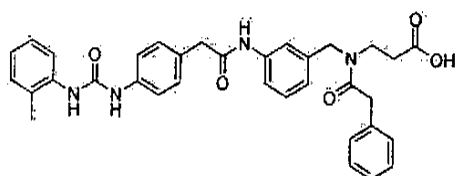
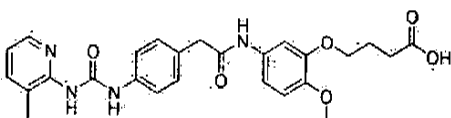
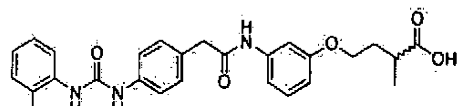
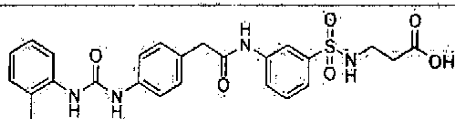
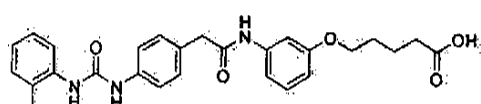
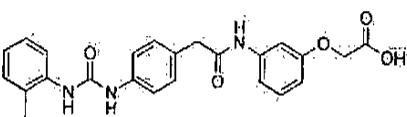
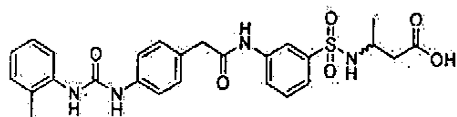
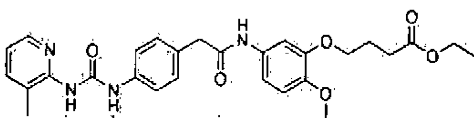
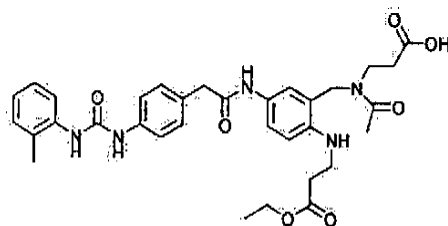
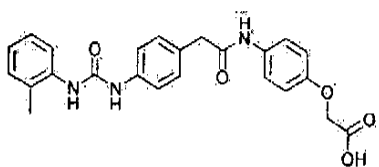
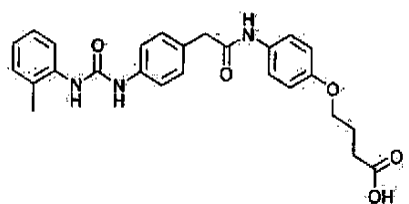
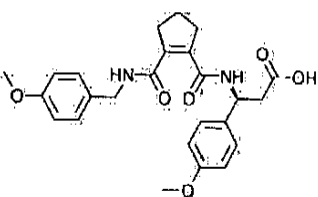
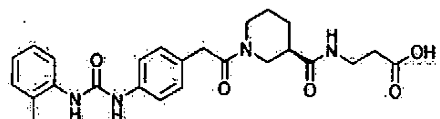
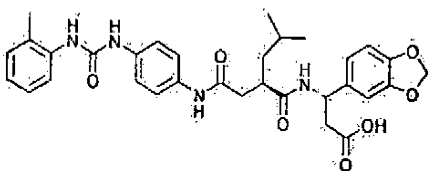
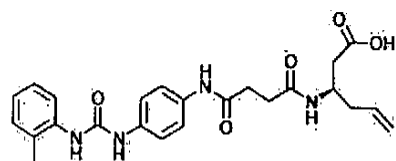
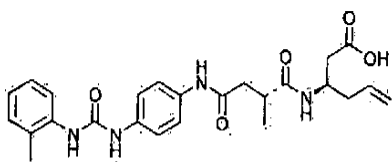
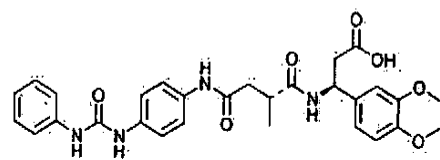
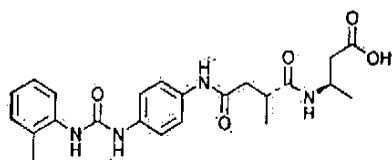


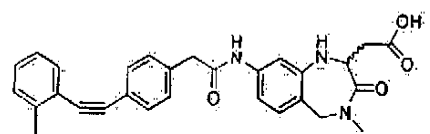
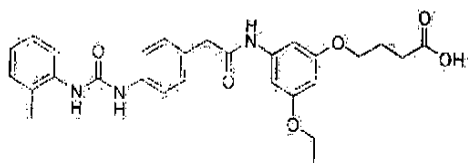
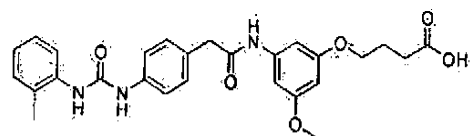
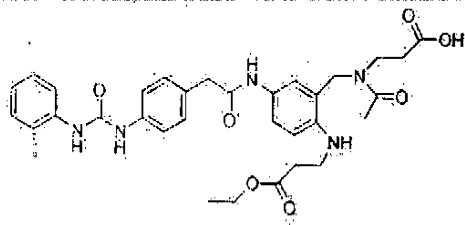
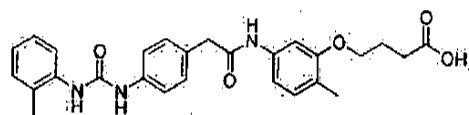
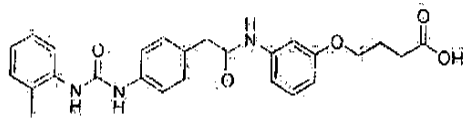
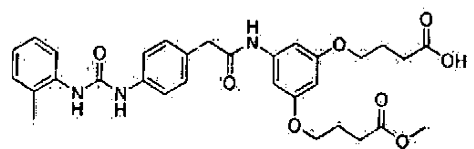
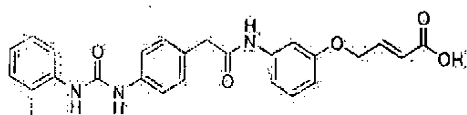
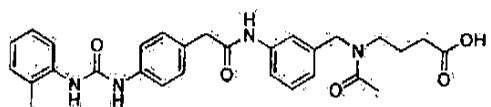
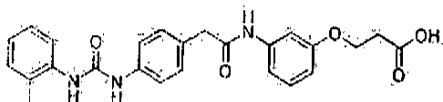
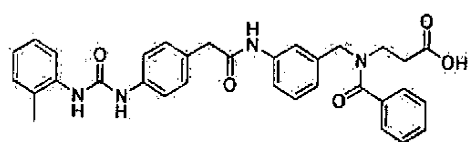
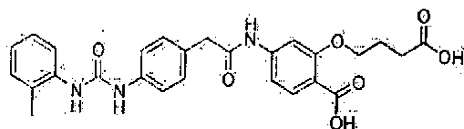
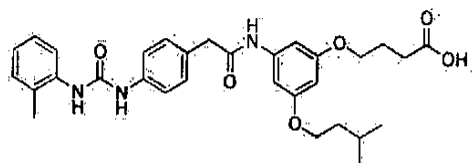
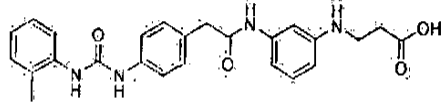
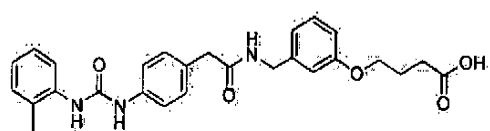
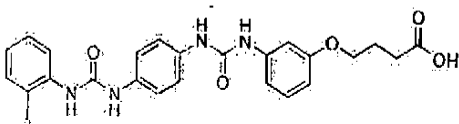
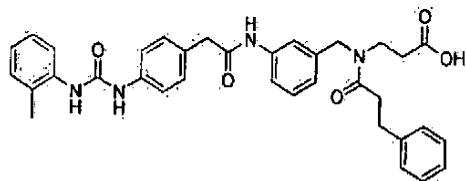
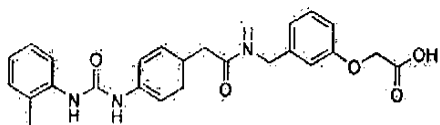
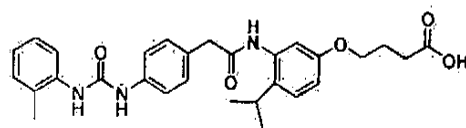
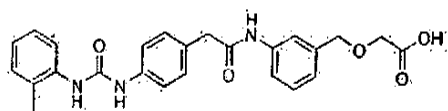


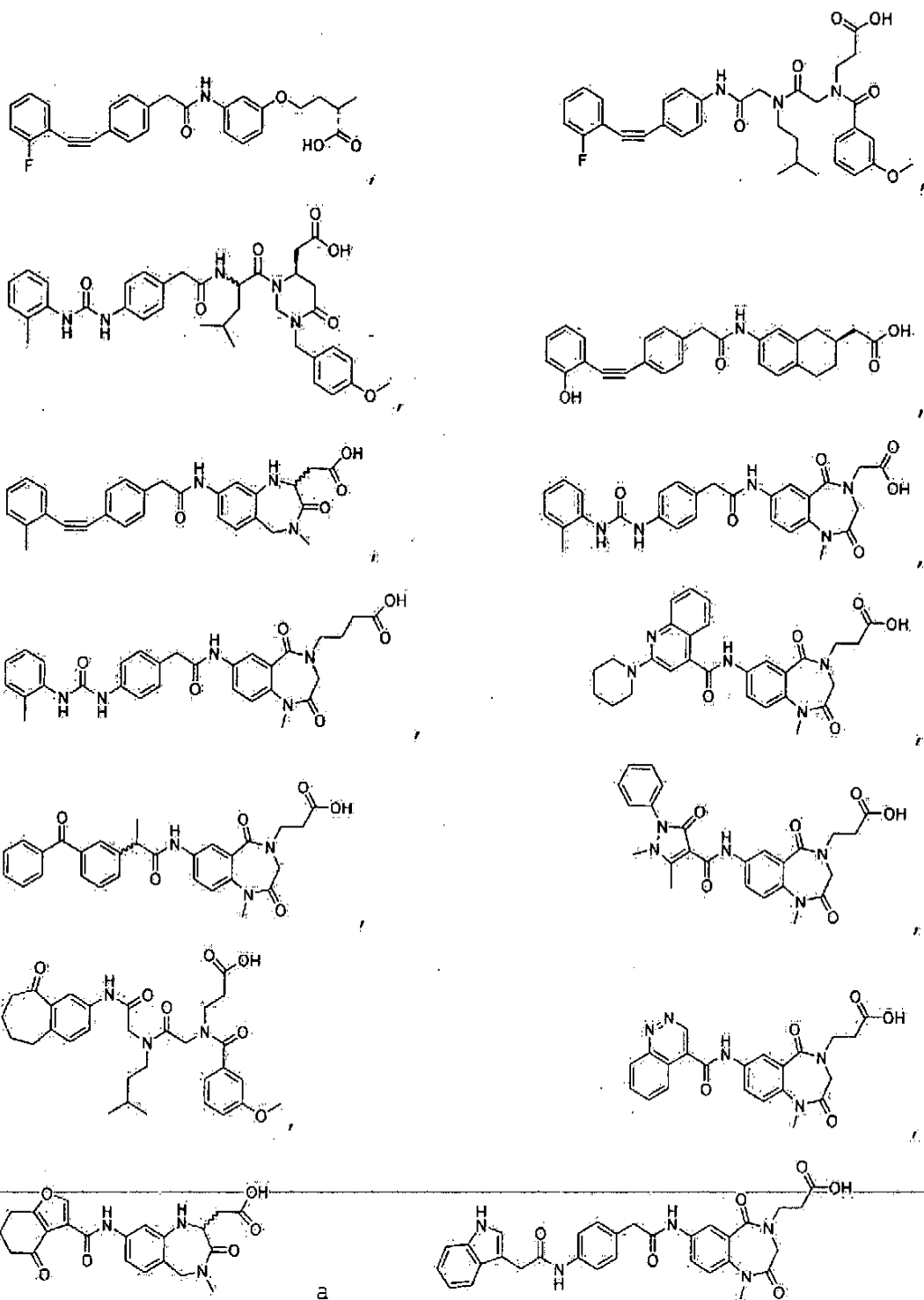












25. Použití podle nároku 22, při němž se A vybere ze skupiny, kterou tvoří alifatická acylová skupina popřípadě substituovaná N-alkylamidorskupinou nebo N-arylamidorskupinou; aroylová skupina; heterocykloylová skupina; alkylsulfonylová skupina nebo arylsulfonylová skupina; aryl-
 5 alkylkarbonylová skupina popřípadě substituovaná aroylovou skupinou; heterocykloalkylkarbonylová skupina; alkoxykarbonylová skupina; arylalkyloxykarbonylová skupina; cykloalkylkarbonylová skupina popřípadě kondenzovaná s aroylovou skupinou; heterocykloalkoxykarbonylová skupina; alkylaminokarbonylová skupina; arylaminokarbonylová skupina a arylalkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná bis(alkylsulfonyl)aminoskupinou, alkoxykarbonyl-
 10 aminoskupinou nebo alkenylovou skupinou; alkylsulfonylová skupina; arylalkylsulfonylová skupina; arylsulfonylová skupina; cykloalkylsulfonylová skupina popřípadě kondenzovaná s aroylovou skupinou; heterocyklylsulfonylová skupina; heterocyklylalkylsulfonylová skupina; aryl-

alkoxykarbonylová skupina; aryloxykarbonylová skupina; cykloalkyloxykarbonylová skupina; heterocyklyloxykarbonylová skupina; heterocyklylalkoxykarbonylová skupina; mono- nebo dialkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; (alkyl)(arylalkyl)-aminokarbonylová skupina; mono- nebo diarylalkylaminokarbonylová skupina; mono- nebo diarylaminokarbonylová skupina; (aryl)(alkyl)aminokarbonylová skupina; mono- nebo dicykloalkylaminokarbonylová skupina; heterocyklylaminokarbonylová skupina; heterocyklylalkylaminokarbonylová skupina; (alkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; (alkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylová skupina; (arylalkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; (arylalkyl)(heterocyklylalkyl)aminokarbonylová skupina; alkenoylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkenylsulfonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkynoylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkynylsulfonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; cykloalkenylkarbonylová skupina; cykloalkenylsulfonylová skupina; cykloalkylalkanoylová skupina; cykloalkylalkylsulfonylová skupina; arylaroylová skupina, biarylsulfonylová skupina; alkoxy-sulfonylová skupina; arylalkoxy-sulfonylová skupina; alkylaminosulfonylová skupina; aryloxy-sulfonylová skupina; arylaminosulfonylová skupina; N-arylmočovinou substituovaná alkanoylová skupina; N-arylmočovinou substituovaná alkylsulfonylová skupina; cykloalkenylovou skupinou substituovaná karbonylová skupina; cykloalkenylovou skupinou substituovaná sulfonylová skupina; alkenoxykarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkenoxy-sulfonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkynoxykarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkynoxy-sulfonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkenylaminokarbonylová skupina nebo alkynylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkenylaminosulfonylová skupina nebo alkynylaminosulfonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; acylaminoskupinou substituovaná alkanoylová skupina; acylaminoskupinou substituovaná alkylsulfonylová skupina; aminokarbonylovou skupinou substituovaná alkanoylová skupina; karbamoylovou skupinou substituovaná alkanoylová skupina; karbamoylovou skupinou substituovaná alkylsulfonylová skupina; heterocyklylalkanoylová skupina; heterocyklylaminosulfonylová skupina; karboxyalkylovou skupinou substituovaná arylalkylová skupina; karboxyalkylovou skupinou substituovaná arylalkylsulfonylová skupina; s oxokarbocyklylovou skupinou kondenzovaná aroylová skupina; s oxokarbocyklylovou skupinou kondenzovaná arylsulfonylová skupina; heterocyklylalkanoylová skupina; N',N'-alkyl,arylhydrazinokarbonylová skupina; aryloxy-skupinou substituovaná alkanoylová skupina a heterocyklylalkylsulfonylová skupina; alkenylová skupina; alkynylová skupina; cykloalkylová skupina; s arylovou skupinou kondenzovaná cykloalkylová skupina; cykloalkenyllová skupina; arylová skupina; arylovou skupinou substituovaná alkylová skupina; arylovou skupinou substituovaná alkenylová skupina; arylovou skupinou substituovaná alkynylová skupina; cykloalkylovou skupinou substituovaná alkylová skupina; cykloalkenyllovou skupinou substituovaná cykloalkylová skupina; biarylová skupina; alkoxy-skupina; alkenoxy-skupina; alkynoxy-skupina; arylovou skupinou substituovaná alkoxy-skupina; alkylaminoskupina; alkenylaminoskupina; alkynylaminoskupina; arylovou skupinou substituovaná alkylaminoskupina; arylovou skupinou substituovaná alkenylaminoskupina; arylovou skupinou substituovaná alkynylaminoskupina; aryloxy-skupina, arylaminoskupina; N-alkylmočovinou substituovaná alkylová skupina; N-arylmočovinou substituovaná alkylová skupina; alkylkarbonylaminoskupinou substituovaná alkylová skupina; heterocyklylová skupina; heterocyklylovou skupinou substituovaná aminoskupina; karboxyalkylovou skupinou substituovaná arylalkylová skupina; s oxokarbocyklylovou skupinou kondenzovaná arylová skupina; heterocyklylalkylová skupina; alkylaminokarbonylová skupina; arylaminokarbonylová skupina a arylalkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná bis(alkylsulfonyl)aminoskupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou nebo alkenyllovou skupinou; heterocyklylsulfonylová skupina; heterocyklyloxykarbonylová skupina; mono- nebo dialkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; mono- nebo diarylalkylaminokarbonylová skupina; mono- nebo diarylaminokarbonylová skupina; (aryl)(alkyl)aminokarbonylová skupina; mono- nebo dicykloalkylaminokarbonylová skupina; heterocyklylaminokarbonylová skupina; (alkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; (arylalkyl)(heterocyklyl)aminokarbonylová skupina; alkylaminosulfonylová skupina; arylaminosulfonylová skupina; alkenylaminokarbonylová skupina nebo alkynylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; alkenyl-

aminosulfonylová skupina nebo alkynylaminosulfonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; heterocyklylaminosulfonylová skupina; arylovou skupinou substituovaná alkenoxyskupina; arylovou skupinou substituovaná alkynoxyskupina; arylmočovinou substituovaná arylalkylkarbonylaminoskupina; heteroarylamidoskupinou substituovaná arylalkylkarbonylaminoskupina; a arylmočovinou substituovaná arylmočovina.

26. Použití podle nároku 25, při němž se A vybere ze skupiny, kterou tvoří alifatická acylová skupina popřípadě substituovaná N-alkyl- nebo N-arylamidoskupinou; aroylová skupina; heterocykloylová skupina; alkyl- a arylsulfonylová skupina; arylalkylkarbonylová skupina popřípadě substituovaná arylovou skupinou; heterocykloalkylkarbonylová skupina; alkoxylová skupina; arylalkyloxykarbonylová skupina; cykloalkylkarbonylová skupina popřípadě kondenzovaná s arylovou skupinou; heterocykloalkoxykarbonylová skupina; alkylaminokarbonylová skupina; arylaminokarbonylová skupina a arylalkylaminokarbonylová skupina popřípadě substituovaná bis-(alkylsulfonyl)aminoskupinou, alkoxykarbonylaminoskupinou nebo alkenylovou skupinou.

27. Použití podle nároku 26, při němž se A vybere ze skupiny, kterou tvoří alifatická acylová skupina, aroylová skupina, arylalkylkarbonylová skupina, heterocykloylová skupina, alkoxykarbonylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina a heterocykloalkylkarbonylová skupina.

28. Použití podle nároku 27, při němž se A vybere ze skupiny, kterou tvoří (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná arylalkylkarbonylová skupina, (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná arylalkylová skupina a (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná arylová skupina.

29. Použití podle nároku 28, při němž se A vybere ze skupiny, kterou tvoří (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná fenylmethylkarbonylová skupina, (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná fenylmethylová skupina a (N-Ar'-močovinou) para-substituovaná fenyllová skupina.

30. Použití podle nároku 22, při němž je jmenovaným stavem souvisejícím s buněčnou adhezí astma nebo syndrom respirační tísně dospělých.

31. Použití podle nároku 22, při němž je jmenovaným stavem souvisejícím s buněčnou adhezí mnohočetná skleróza.

32. Použití podle nároku 22, při němž je jmenovaným stavem souvisejícím s buněčnou adhezí diabetes.

33. Použití podle nároku 22, při němž je jmenovaným stavem souvisejícím s buněčnou adhezí zánětlivé nebo autoimunitní onemocnění.

Konec dokumentu
