

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 15.08.2001

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 18.08.2000 17.05.2001

(31) Číslo prioritní přihlášky: 2000/00248728 2000/01147451

(33) Země priority: JP JP

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 18.06.2003
(Věstník č. 6/2003)

(86) PCT číslo: PCT/JP01/07039

(87) PCT číslo zveřejnění: WO02/016329

(21) Číslo dokumentu:

2003 - 481

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 239/06 A 61 P 1/04
C 07 D 401/12 A 61 P 35/00
C 07 D 253/08
A 61 K 31/517
A 61 K 31/506
A 61 P 19/02
A 61 P 29/00
A 61 P 11/06

(71) Přihlašovatel:

AJINOMOTO CO., INC., Tokyo, JP;

(72) Původce:

Makino Shingo, Kawasaki-shi, JP;
Okuzumi Tatsuya, Kawasaki-shi, JP;
Yoshimura Toshihiko, Kawasaki-shi, JP;
Satake Yuko, Kawasaki-shi, JP;
Suzuki Nobuyasu, Kawasaki-shi, JP;
Izawa Hiroyuki, Kawasaki-shi, JP;
Sagi Kazuyuki, Kawasaki-shi, JP;
Chiba Akira, Kawasaki-shi, JP;
Nakanishi Eiji, Kawasaki-shi, JP;
Murata Masahiro, Kawasaki-shi, JP;
Tsuji Takashi, Kawasaki-shi, JP;

(74) Zástupce:

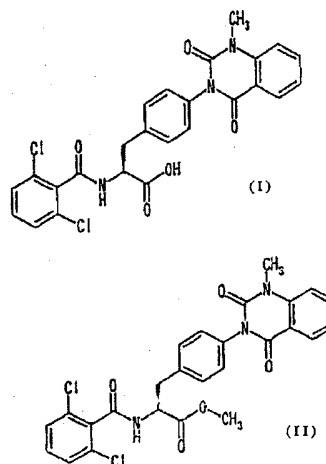
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Fenylalaninové deriváty, farmaceutické
prostředky obsahující tyto deriváty a použití**

(57) Anotace:

Specifické fenylalaninové deriváty a jejich analogy obecného vzorce I a II, které mají antagonistický účinek na α -4-integrin. Tyto sloučeniny jsou používány jako terapeutická činidla pro různá onemocnění, na nichž se podílí α -4-integrin, jako např. revmatoidní artritida, zánětová střevní skleróza, Sjögrenův syndrom, apod.



JUDr. Miloš Věšetec
advokát
120 00 PRAHA 2, Hálkova 2

Fenylalaninové deriváty, farmaceutické prostředky obsahující tyto deriváty a použití

Oblast techniky

Vynález se týká nových fenylalaninových derivátů a použití těchto fenylalaninových derivátů jako účinných léčiv. Předmětný vynález se rovněž týká sloučenin, které jsou využitelné jako terapeutická činidla nebo jako preventivní činidla v případě zánětových onemocnění, v jejichž případě se na patologickém průběhu onemocnění podílí proces adheze α -4-integrinů. Z dosavadního stavu techniky je známo, že α -4-integriny se podílí na takových onemocněních, jakými jsou revmatoidní artritida, zánětová střevní onemocnění, systemický lupus erythematosus, roztroušená skleróza, Sjögrenův syndrom, astma, psoriáza, alergie, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, arteriální skleróza, restenóza, proliferace nádorů, rakovinové metastázy a odmítnutí transplantátu. Sloučeniny podle předmětného vynálezu, které projevují antagonistický účinek ve vztahu k α -4-integrinům jsou použitelné jako terapeutická činidla nebo preventivní činidla působící při výše uvedených onemocněních.

Dosavadní stav techniky

V případě zánětových onemocnění je všeobecně známo, že v případě, že mikroorganismy napadnou tkáň nebo v případech, kdy je tkáň poškozena, hrají leukocyty velmi důležitou roli projevující se exkluzí mikroorganismu nebo zahojením poškozené tkáně. Rovněž je všeobecně známo, že v těchto případech, kdy leukocyty cirkulují v krevním oběhu,

musí procházet vaskulárními stěnami a musí být opětovně dodávány do poškozené tkáně. V této souvislosti bylo zjištěno, že infiltrace leukocytů z krevních cév do tkáně se provádí integrinovými molekulami, což je skupina heterodimerních proteinů exprimovaných na leukocytech. Tyto integrinové molekuly jsou klasifikovány do přinejmenším 8 podskupin (podskupiny $\beta 1$ až $\beta 8$) podle jejich β -řetězců. Mezi běžně známé typické podskupiny patří podskupiny $\beta 1$ a $\beta 3$, které se podílí na adhezi buněčných ingredientů na extracelulární matici, jako je kolagen a fibronectin, dále podskupina $\beta 2$, která se podílí na vzájemné adhezi buňky na buňku v imunitním systému, a podskupina $\beta 7$, která je hlavně zúčastněna na infiltraci leukocytů do mukózní tkáně (viz publikace Shimizu a kol., *Adv. Immunol.* 72: 325-380, 1999). Pokud se týče výše uvedených α -4-integrinů, jsou známy jejich dva druhy molekul. Prvním typem je VLA-4 typ molekuly (velmi pozdní antigen-4) náležící do podskupiny $\beta 1$ a obsahující 4- β -1 řetězec a druhým typem je LPAM-1 molekula (lymfocytová molekula-1 HEV adheze Peyer's patch), což je molekula náleží do podskupiny $\beta 7$ a obsahující 4- β -7 řetězec. Obvykle má většina leukocytů cirkulujících v krvi pouze malou adhezní afinitu na buněčnou výstelku cév a nemohou se pohybovat mimo krevní cévy. Ovšem lymfocyty hlavně obsahují T-buňky a B-buňky jsou schopné dostat se mimo krevní cévy pomocí tak zvaného lymfocytového homingového (naváděcího) efektu, přičemž se pohybují z krevního oběhu do lymfoidní tkáně přes stěnu krevní cévy a potom zpět do krevního oběhu prostřednictvím lymfatických cév za fyziologických podmínek. Z dosavadního stavu techniky je známo, že LPAM-1 molekuly se podílí na tomto lymfocytovém homingovém efektu do lymfoidní tkáně intestinálního traktu, jako je například Peyer's patch (viz Butcher a kol., *Adv. Immunol.* 72: 209-253, 1999). Na druhé straně, v případě, že

dojde k zánětovému onemocnění, buňky vaskulárního endotelu jsou aktivovány cytokinem a chemokinem uvolňujícím se ze zanícené tkáně, způsobí se exprimování skupiny antigenů povrchu buněk (adhezní molekuly) participující na adhezi leukocytů na buňky vaskulárního endotelu, načež se infiltruje mnoho leukocytů z krevních cév do zanícené tkáně prostřednictvím adhezních molekul.

V souvislosti s tím jak antigeny buněčného povrchu na buňkách vaskulárního endotelu participují na adhezi leukocytů, je znám tak zvaný E-selektin (adhezní molekula hlavně se podílející na adhezi neutrofilů), ICAM-1 a VCAM-1 hlavně se podílející na adhezi lymfocytů, a MAdCAM-1 hlavně se podílející na adhezi lymfocytů v lymfoidní tkáni intestinálního traktu, jako je například Peyer's patch (viz publikace *Shimizu a kol., Adv. Immunol. 72: 325-380, 1999*). V publikacích podle dosavadního stavu techniky bylo uvedeno, že v těchto adhezních molekulách VCAM-1 působí jako ligand jednak VLA-4 a jednak LPAM-1 a dále, že MAdCAM-1 působí jako ligand LPAM-1. Jako ligand obou VLA-4 a LPAM-1 je znám rovněž druh extracelulární matrice (viz publikace *Shimizu a kol., Adv. Immunol. 72: 325-380, 1999*). Podskupina β -1 integrinů, ke které náleží VLA-4, obsahuje přinejmenším 6 integrinů (VLA-1 až VLA-6) využívajících extracelulární matrice, jako je například fibronectin, kolagen a laminin jako ligandy. Mnoho z integrinů využívajících extracelulární matrice jako ligandů, jako je například VLA-5, podskupina β -3 a β -5, rozeznává sekvenci arginin-glycin-kyselina asparagová (RGD) ve fibronectinu, vitronektinu, tenascinu a osteopontinu. Na druhé straně při interakci VLA-4 a fibronectinu se RGD sekvence nepodílí, ovšem podílí se na ní CS-1 peptidový segment obsahující leucin-kyselinu asparagovou-valin (LDV) jako středovou sekvenci (viz

publikace *Pulido a kol., J. Biol. Chem.* 266: 10241-10245, 1991). Clements a kol. našli sekvenci podobnou LDV v aminokyselinových sekvencích VCAM-1 a MAdCAM-1. Rovněž bylo zjištěno, že varianta získaná parciální modifikací CS-1 podobné sekvence VCAM-1 a MAdCAM-1 molekul nemůže vstupovat do vzájemné interakce s VLA-4 nebo LPAM-1 (viz publikace *Clements a kol., J. Cell. Sci.* 107:2127-2135, 1994), *Vonderheide a kol., J. Cell. Biol.* 125: 215-222, 1994, *Renz a kol., J. Cell. Biol.* 125: 1395-1406, 1994, *a Kilger a kol., Int. Immunol.* 9: 219-226, 1997). Tímto bylo zjištěno, že sekvence podobná CS-1 je důležitá pro vzájemnou interakci VLA-4/LPAM-1 a VCAM-1/MAdCAM-1.

Rovněž bylo podle dosavadního stavu techniky zjištěno, že cyklický peptid, který má strukturu podobnou CA-1, představuje antagonist jak interakce VLA-4 nebo LPAM-1 s VCAM-1, MAdCAM-1 tak CS-1 peptidem (viz publikace *Vanderslice a kol., J. Immunol.* 158:1710-1718, 1997). Výše uvedené skutečnosti naznačují, že všechny interakce α -4-integrinu a VCAM-1, MAdCAM-1 nebo fibronektinu mohou být blokovány za použití vhodného antagonisty α -4-integrinu (tímto termínem antagonist α -4-integrinu se v popisu předmětného vynálezu míní látka antagonisticky působící na α -4- β -1 a/nebo α -4- β -7 integrin).

Rovněž je z dosavadního stavu techniky známo, že exprese VCAM-1 v buňkách vaskulárního endotelu je způsobena zánětovými faktory, jako je například LPS, TNF- α nebo IL-1, a dále to, že v případě výskytu zanícení s infiltrací leukocytů z krevních cév do tkáně uskutečňuje VLA-4/VCAM-1 adhezním mechanismem (viz publikace *Elices, Cell* 60: 577-584, 1990, *Osborn a kol., Cell* 59: 1203-1211, 1989 *a Issekutz a kol., J. Ex. Med.* 183: 2175-2184, 1996).

Vzhledem k tomu, že VLA-4 molekula je exprimována na povrchy aktivovaných lymfocytů, monocytů, eosinofilů, žírných buněk a neutrofilů, hraje VLA-4/VCAM-1 adhezní mechanismus důležitou roli při infiltraci těchto buněk do zanícené tkáně. V publikacích podle dosavadního stavu techniky bylo uvedeno, že VLA-4 je exprimován na různé buňky sarkomu, jako jsou například buňky melanomu, a rovněž bylo vysvětleno, že adhezní mechanismus VLA-4/VCAM-1 se podílí na metastázách těchto tumorů. Ze studií exprese VCAM-1 na různé patologické tkáně vyplynulo, že VLA-4/VCAM-1 adhezní mechanismus se podílí na různých patologických stádiích. Konkrétně je z dosavadního stavu techniky známo, že kromě aktivovaných buněk vaskulárního endotelu se exprese VCAM-1 zvýší v zanícených tkáních pacientů s autoimunním onemocněním, jako je revmatoidní synoviální membrána (viz. publikace *Van Dinther-Janssen, J. Immunol. 147: 4207-4210, 1991* a *Morales-Ducret a kol., J. Immunol. 149: 1424-1431, 1992*), v plicích a epitelu respiračního traktu při astma (viz *ten Hacken a kol., Clin. Exp. Allergy 12: 1518-1525, 1998*) a při alergických onemocněních (viz publikace *Randolph a kol., J. Clin. Invest. 104:1021-1029, 1999*), systemický lupus erythematosus (viz publikace *Takeuchi a kol., J. Clin. Invest. 92:3008-3016, 1993*), Sjögrenův syndrom (viz publikace *Edwards a kol., Ann. Rheum. Dis. 52: 806-811, 1993*), roztroušená skleróza (viz publikace *Steffen a kol., Am. J. Pathol. 145: 189-201, 1994*) a psoriáza (viz publikace *Groves a kol., J. Am. Acad. Dermatol. 29: 67-72, 1993*), aterosklerotické plaky (viz publikace *O'Brien a kol., J. Clin. Invest. 92: 945-951, 1993*), intestinální tkáně pacientů se zánětlivými střevními onemocněními, jako je například Crohnova nemoc a ulcerativní kolitida (viz publikace *Koizumu a kol., Gastroenterol. 103: 840-847, 1992* a *Nakamura a kol., Lab. Invest. 69: 77-85, 1993*) zanícená

tkáň pacientů s diabetes z Lagerhansova ostrova (viz. publikace *Martin a kol.*, *J. Autoimmun.* 9: 637-643, 1996) a implantáty při odmítnutí transplantace srdce nebo ledviny (viz publikace *Herskowitz a kol.*, *Am. J. Pathol.* 145: 1082-1094, 1994 a *Hill a kol.*, *Kidney Int.* 47: 1383-1391, 1995). Adhezní mechanizmus VLA-4/VCAM-1 se podílí na těchto různých onemocněních.

V publikacích podle dosavadního stavu techniky existuje mnoho článků uvádějících, že *in vivo* podávání VLA-4 nebo VCAM-1 protilátek je účinné při léčení nemocí na zvířecích modelech trpících těmito zánětovými onemocněními. Konkrétně je možno uvést, že v publikacích *Yednock a kol.* a *Baron a kol.* se uvádí, že *in vivo* podávání protilátek působících proti α -4-integrinům je účinné při kontrolování množství výskytu nebo kontrolování encefalomyelitidy u experimentálních autoimunitních encefalomyelitických modelů, to znamená u modelů s roztroušenou sklerózou (viz publikace *Yednock a kol.*, *Nature* 356: 63-66, 1992 a *Baron a kol.*, *J. Exp. Med.* 177: 57-68, 1993). Zeidler a kol. uvádí ve své zprávě, že *in vivo* podávání protilátek působících proti α -4-integrinu bylo účinné při kontrolování množství výskytu kolagenní artritidy u myší (revmatoidní modely) (viz publikace *Zeidler a kol.*, *Autoimmunity* 21: 245-252, 1995). Terapeutický účinek protilátky proti α -4-integrinu v případě modelů trpících astma je uváděn v publikaci *Abrahama a kol.*, a *Sagara a kol.* (viz. *Abraham a kol.*, *J. Clin. Invest.* 93: 776-787, 1994 a *Sagara a kol.*, *Int. Arch. Allergy Immunol.* 112: 287-294, 1997). Účinek protilátky proti α -4-integrinu v případě modelů trpících zánětovým střevním onemocněním je uváděn v publikaci *Podolskyho a kol.* (viz *Podolsky a kol.*, *J. Clin. Invest.* 92: 373-380, 1993). Účinek protilátky proti α -4-integrinu a VCAM protilátky v případě modelů

trpících diabetes závislých na inzulinu je uváděn v publikaci Barona a kol. (viz. *Baron a kol., J. Clin. Invest.* 93: 1700-1708, 1994). Podle dosavadního stavu techniky bylo rovněž zjištěno, že v případě modelů s paviány restenóza krevních cév po angioplastice provedená z důvodu arteriosklerózy může být inhibována podáním protilátky α -4-integrinu (viz publikace *Lumsden a kol., J. Vasc. Surg.* 26: 87-93, 1997). V publikacích podle dosavadního stavu techniky je rovněž uváděno, že protilátky α -4-integrinu nebo VCAM jsou účinné při inhibování odmítnutí implantátu nebo inhibování metastáz nádorových onemocnění (viz. publikace *Isobe a kol., J. Immunol.* 153: 5810-5818, 1994 a *Okahara a kol., Cancer Res.* 54: 3233-3236, 1994).

Jak již bylo uvedeno výše, na rozdíl od VCAM-1, MAdCAM-1, což je ligand LPAM-1, je konstitučně (vrozeně) exprimován na vysokých endotelových venulách (HEV) v intestinální mukóze, mesenterických lymfatických uzlinách, Peyer's patch a slezině a podílí se na homingu mukózních lymfocytů. Rovněž je známo, že LPAM-1/MAdCAM-1 adhezní mechanismus má nejenom fyziologickou roli v tomto homingu lymfocytů, ale rovněž se podílí na určitých patologických procesech. V publikaci Briskina a kol. se popisuje zvýšení exprese MAdCAM-1 v zanícených oblastech intestinálních traktů pacientů se zánětovým střevním onemocněním, jako je například Crohnova nemoc a ulcerativní kolitida (*Briskin a kol., am. J. Pathol.* 151: 97-110, 1997). V publikaci Hanninena a kol. se uvádí, že je možno pozorovat vyvolání exprese u zanícených tkání NOD myší z Langerhansova ostrova, což je model diabetes závislý na inzulinu (viz publikace *Hanninen a kol., J. Immunol.* 160: 6018-6025, 1998). Skutečnost, že se LPAM-1/MAdCAM-1 adhezní mechanismus podílí na postupu onemocnění je zjevný z faktu, že stav myších

modelů se zánětovým střevním onemocněním (viz publikace *Picarella a kol., J. Immunol. 158: 2099-2106, 1997*) a u výše popsaných NOD modelů myši se zlepšil při *in vivo* podávání protilátky MAdCAM nebo protilátky β -7-integrinu (viz publikace *Hanninen a kol., J. Immunol. 160: 6018-6025, 1998* a *Yang a kol., Diabetes 46: 1542-1547, 1997*).

Z výše uvedených skutečností je naznačena možnost, že blokováním LVA-4/VCAM-1, LPAM-1/VCAM-1 a LPAM-1/MAdCAM-1 adhezního mechanismu vhodným antagonistem se dosáhne účinného léčení chronických zánětových onemocnění, citovaných výše. Použití protilátky proti VLA-4 jako VLA-4 antagonisty je popisováno v publikovaných mezinárodních patentových přihláškách WO 93/13798, WO 93/15764, WO 94/16094 a WO 95/19790. Peptidové sloučeniny jako VLA-4 antagonisty jsou popisovány v publikovaných mezinárodních patentových přihláškách WO 94/15958, WO 95/15973, WO 96/00581 a WO 96/06108. Aminokyselinové deriváty použitelné jako VLA-4 antagonisty jsou popisovány v publikovaných mezinárodních patentových přihláškách WO 99/10312, WO 99/10313, WO 99/36393, WO 99/37618 a WO 99/43642. Ovšem až do současné doby nebyla použita žádná z těchto látek pro praktické terapeutické léčení z důvodu nedostatku orální biologické použitelnosti a z důvodu imunogenních vlastností během jejich použití po dlouhé časové intervaly.

Podstata vynálezu

Cílem předmětného vynálezu je vyvinout nové sloučeniny, které projevují α -4-integrinový antagonistický účinek.

Dalším cílem předmětného vynálezu je poskytnout sloučeniny, které projevují α -4-integrinový antagonistický účinek, přičemž by bylo možno tyto sloučeniny podávat perorálně.

Dalším cílem předmětného vynálezu je vyvinout α -4-integrinové antagonisty.

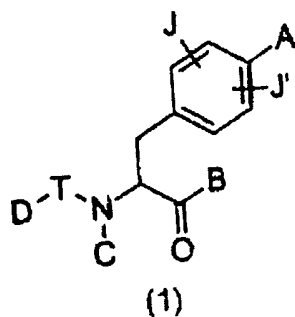
Dalším cílem předmětného vynálezu je vyvinout farmaceutický prostředek obsahující tyto sloučeniny.

Dalším cílem předmětného vynálezu je vyvinout terapeutická činidla nebo preventivní činidla, účinná vůči onemocněním, u kterých se na α -4-integrinu závislý adhezní proces podílí na patologických projevech, jako jsou například zánětová onemocnění, revmatoidní artritida, zánětová střevní onemocnění, systemický lupus erythematosus, roztroušená skleróza, Sjögrenův syndrom, astma, psoriáza, alergie, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, arteriální skleróza, restenóza, proliferace nádoru, metastáze nádoru a odmítnutí trasplantátu.

Vyřešení výše uvedených cílů bylo podle předmětného vynálezu dosaženo syntetizováním nových různých fenylalaninových derivátů a vyhodnocením jejich α -4-integrinových antagonistických účinků, přičemž podle předmětného vynálezu bylo zjištěno, že tyto nové

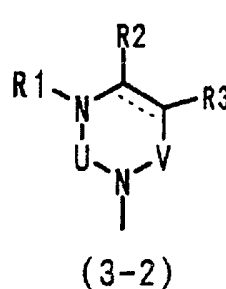
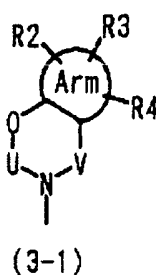
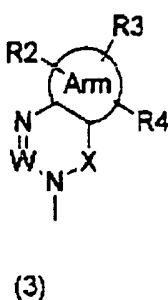
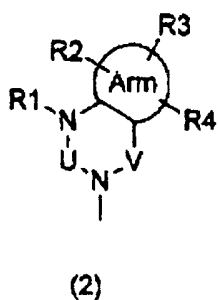
fenylalaninové deriváty projevují vynikající α -4-integrinovou antagonistickou účinnost. Na základě těchto zjištění je možno konstatovat, že tímto byly splněny cíle předmětného vynálezu.

Konkrétně je možno uvést, že se předmětný vynález týká fenylalaninových derivátů následujícího obecného vzorce 1 a farmaceuticky přijatelných solí odvozených od těchto derivátů:



ve kterém:

A znamená jeden nebo více následujících obecných vzorců (2), (3), (3-1) nebo (3-2):



ve kterých:

Arm znamená cyklickou alkylovou skupinu nebo aromatický kruh obsahující 0, 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atomy kyslíku, síry a dusíku,

a společné spojení tvořené plnou čarou a přerušovanou čarou v obecného vzorci (3-2) znamená buďto jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu,

U, V a X znamenají $C(=O)$, $S(=O)_2$, $C(-R5)(-R6)$, $C(=C(R5)(R6))$, $C(=S)$, $S(=O)$, $P(=O)(-OH)$ nebo $P(-H)(=O)$,

W znamená skupinu $C(-R7)$ nebo dusíkový atom,

R1, R2, R3, R4, R5, R6 a R7 mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž jsou vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, substituovanou nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, substituovanou nižší alkenylovou skupinu, nižší alkinylovou skupinu, substituovanou nižší alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře této skupiny, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může (nebo mohou) obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře těchto skupin, nižší alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, které mohou obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, cykloalkyloxyskupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, aryloxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, nižší hydroxyalkylovou

skupinu, nižší hydroxyalkenylovou skupinu, nižší hydroxyalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nižší halogenalkenylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou aminoskupinu, karboxylovou skupinu, nižší alkyloxykarbonylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, nižší alkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu nebo amonnou skupinu,

příčemž R5 a R6 mohou být navzájem spolu spojeny za vzniku kruhové struktury, která může obsahovat jeden nebo dva atomy kyslíku, dusíku nebo síry,

B znamená hydroxylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu nebo hydroxylaminovou skupinu,

C představuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, nižší alkinylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami nebo nižší alkylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami,

D znamená nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, nižší alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo

arylovými skupinami, nižší alkylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, cykloalkyloxyskupinu která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, aryloxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, nižší hydroxyalkylovou skupinu, nižší hydroxyalkenylovou skupinu, nižší hydroxyalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkenylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou aminovou skupinu, karboxylovou skupinu, nižší alkyloxykarbonylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, nižší alkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu,

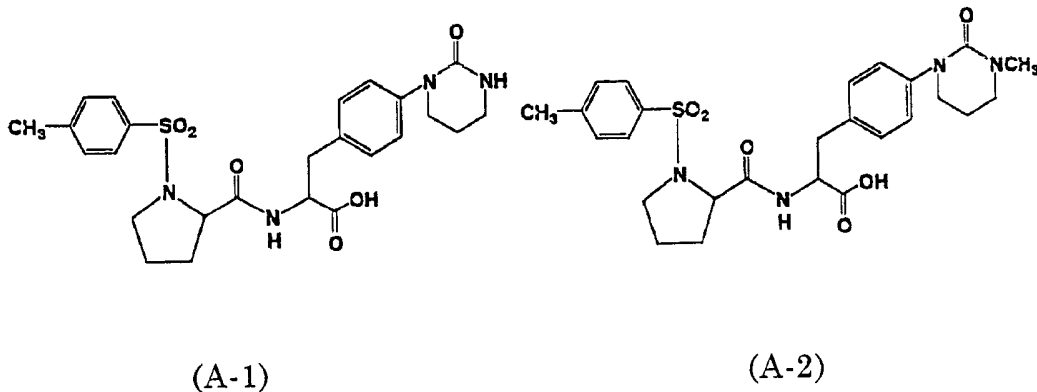
C a D mohou být společně spojeny a tvořit kruh, který může obsahovat jeden nebo dva atomy kyslíku, dusíku nebo síry,

T znamená vazbu mezi atomy, $C(=O)$, $C(=S)$, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $N(H)-C(=O)$ nebo $N(H)-C(=S)$,

J a J' mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž každý představuje atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkyloxyskupinu nebo nitroskupinu,

s tou podmínkou, že fenylalaninové deriváty obecného vzorce 1 nezahrnují sloučeniny, které mají následující obecné vzorce (A-1) a (A-2) v případě, že A znamená skupinu

obecného vzorce (3-2):



Předmětný vynález se rovněž týká α -4-integrinových antagonistů obsahujících výše popisovaný fenylalaninový derivát nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od tohoto derivátů jako účinnou složku.

Předmětný vynález se rovněž týká farmaceutického prostředku obsahujícího výše popisovaný fenylalaninový derivát nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od tohoto derivátu.

Předmětný vynález se rovněž týká terapeutického činidla nebo preventivního činidla obsahujícího fenylalaninový derivát nebo farmaceuticky přijatelnou sůl odvozenou od tohoto derivátu jako účinnou složku, účinného pro onemocnění, ve kterých se adhezni proces závislý na α -4-integrinu podílí na patologickém procesu, jako jsou například zánětová onemocnění, revmatoidní artritida, zánětová střevní onemocnění, systemický lupus erythematosus, roztroušená skleróza, Sjögrenův syndrom, astma, psoriáza, alergie, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, arteriální skleróza, restenóza, proliferace nádoru, metastáze nádoru a odmítnutí trasplantátu.

Výše uvedeným termínem "nižší", který je uváděn v souvislosti s například nižší alkylovou skupinou, se v popisu předmětného vynálezu míní skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a ve výhodném provedení 1 až 4 atomy uhlíku. Alkylové skupiny, alkenylové skupiny a alkinylové skupiny v alkylových skupinách, alkenylových skupinách, alkinylových skupinách, alkoxylových skupinách, alkylthioskupinách, alkanoylových skupinách, alkylaminových skupinách a podobných jiných skupinách mohou být buďto lineární nebo rozvětvené. Jako příklad těchto alkylových skupin je možno uvést methylovou skupinu, ethylovou skupinu, propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, butylovou skupinu, sekundární butylovou skupinu, terciární butylovou skupinu, pentylovou skupinu a hexylovou skupinu. Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu tyto alkylové skupiny obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a podle ještě výhodnějšího provedení obsahují tyto skupiny 1 až 4 atomy uhlíku. Alkenylovými skupinami jsou například vinylová skupina, propenylová skupina, butenylová skupina a pentenylová skupina. Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu tyto alkenylové skupiny obsahují 2 až 6 atomů uhlíku a podle ještě výhodnějšího provedení obsahují tyto skupiny 2 až 4 atomy uhlíku. Mezi alkinylové skupiny je možno zařadit ethinylovou skupinu, propinylovou skupinu a butinylovou skupinu. Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu tyto alkenylové skupiny obsahují 2 až 8 atomů uhlíku a podle ještě výhodnějšího provedení obsahují tyto skupiny 2 až 4 atomy uhlíku. Mezi cykloalkylové skupiny patří substituované cykloalkylové skupiny a nesubstituované cykloalkylové skupiny, jako je například cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, norbornylová skupina, adamantylová skupina

a cyklohexenylová skupina. Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu tyto cykloalkylové skupiny obsahují 3 až 8 atomů uhlíku a podle ještě výhodnějšího provedení obsahují tyto skupiny 3 až 5 atomů uhlíku. Mezi alkoxylové skupiny je možno zařadit methoxylovou skupinu, ethoxylovou skupinu, propoxylovou skupinu, isopropyloxyskupinu, atd. Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu tyto alkoxylové skupiny obsahují 1 až 6 atomů uhlíku a podle ještě výhodnějšího provedení obsahují tyto skupiny 1 až 4 atomy uhlíku. Mezi heteroatomy je možno zařadit atom dusíku, kyslíku, síry, atd. Halogenovými atomy jsou fluor, chlor, brom a jód. Do souboru halogenalkylových skupin je možno zařadit chlormethylovou skupinu, trichlormethylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, pentafluormethylovou skupinu, atd. Do souboru halogenalkoxylových skupin patří trichlormethoxylová skupina, trifluormethoxylová skupina, atd. Mezi hydroxyalkylové skupiny patří hydroxymethylová skupina, hydroxyethylová skupina, atd. Cykloalkylovými skupinami, které mohou obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, mohou být buďto substituované skupiny nebo nesubstituované skupiny. Jako příklad těchto skupin je možno uvést cyklopentylovou skupinu, cyklohexylovou skupinu, piperidylovou skupinu, piperazinylovou skupinu, morfolinylovou skupinu, pyrrolidinylovou skupinu, tetrahydrofuranylovou skupinu a uracilovou skupinu, které mají čtyřčlennou až osmičlennou cyklickou skupinu, ve výhodném provedení pětičlennou až sedmičlennou cyklickou skupinu.

V případě předmětného vynálezu mohou být arylové skupiny jak substituovanými arylovými skupinami tak nesubstituovanými arylovými skupinami, jako je například fenylová skupina, 1-naftylová skupina a 2-naftylová skupina.

Ve výhodném provedení podle vynálezu se jedná o fenylovou skupinu a substituovanou fenylovou skupinu, přičemž případnými substituenty jsou podle zejména výhodného provedení atomy halogenu, alkoxylové skupiny, alkylové skupiny, hydroxylová skupina, halogenalkylové skupiny a halogenalkoxylové skupiny. Heteroarylovými skupinami mohou být jako substituované heteroarylové skupiny tak nesubstituované heteroarylové skupiny, jako je například pyridylová skupina, pyrazylová skupina, pyrimidinylová skupina, pyrazolylová skupina, pyrrolylová skupina, triazylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina, isoxazolylová skupina, isothiazolylová skupina, indolylová skupina, chinolylová skupina, isochinolylová skupina a benzimidazolylová skupina. Ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu jsou těmito heteroarylovými skupinami pyridylová skupina, pyrazylová skupina, pyrimidinylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina a substituovaná pyridylová skupina, substituovaná furylová skupina a substituovaná thienylová skupina. zejména výhodnými substituenty jsou v tomto případě atomy halogenů, alkoxylové skupiny, alkylové skupiny, hydroxylová skupina, halogenalkylové skupiny a halogenalkoxylové skupiny. Mezi nižší alkylové skupiny, které jsou substituované arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, je možno zařadit například substituované nebo nesubstituované benzylové skupiny a substituované nebo nesubstituované fenethyllové skupiny. Zejména výhodnými substituenty jsou v tomto případě atomy halogenu, alkoxylové skupiny, alkylové skupiny, hydroxylová skupina, halogenalkylové skupiny a halogenalkoxylové skupiny. Mezi nižší alkylové skupiny substituované heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami je možno zařadit například pyridylmethylovou skupinu, a zejména výhodnými substituenty jsou například

atomy halogenu, alkoxylové skupiny, alkylové skupiny, hydroxylová skupina, halogenalkylové skupiny a halogenalkoxylové skupiny. Mezi alkanoylové skupiny je možno zařadit například formylovou skupinu, acetylovou skupinu, propanoylovou skupinu, butanoylovou skupinu a pivaloylovou skupinu. Mezi aroylové skupiny je možno zařadit například substituovanou nebo nesubstituovanou benzoylovou skupinu a pyridylkarbonylovou skupinu, přičemž zejména výhodnými substituenty jsou například atomy halogenu, alkoxylové skupiny, alkylové skupiny, hydroxylová skupina, halogenalkylové skupiny a halogenalkoxylové skupiny. Mezi halogenalkanoylové skupiny náleží například trichloracetylová skupina a trifluoracetylová skupina. Mezi alkylsulfonylové skupiny patří například methansulfonylová skupina, ethansulfonylová skupina, atd. Mezi arylsulfonylové skupiny patří například benzensulfonylová skupina a p-toluensulfonylová skupina. Mezi heteroarylsulfonylové skupiny patří například pyridylsulfonylová skupina. Mezi halogenalkylsulfonylové skupiny patří například trifluormethansulfonylová skupina. Mezi alkyloxykarbonylové skupiny patří například methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina a terc-butoxykarbonylová skupina. Mezi aryl-substituované alkoxykarbonylové skupiny patří například benzyloxykarbonylová skupina a 9-fluorenylmethoxykarbonylová skupina. Mezi substituované karbamoylové skupiny patří například methylkarbamoylová skupina, fenylkarbamoylová skupina a substituovaná fenylkarbamoylová skupina, přičemž zejména výhodnými substituenty jsou v této souvislosti například atomy halogenu, alkoxylové skupiny, alkylové skupiny, hydroxylová skupina, halogenalkylové skupiny a halogenalkoxylové skupiny. Mezi substituované thiokarbamoylové skupiny je možno zařadit například methylthiokarbamoylovou skupinu,

fenylthiokarbamoylovou skupinu a substituovanou fenylthiokarbamoylovou skupinu, přičemž zejména výhodnými substituenty jsou v této souvislosti například atomy halogenu, alkoxylové skupiny, alkylové skupiny, hydroxylová skupina, halogenalkylové skupiny a halogenalkoxylové skupiny. Termín substituované aminoskupiny v popisu předmětného vynálezu znamená mono-substituované nebo di-substituované aminové skupiny, přičemž výhodnými substituenty jsou v této souvislosti například nižší alkylové skupiny, nižší alkylové skupiny substituované arylovou skupinou, nižší alkylové skupiny substituované heteroarylovou skupinou, nižší alkanoylové skupiny, aroylové skupiny, nižší halogenalkanoylové skupiny, nižší alkylsulfonylové skupiny, arylsulfonylové skupiny, heteroarylsulfonylové skupiny, halogenalkylsulfonylové skupiny, nižší alkyloxykarbonylové skupiny, aryl-substituované nižší alkyloxykarbonylové skupiny, substituované nebo nesubstituované karbamoylové skupiny a substituované nebo nesubstituované thiokarbamoylové skupiny. Mezi amonné skupiny patří například trialkylamonné skupiny.

Vzhledem k tomu, že fenylalaninové deriváty obecného vzorce 1 podle předmětného vynálezu obsahují asymetrické uhlíkové atomy, je třeba vzít v úvahu to, že tyto fenylalaninové deriváty obecného vzorce 1 podle předmětného vynálezu představují optické isomery, přičemž do rozsahu sloučenin podle předmětného vynálezu náleží rovněž tyto optické isomery. Ve výhodném provedení podle vynálezu je ovšem výhodná L-forma.

Pokud se týče sloučenin, u kterých existuje diastereomerní forma, potom je třeba uvést, že do rozsahu

fenylalaninových derivátů podle předmětného vynálezu rovněž náloží jak tento diastereomer tak diastereomerní směs. Vzhledem k tomu, že fenylalaninové deriváty výše uvedeného obecného vzorce 1 podle předmětného vynálezu obsahují pohyblivý vodíkový atom, je třeba vzít v úvahu to, že do rozsahu těchto fenylalaninových derivátů obecného vzorce 1 podle předmětného vynálezu náleží rovněž řada různých tautomerních forem těchto sloučenin uváděných v popisu předmětného vynálezu a sloučeniny zde uvedené zahrnují tyto tautomerní formy. Dále je třeba uvést, že karboxylové skupiny sloučenin podle předmětného vynálezu mohou být substituované vhodnými substituenty, přičemž tyto mohou být převedeny zpět na karboxylovou skupinu *in vivo*. Jako příklad těchto substituentů je možno uvést nižší alkoxykarbonylovou skupinu.

Pokud se týče sloučenin výše uvedeného obecného vzorce 1, potom jsou výhodné takové sloučeniny, ve kterých skupiny označované jako skupiny A jsou jak obecného vzorce 2 tak obecného vzorce 3, Arm v obecných vzorcích 2 a 3 ve výhodném provedení podle vynálezu znamená aromatický kruh a zejména výhodný je benzenový kruh a substituované benzenový kruh. Substituent R1 v obecném vzorci 2 ve výhodném provedení znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu a substituovanou nižší alkylovou skupinu. Substituenty této skupiny jsou ve výhodném provedení podle vynálezu fenylová skupina, kyanoskupina a karboxylová skupiny. Ve výhodném provedení podle vynálezu R2 a R4 v obecných vzorcích 2 a 3 znamenají atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxy skupinu, halogen-nižší alkylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou aminovou skupinu a amonnou skupinu.

Skupinou reprezentovanou symbolem B je ve výhodném provedení podle vynálezu hydroxylová skupina. Rovněž je výhodná nižší alkoxyskupina.

Skupinou reprezentovanou symbolem C je ve výhodném provedení podle vynálezu nižší alkylová skupina nebo vodíkový atom, přičemž ještě výhodnější je vodíkový atom.

Jako skupiny reprezentované symbolem D jsou výhodné cykloalkylové skupiny, které mohou obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, přičemž výhodné jsou arylové skupiny a heteroarylové skupiny. Tyto cykloalkylové skupiny, které mohou obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, arylovými skupinami a heteroarylovými skupinami jsou buďto nesubstituované nebo substituované skupiny, přičemž těmito substituenty jsou stejné substituenty jako byly uvedeny výše v souvislosti s R1, R2, R3, R4, R5, R6 a R7. Z těchto skupin reprezentovaných symbolem D jsou zejména výhodné substituované nebo nesubstituované cyklohexylové skupiny nebo fenylové skupiny. Substituenty těchto skupin jsou ve výhodném provedení 1 až 3 substituenty, podle ještě výhodnějšího provedení 1 nebo 2 substituenty vybrané ze souboru zahrnujícího nižší alkylové skupiny nebo nižší alkoxylové skupiny nebo atomy halogenu.

Skupinami reprezentovanými symboly J a J' jsou ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu atomy vodíku.

Skupinou reprezentovanou symbolem T je ve výhodném provedení podle předmětného vynálezu skupina C(=O).

Ve výhodném provedení podle vynálezu U, V a X znamenají skupinu $C(=O)$ a $C(=S)$, přičemž podle ještě výhodnějšího provedení znamenají skupinu $C(=O)$. Symbol W ve výhodném provedení podle vynálezu znamená skupinu $C(-R7)$, přičemž R7 znamená výhodně nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu.

Pokud se týče výše sloučenin podle předmětného vynálezu výše uvedeného obecného vzorce 1, potom je výhodné jestliže A znamená jednu ze skupin znázorněných obecným vzorcem 2 nebo 3, přičemž R1, R2, R3, R4, R5, R6 a R7 mohou být navzájem stejné nebo rozdílné a každý z nich jednotlivě znamená skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího: atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, substituovanou nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, substituovanou nižší alkenylovou skupinu, nižší alkinylovou skupinu, substituovanou nižší alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může (nebo mohou) obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která obsahuje nebo obsahují heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší

alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, cykloalkyloxyskupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, aryloxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, nižší hydroxyalkylovou skupinu, nižší hydroxyalkenylovou skupinu, nižší hydroxyalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nižší halogenalkenylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou aminovou skupinu, karboxylovou skupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, nižší alkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu,

příčemž R5 a R6 mohou být navzájem spolu spojeny za vzniku kruhové struktury, která může obsahovat jeden nebo dva atomy kyslíku, dusíku nebo síry.

Podle předmětného vynálezu je výhodné, jestliže ve výše uvedeném obecném vzorci 1 podle předmětného vynálezu :

B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu,

C znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

J a J' znamenají atom vodíku,

a ve výše uvedených obecných vzorcích 2 a 3 znamenají V a X libovolnou skupinu ze souboru zahrnujícího C(=O), S(=O)₂ nebo C(-R5)(-R6),

U znamená libovolnou skupinu ze souboru zahrnujícího C(=O), S(=O)₂, C(-R5)(-R6), C(=C(R5)(R6)), C(=S), Š(=O), P(=O)(-OH) nebo P(-H)(=O).

Dále jsou podle předmětného vynálezu výhodné

sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém:

B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu,

C znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

J a J' znamenají atom vodíku,

a ve výše uvedených obecných vzorcích 2 a 3 znamená Arm benzenový kruh nebo aromatický kruh obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku.

Dále jsou podle předmětného vynálezu výhodné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém:

B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu,

C znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

J a J' znamenají atom vodíku,

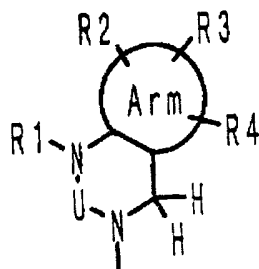
a ve výše uvedených obecných vzorcích 2 a 3 znamená Arm benzenový kruh nebo aromatický kruh obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku,

V a X znamenají libovolnou skupinu ze souboru zahrnujícího $C(=O)$, $S(=O)_2$ a $C(-R5)(-R6)$,

U znamená libovolnou skupinu ze souboru zahrnujícího $C(=O)$, $S(=O)_2$, $C(-R5)(-R6)$, $C(=C(R5)(R6))$, $C(=S)$, $S(=O)$, $P(=O)(-OH)$ nebo $P(-H)(=O)$.

Podle předmětného vynálezu jsou rovněž výhodné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém C znamená atom vodíku a T znamená skupinu $C(=O)$.

Podle předmětného vynálezu jsou rovněž výhodné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém A znamená skupinu následujícího obecného vzorce (3-3):



(3-3)

ve kterém:

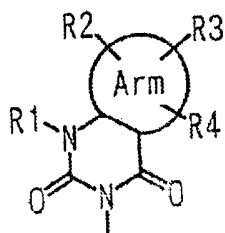
Arm, U a R1 až R4 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora.

Ve výše uvedeném obecném vzorci (3-3) Arm ve výhodném provedení znamená aromatický kruh, a zejména výhodný je benzenový kruh nebo substituovaný benzenový kruh.

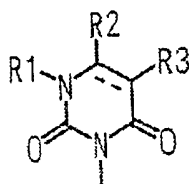
Substituent R1 v obecném vzorci (3-3) ve výhodném provedení podle vynálezu znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo nižší alkylovou skupinu substituovanou fenylovou skupinou, kyanoskupinu nebo karboxylovou skupinu.

Substituenty R1 až R4 v obecném vzorci (3-3) ve výhodném provedení znamenají atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, nesubstituovanou aminovou skupinu nebo aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími alkylovými skupinami.

Ve výše uvedeném obecném vzorci 1 znamená A ve výhodném provedení zbytky obecného vzorce (3-4) nebo (3-5):



(3-4)



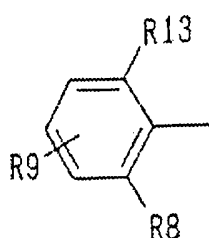
(3-5)

ve kterém:

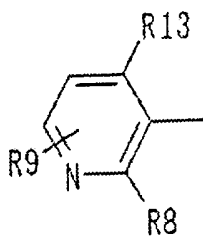
Arm a R1 až R4 mají stejný význam jako bylo uvedeno shora, a

společná vazba tvořená plnou čarou a přerušovanou čarou v obecném vzorci (3-5) znamená jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu.

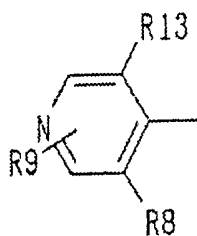
Ve výše uvedeném obecném vzorci 1 znamená D ve výhodném provedení zbytky obecného vzorce (4-1), (4-2), (4-3) nebo (4-4):



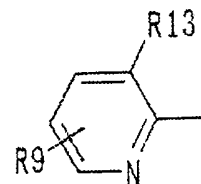
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

ve kterých:

R13 znamená atom halogenu nebo methylovou skupinu,

R8 znamená atom halogenu, methylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, methoxyskupinu nebo atom vodíku,

R9 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou

skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími alkylovými skupinami, trialkylamonnou skupinu, methansulfonylaminovou skupinu a tetrazolylovou skupinu.

Pokud se týče výše uvedených zbytků je třeba uvést, že je výhodný podle předmětného vynálezu zbytek obecného vzorce (4-1). Zejména výhodné je provedení, kdy ve výše uvedeném zbytku obecného vzorce (4-1) R13 a R8 znamenají atom chloru a R9 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu.

Rovněž jsou podle předmětného vynálezu výhodné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém A znamená zbytek obecného vzorce (3-4), Arm znamená benzenový kruh, pyridinový kruh, pyrazolový kruh nebo cyklohexanový kruh, R1 znamená nižší alkylovou skupinu, R2, R3 a R4 mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž každý z nich jednotlivě znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu,

nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu.

Rovněž jsou podle předmětného vynálezu výhodné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém A znamená zbytek obecného vzorce (3-4) nebo (3-5), D znamená zbytky obecného vzorce (4-1), (4-2), (4-3) nebo (4-4), B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu, C znamená atom vodíku, každý ze symbolů J a J' znamená atom vodíku a T znamená skupinu C(=O).

Rovněž jsou podle předmětného vynálezu výhodné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém A znamená zbytek obecného vzorce (3-4), Arm znamená benzenový kruh, pyridinový kruh, pyrazolový kruh nebo cyklohexanový kruh, R1 znamená nižší alkylovou skupinu, R2, R3 a R4 mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž každý z nich jednotlivě znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu, D znamená zbytek obecného vzorce (4-1), ve kterém R13 a R8 znamenají atom chloru, a R9 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu,

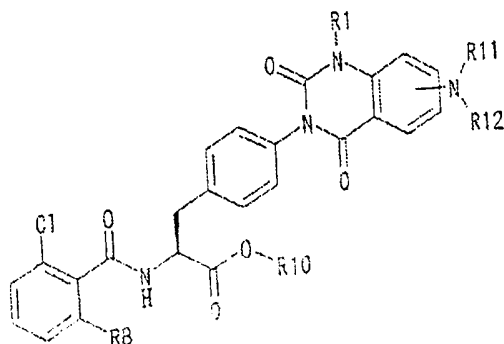
nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu, B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu, C znamená atom vodíku, každý ze symbolů J a J' znamená atom vodíku a T znamená skupinu C(=O).

Podle předmětného vynálezu jsou rovněž výhodné sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce 1, ve kterém A znamená skupinu obecného vzorce (3-3), přičemž v tomto obecném vzorci (3-3) znamená U skupinu C(=O) nebo C(=S), R1 znamená nižší alkylovou skupinu, R2, R3 a R4 mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž každý z nich jednotlivě znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu, C znamená atom vodíku, D znamená zbytky obecného vzorce (4-1), (4-2), (4-3) nebo (4-4), a T znamená skupinu C(=O).

Podle předmětného vynálezu jsou rovněž výhodné sloučeniny, ve kterém A znamená skupinu obecného vzorce (3-3), přičemž v tomto obecném vzorci (3-3) znamená U skupinu C(=O) nebo C(=S), R1 znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu, R2, R3 a R4 mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž každý z nich jednotlivě znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu, B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkylovou skupinu, C znamená atom vodíku, D znamená zbytek obecného vzorce (4-1), ve kterém R13 a R8 znamenají atom chloru, a R9 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu, T znamená skupinu C(=O), a každý ze symbolů J a J' znamená atom vodíku.

Podle předmětného vynálezu jsou výhodné fenylalaninové deriváty následujícího obecného vzorce a farmaceuticky přijatelné soli těchto derivátů:

13.03.03



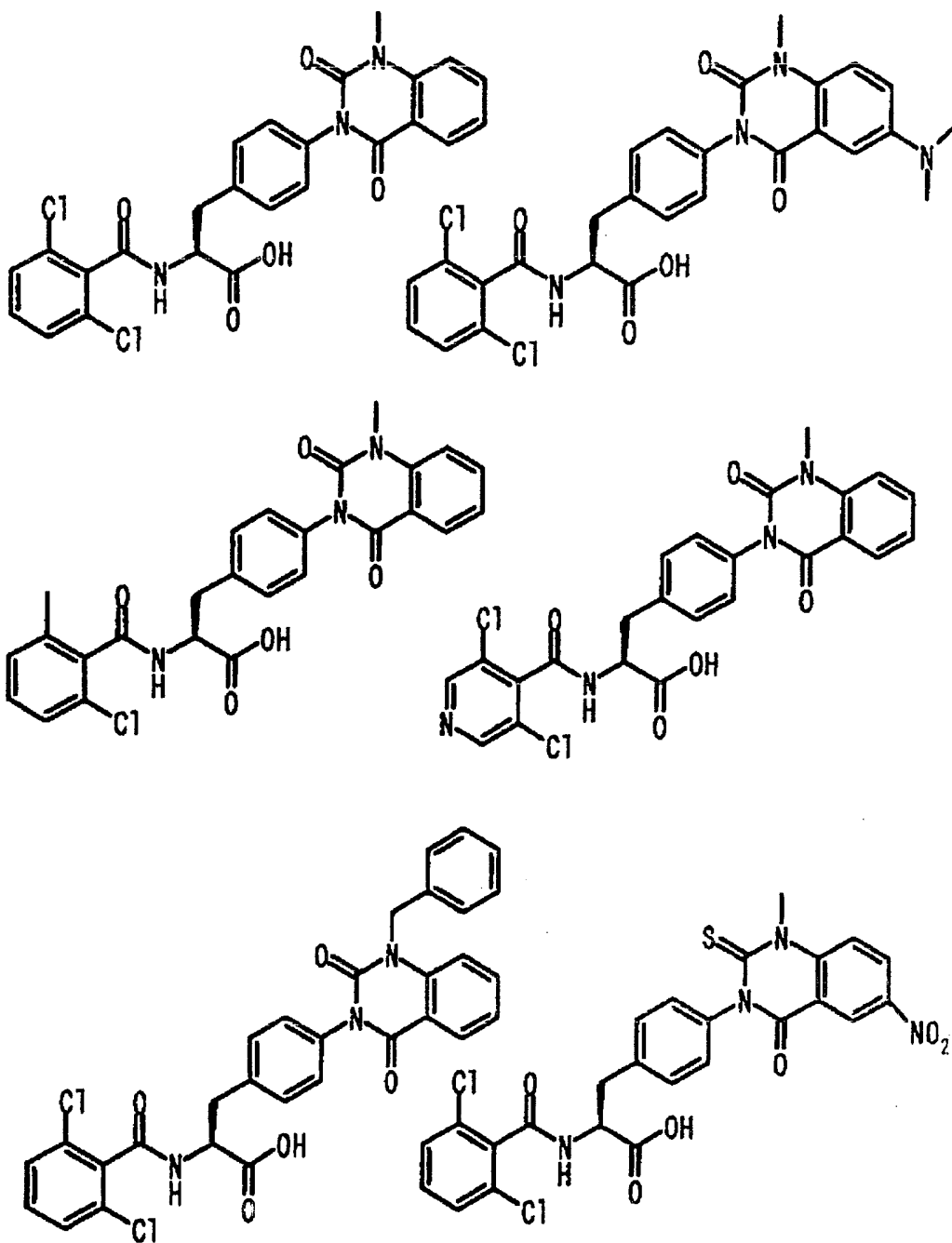
ve kterém:

R1 znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,
 R8 znamená atom halogenu nebo methylovou skupinu,
 R10 znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,
 R11 a R12 jsou stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž
 jednotlivě znamenají atom vodíku, methylovou skupinu,
 ethylovou skupinu nebo propylovou skupinu,

přičemž R11 a R12 mohou být navzájem spojeny a tvořit
 kruhovou strukturu, přičemž v tomto případě R11-R12
 představují trimethylenovou skupinu tetramethylenovou
 skupinu nebo pentamethylenovou skupinu.

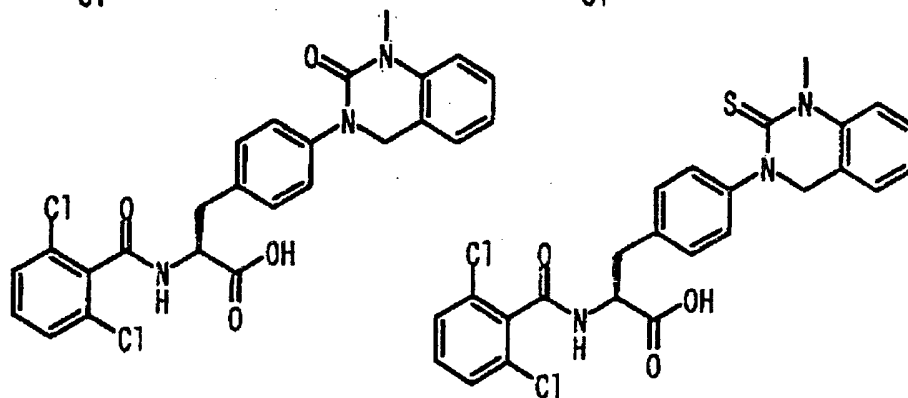
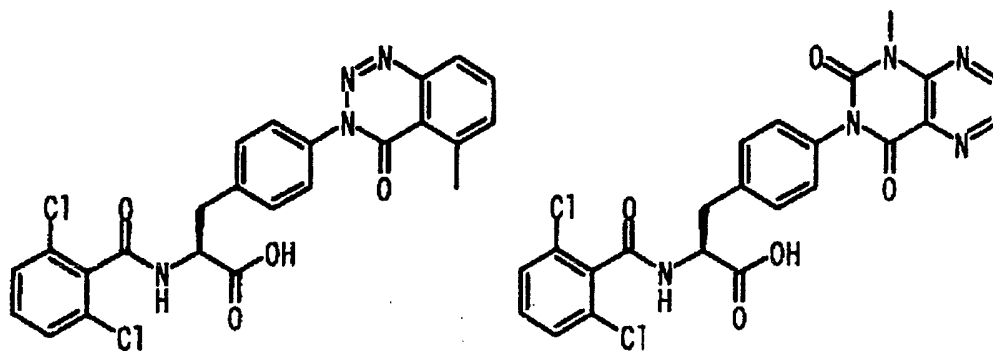
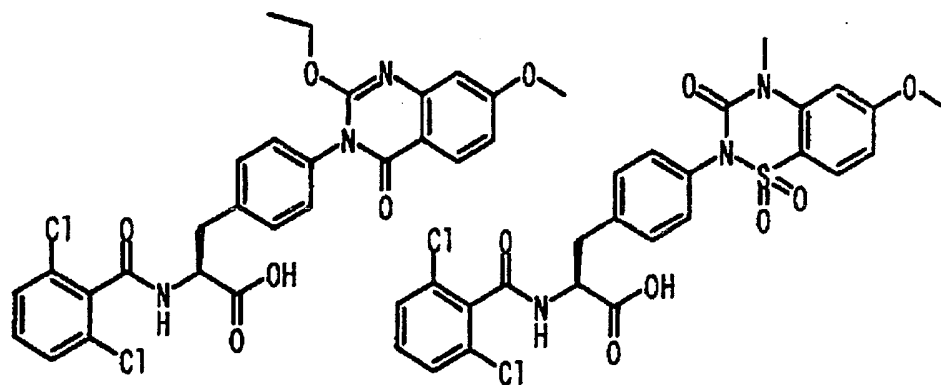
Zejména je výhodné jestliže R10 znamená nižší alkylovou
 skupinu.

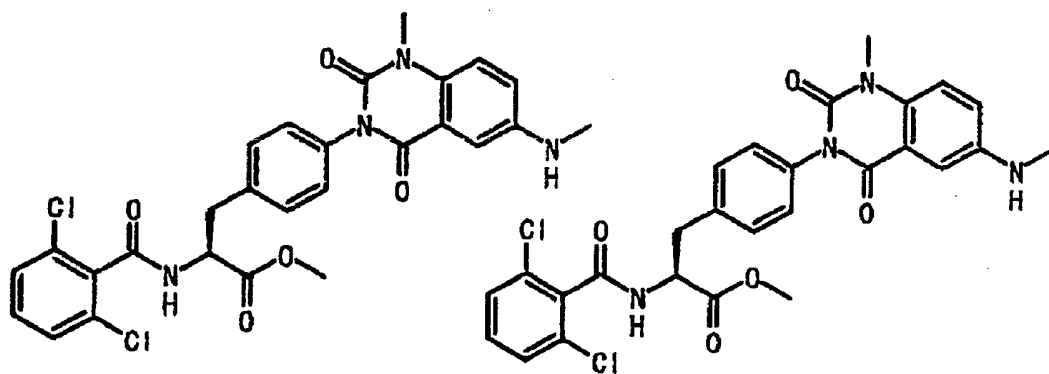
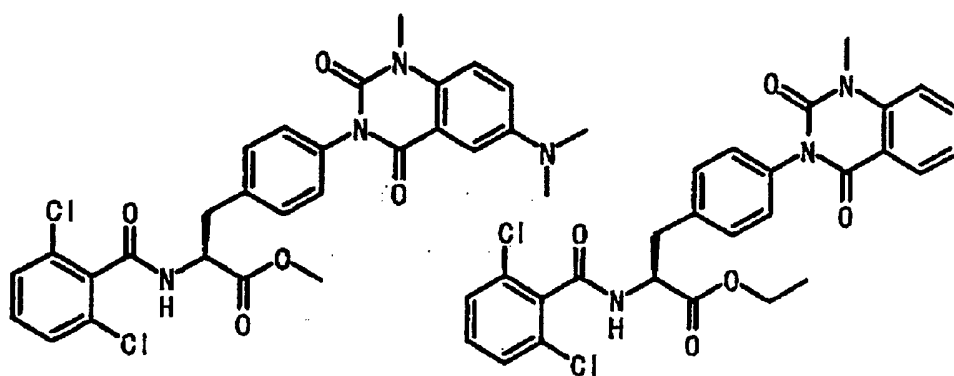
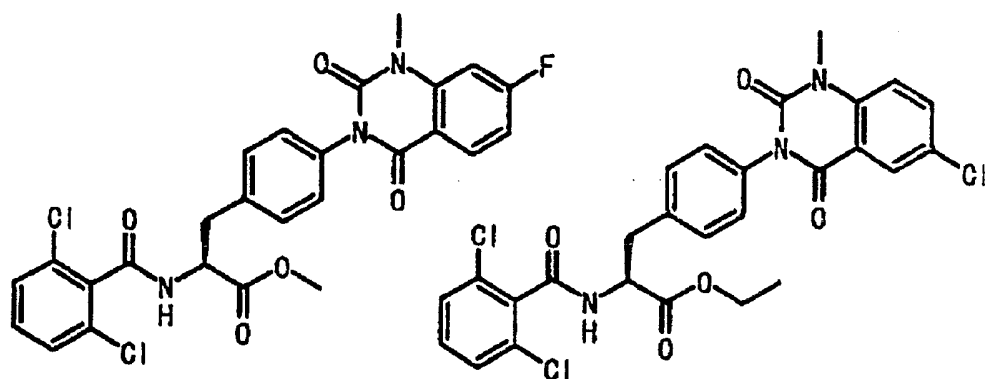
Zejména výhodné jsou podle předmětného vynálezu
 sloučeniny následujících vzorců a jejich farmaceuticky
 přijatelné soli:



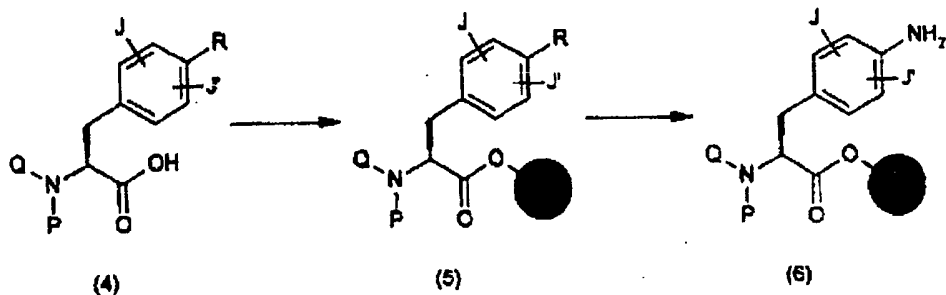
13.03.03

- 33 -





Fenylalaninové deriváty podle předmětného vynálezu výše uvedeného obecného vzorce 1 je možno připravit například metodami popsány v dalším textu, přičemž v těchto postupech B znamená hydroxylovou skupinu.



● : pevná fáze jako nosič

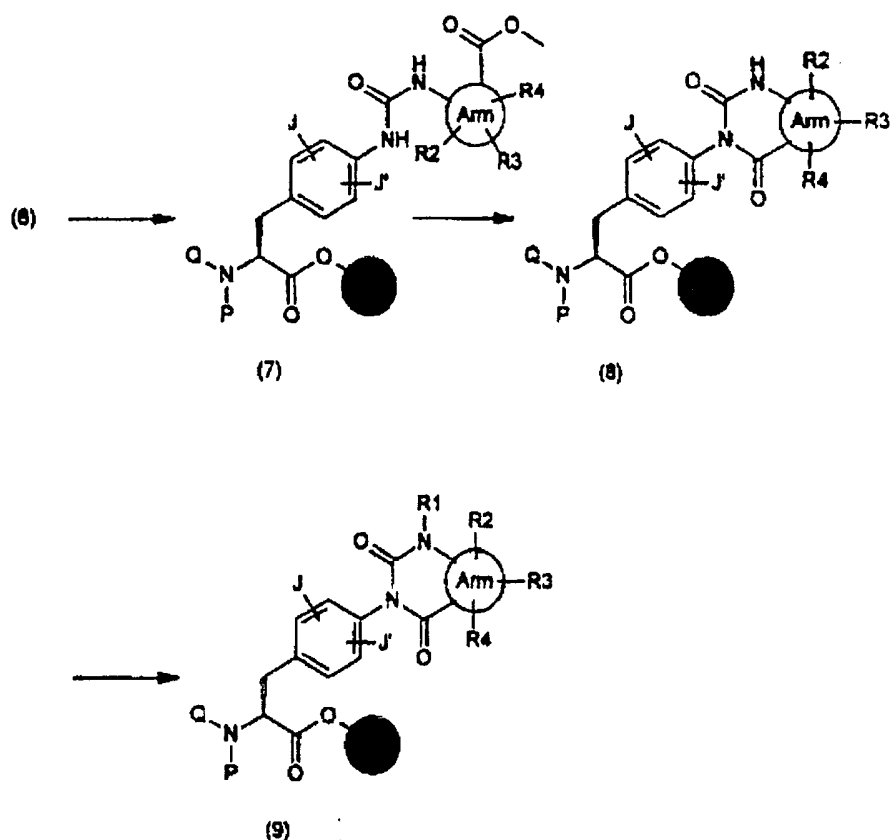
Podle tohoto postupu se vhodně chráněné karboxylová kyseliny obecného vzorce 4 spojí s pryskyřicí obvyklými metodami. Substituent P v této karboxylové kyselině obecného vzorce 4 má strukturu C, popsanou výše v souvislosti s obecným vzorcem 1, přičemž se jedná o substituent, který je možno převést na C v libovolném stupni tohoto syntézního postupu nebo se jedná o vhodně chráněnou formu těchto substituentů. Substituent Q uvedený v obecném vzorci 4 této karboxylové kyseliny má strukturu D-T uvedenou výše v souvislosti s obecným vzorcem 1, přičemž se jedná o substituent, který může být převeden na D-T v libovolném stupni tohoto syntézního postupu nebo se jedná o vhodně chráněnou formu těchto substituentů. Dále substituent R uvedený v obecném vzorci 4 této karboxylové kyseliny má strukturu substituentů, který je možno převést na NH_2 nebo se jedná o vhodně chráněnou formu této skupiny NH_2 .

Pokud se týče reakčních podmínek pro toto spojení, potom je třeba uvést, že tuto reakci je možno provést za použití, v případě potřeby, vhodného aditiva, jako je

například HOAt (1-hydroxy-7-azabenzotriazolu), HOBt (1-hydroxybenzotriazol) nebo DMAP (dimethylaminopyridin), a kondenzačního činidla, jako je například DIC (diisopropylkarbodiimid), DCC (dicyklohexylkarbodiimid) nebo EDC (1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid) v organickém rozpouštědle, jako je například dichlormethan, DMF (N,N-dimethylformamid) nebo NMP (N-methyl-2-pyrrolidon). Například, jestliže se použije Wangova pryskyřice, potom se tato reakce provádí v přítomnosti pyridinu a 2,6-dichlorbenzoylchloridu v DMF, přičemž se získá ester obecného vzorce 5. Tento ester obecného vzorce 5 se potom převede na amin obecného vzorce 6, přičemž se použije vhodných podmínek, které závisí na substituentu R. Například v případě, kdy je tímto substituentem R nitroskupinu, se ester obecného vzorce 5 převede na amin obecného vzorce 6 v přítomnosti redukčního činidla, jako je například chlorid cínatý SnCl_2 nebo jeho hydráty, v rozpouštědle, jako je například NMP, DMF nebo ethanol. V případě, že je aminová skupina chráněna skupinou Fmoc (9-fluorenylmethoxykarbonylová skupina) (FmocNH), potom se tato chránicí skupina odstraní za pomoci bazické látky, jako je například piperidin, v rozpouštědle, jako je například DMF, přičemž se získá aminová sloučenina obecného vzorce 6.

Chinazolindion obecného vzorce 9, ve kterém A znamená zbytek obecného vzorce 2 a U a V oba znamenají skupinu $\text{C}(=\text{O})$ v obecném vzorci 1, je možno připravit následující metodou. Nejprve se připraví močovinová sloučenina obecného vzorce 7, která se získá reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 6 s isokyanátem, která má esterovou skupinu v karboxylové skupině na orto-poloze. Potom se reakcí, při které se uzavře řetězec do kruhové struktury, za účasti bazické látky, jako je například piperidin, v rozpouštědle,

jako je například DMF nebo TMG (tetramethylguanidin), připraví chinazolindion obecného vzorce 8. V dalším postupu se použijí takové reakční látky jako alkylhalogenid a arylhalogenid, které reagují s touto látkou za vzniku chinazolindionu obecného vzorce 9, nebo je možno rovněž tuto sloučeninu připravit Mitsunobuho reakcí za použití alkoholu.

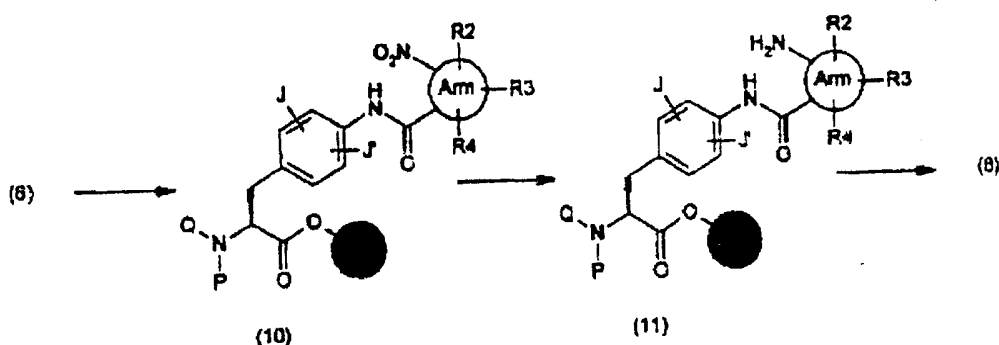


Chinazolindion obecného vzorce 9, ve kterém A znamená zbytek obecného vzorce 2 a U a V znamenají oba skupinu C(=O) v obecném vzorci 1, je možno rovněž připravit následující metodou. Nejprve se připraví amid obecného vzorce 10 reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 6 s acylchloridem, který má nitroskupinu v orto-poloze, za

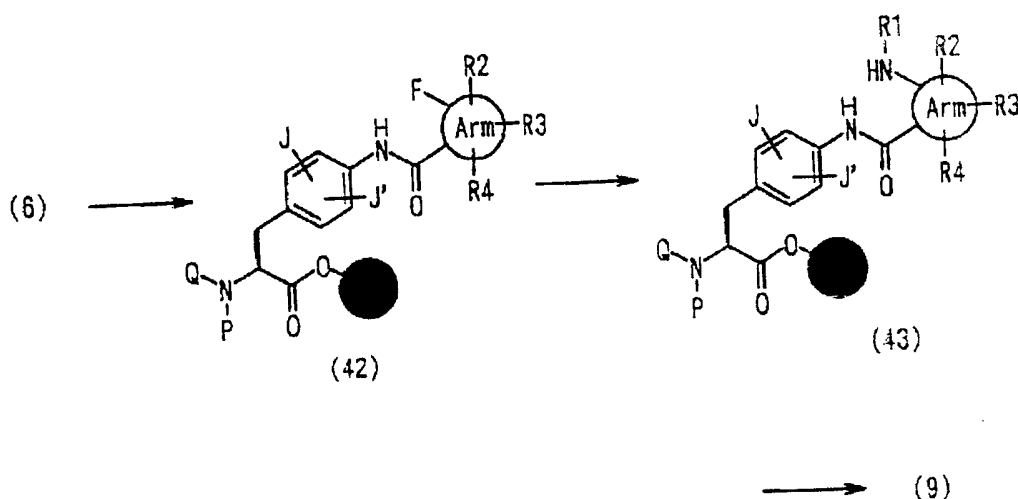
přítomnosti 2,6-lutidinu jako bazického činidla a v rozpouštědle, jako je například NMP, nebo reakcí této látky s karboxylovou kyselinou obsahující nitroskupinu v orto-poloze a aktivovanou za použití kondenzačního činidla, jako je například DIC, a v případě potřeby v přítomnosti vhodného aditiva, jako je například HOAt nebo HOBt v organickém rozpouštědle, jako je například DMF, NMP nebo dichlormethan. V dalším postupu se připraví aminová sloučenina obecného vzorce 11 redukcí nitroskupiny s chloridem cínatým SnCl_2 nebo s hydráty této látky a získaný produkt se cyklizuje za použití reakčních činidel, jako je například CDI (karbonyldiimidazol), trifosgen nebo p-nitrofenylchlormravenčan, a tímto způsobem se získá chinazolidindion obecného vzorce 8.

Stejně jako u ostatních syntézních metod i chinazolidindion obecného vzorce 8 je možno rovněž připravit následující metodou. Nejprve se připraví amidová sloučenina obecného vzorce 11 reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 6 s karboxylovou kyselinou obsahující aminoskupinu v orto-poloze a aktivovanou za použití kondenzačního činidla, jako je například DIC, přičemž v případě potřeby se použije vhodné aditivum, jako je například HOAt nebo HOBt, v organickém rozpouštědle, jako je například DMF, NMP nebo dichlormethan. V dalším postupu se amidová sloučenina obecného vzorce 11 cyklizuje za použití takových reakčních činidel, jako je CDI, trifosgen nebo p-nitrofenylchlormravenčan, a tímto způsobem se získá chinazolidindion obecného vzorce 8. Tato metoda se aplikuje na jednu ze syntetických metod v případě, že ve sloučenině obecného vzorce 1 znamená A zbytek obecného vzorce (3-1) a U a V znamenají oba skupinu $\text{C}(=\text{O})$, v případě, že se použijí různé salicylové kyseliny místo výše uvedené

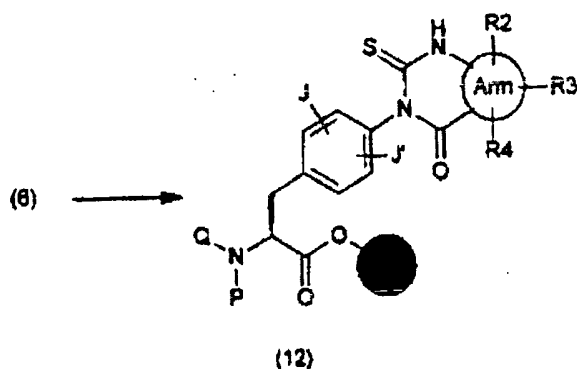
karboxylové kyseliny a v případě, že výsledná amidová sloučenina obecného vzorce 11 se cyklizuje za použití takových reakčních činidel jako je CDI, trifosgen nebo p-nitrofenylchlormravenčan po přidavku bazické látky, jako je například ethanolamin.



Chinazolindion obecného vzorce 9, ve kterém A znamená zbytek obecného vzorce (2), U a V znamenají oba skupinu C(=O) a substituenty R2, R3 nebo R4 znamenají substituent vázající elektron, jako je například nitroskupina v obecném vzorci 1, je možno rovněž syntetizovat následující metodou. Nejprve se získá amidová sloučenina obecného vzorce 42 reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 6 s karboxylovou kyselinou, která má fluorovou skupinu v orto-poloze a aktivované za použití kondenzačního činidla, jako je například DIC a v případě potřeby za použití vhodného aditiva, jako je například HOAt nebo HOBt, v organickém rozpouštědle, jako je například DMF, NMP nebo dichlormethan. Potom co se získá aminová sloučenina obecného vzorce 43 se fluorová skupina vymění za aminovou skupinu, přičemž se získaná aminová sloučenina obecného vzorce 43 cyklizuje za použití takových reakčních činidel, jako je CDI, trifosgen nebo p-nitrofenylchlormravenčan, a tímto způsobem se získá chinazolidindion obecného vzorce 9.

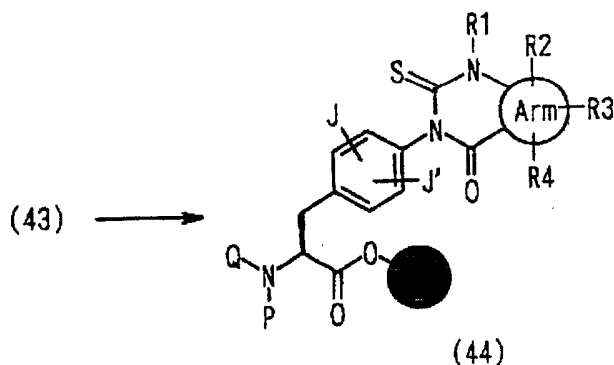


Jako příklad metody přípravy esterové sloučeniny obecného vzorce 12, kde A znamená zbytek obecného vzorce (2), U znamená skupinu C(=S) a V znamená skupinu C(=O) v obecném vzorci 1, je možno uvést postup, při kterém se tento ester získá reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 6 s isothiokyanátem, který má karboxylátovou skupinu v orto-poloze.

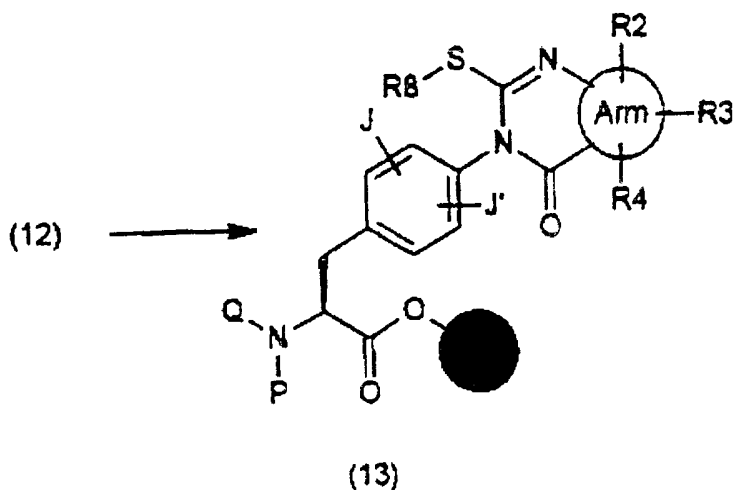


Jako příklad metody přípravy esterové sloučeniny obecného vzorce 44, kde A znamená zbytek obecného vzorce (2), U znamená skupinu C(=S) a V znamená skupinu C(=O) v obecném vzorci 1, je možno uvést postup, při kterém se

tento ester získá reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 43 s thiokarbonyldiimidazolem v rozpouštědle, jako je například dekahydronaftalen a toluen.

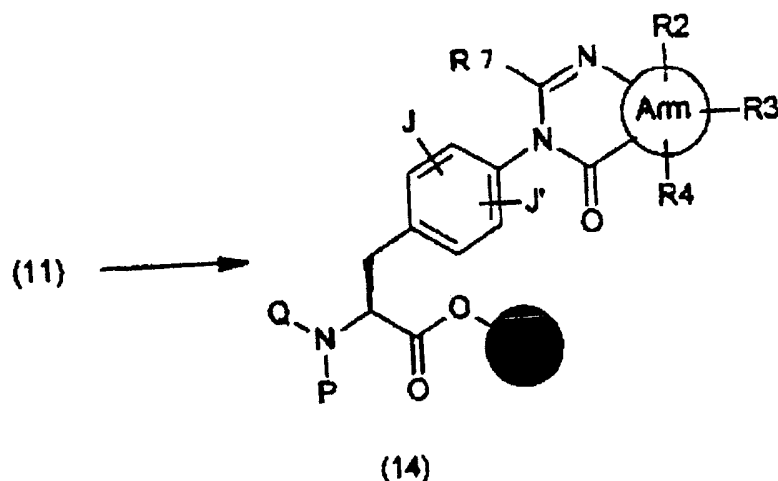


Ze skupiny esterů obecného vzorce 13, kde A znamená zbytek obecného vzorce (3) a W znamená skupinu C(-R7) v obecném vzorci 1, je možno konkrétně sloučeniny, ve kterých R7 znamená nižší alkylthioskupinu, nižší alkylthioskupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylthioskupinu substituovanou arylovou skupinou nebo nižší alkylthioskupinu substituovanou heteroarylovou skupinou, získat reakcí esteru obecného vzorce 12 s takovými reakčními činidly, jako je alkylhalogenid nebo arylhalogenid.

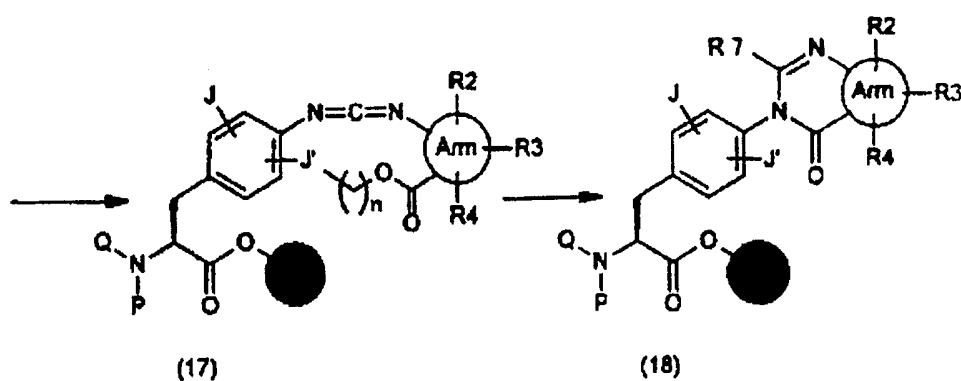
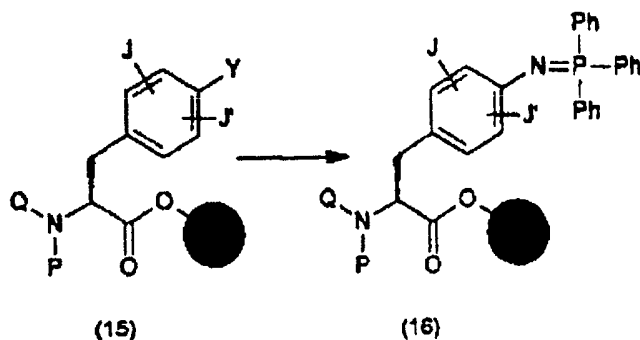


Dále, ze skupiny esterů obecného vzorce 14, kde A znamená zbytek obecného vzorce (3) a W znamená skupinu C(-R7) v obecném vzorci 1, je možno konkrétně sloučeniny, ve kterých R7 znamená atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, nižší alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, cykloalkyloxyskupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, aryloxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, nižší hydroxyalkylovou skupinu, nižší hydroxyalkenylovou skupinu, nižší hydroxyalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkenylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou aminovou skupinu, karboxylovou skupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, nižší alkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu,

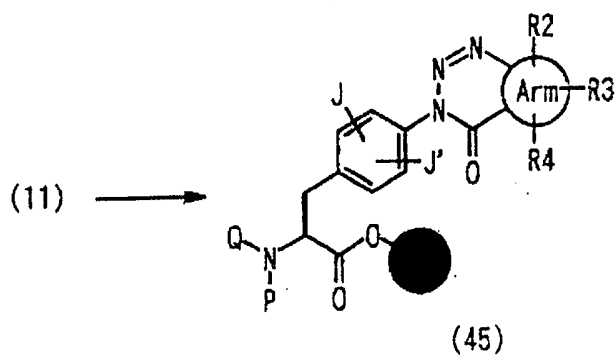
připravit reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 11 s různými ortomravenčany nebo jejich ekvivalenty. Uvedený ester je možno rovněž získat oxidací po reakci s aldehydem nebo acetalem.



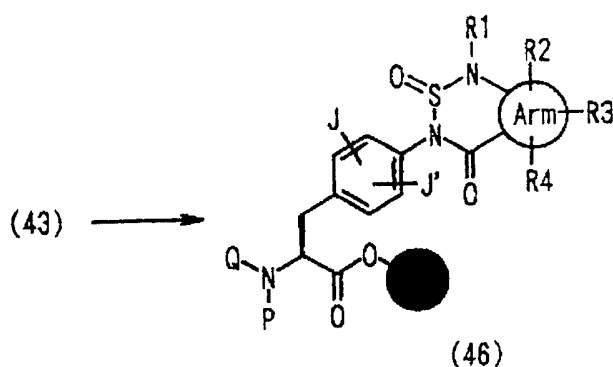
Dále, ze skupiny esterů obecného vzorce 14, kde A znamená zbytek obecného vzorce (3) a W znamená skupinu C(-R7) v obecném vzorci 1, je možno konkrétně sloučeniny, ve kterých R7 znamená substituovanou aminoskupinu, připravit následujícím způsobem. Nejprve se Y v esterové sloučenině obecného vzorce 15, který představuje takový substituent jako je azidová skupina nebo aminová skupina, převede na iminofosfinovou skupinu ve sloučenině obecného vzorce 16 reakcí s trifenylyfosfinem nebo trifenylyfosfinem v přítomnosti diisopropylazodikarboxylové kyseliny. Potom se připraví karbodiimidová sloučenina obecného vzorce 17 (ve které n je 0 až 4), přičemž se provede Aza-Wittigova reakce iminofosfinu obecného vzorce 16 s isokyanátem, který obsahuje karboxylátovou skupinu v orto-poloze. Po nukleofilním zásahu na aminovou skupinu v této karbodiimidové sloučenině a uzavření řetězce se potom získá esterová sloučenina obecného vzorce 18.



Jako příklad metody přípravy esterové sloučeniny obecného vzorce 45, kde A znamená zbytek obecného vzorce (3), W je N a X znamená skupinu C(=O) v obecném vzorci 1, je možno uvést postup, při kterém se tento ester získá reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 11 s dusitanem sodným v rozpouštědle, jako je například kyselina octová.

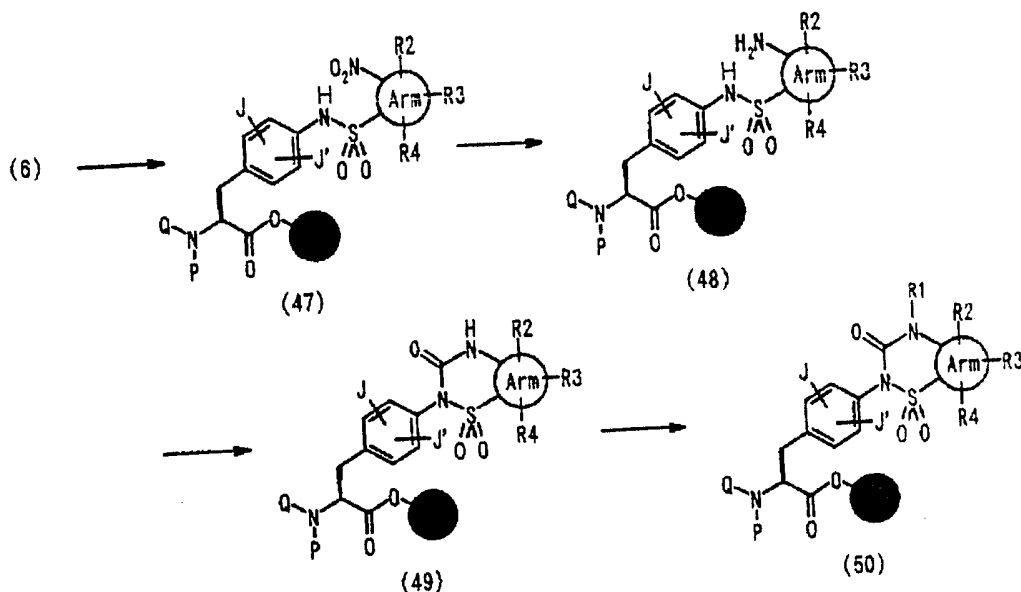


Jako příklad metody přípravy esterové sloučeniny obecného vzorce 46, kde A znamená zbytek obecného vzorce (2), U znamená skupinu $S(=O)$ a V znamená skupinu $C(=O)$ v obecném vzorci 1, je možno uvést postup, při kterém se tento ester získá reakcí amino sloučeniny obecného vzorce 43 například s thionylchloridem v rozpouštědle, jako je například dichlormethan.



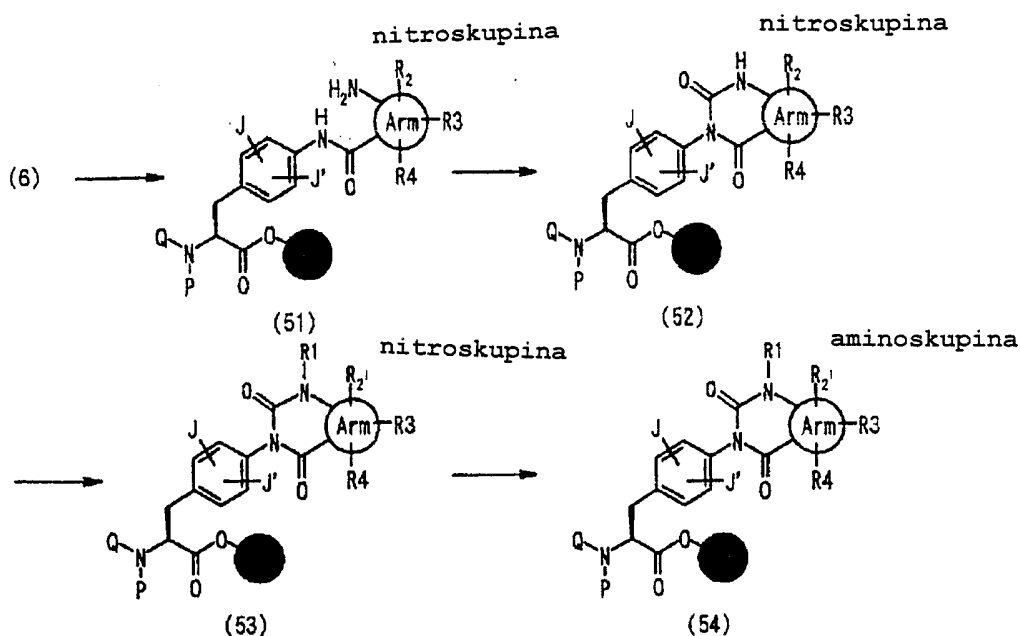
Jako příklad metody přípravy esterové sloučeniny obecného vzorce 50, kde A znamená zbytek obecného vzorce (2), U znamená skupinu $C(=O)$ a V znamená skupinu $S(=O)$ v obecném vzorci 1, je možno uvést postup, při kterém se tento ester získá následujícím postupem. Nejprve se připraví sulfonamidová sloučenina obecného vzorce 47 reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 6 se sulfonylchloridem obsahujícím nitroskupinu v orto-poloze v přítomnosti bazické látky, jako je například 2,6-lutidin a v rozpouštědle, jako je například NMP a dichlormethan. Potom se získá aminová sloučenina obecného vzorce 48 redukcí nitroskupiny chloridem cínatým $SnCl_2$ nebo se použijí jeho hydráty, načež potom následuje cyklizace za použití takových reakčních činidel jako je CDI, trifosgen nebo p-nitrofenylchlormravenčan, čímž se získá sloučenina obecného vzorce 49. V dalším postupu se uvede do reakce tato sloučenina s alkylhalogenidem, přičemž

se získá uvedený ester.

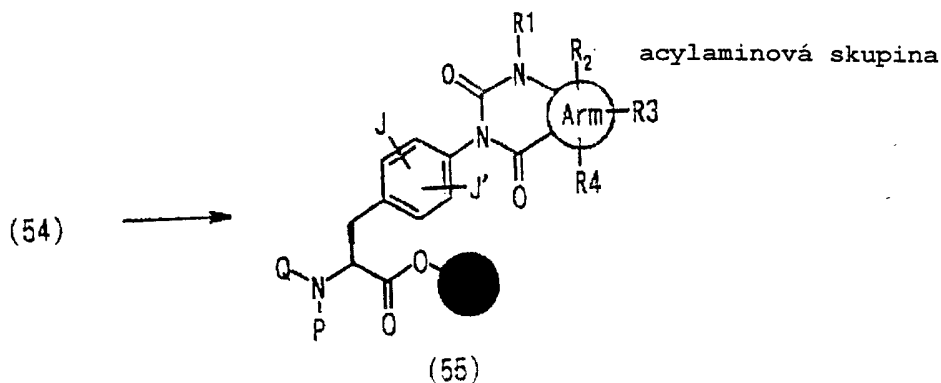


Jako příklad metody přípravy esterové sloučeniny obecného vzorce 54, kde A znamená zbytek obecného vzorce (2), U a V znamenají oba skupinu C(=O) a R₂, R₃ nebo R₄ znamenají aminoskupinu v obecném vzorci 1, je možno uvést postup, při kterém se tento ester získá následujícím postupem. Nejprve se připraví amidová sloučenina obecného vzorce 51 reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 6 s karboxylovou kyselinou obsahující jako substituent nebo substituenty nitroskupinu v orto-poloze a aktivovanou za použití kondenzačního činidla, jako je DIC, přičemž postup se provede v případě potřeby v přítomnosti vhodného aditiva, jako je například HOAt nebo HOBt v organickém rozpouštědle, jako je například DMF, NMP nebo dichlormethan. Potom se připraví sloučenina obecného vzorce 52 cyklizací za použití takových reakčních činidel, jako je například CDI, trifosgen nebo p-nitrofenylchlormravenčan. Po provedení reakce s alkylhalogenidem je možno připravit sloučeninu obecného

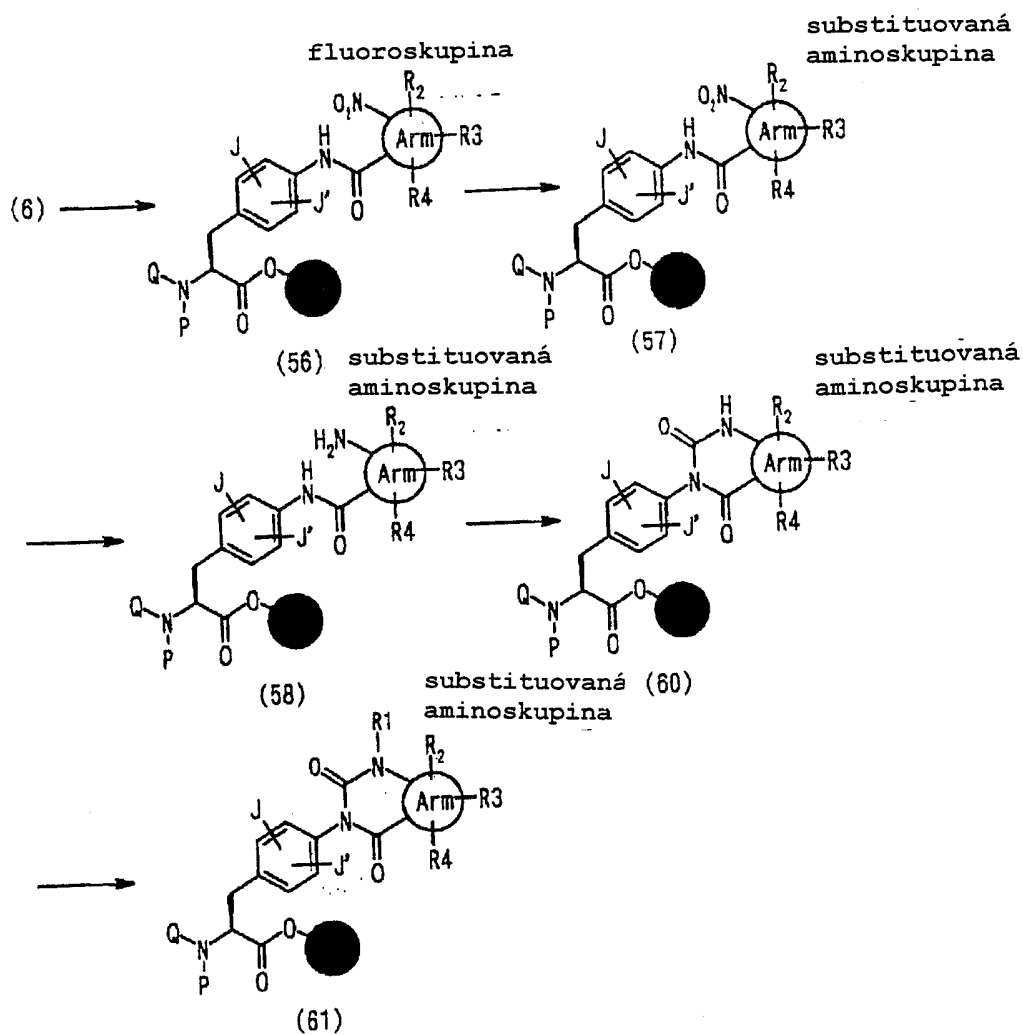
vzorce 54 redukcí nitroskupiny za použití chloridu cínatého SnCl_2 nebo hydrátů této sloučeniny nebo za použití podobného jiného činidla.



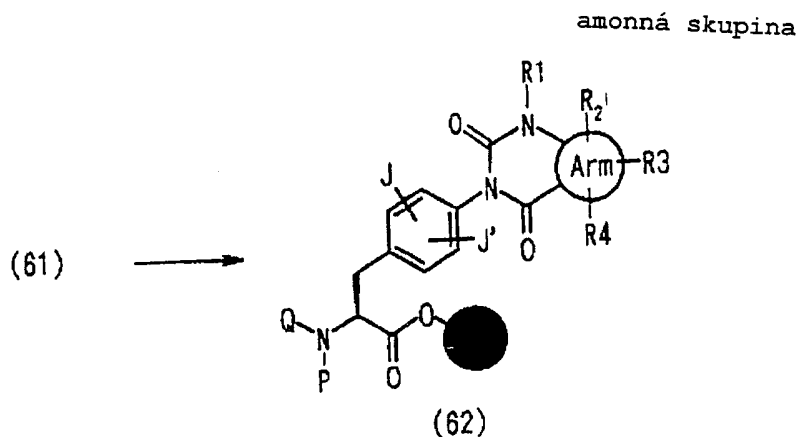
Jako příklad metody přípravy esterové sloučeniny obecného vzorce 54, kde A znamená zbytek obecného vzorce (2), U a V znamenají oba skupinu $\text{C}(=\text{O})$ a R₂, R₃ nebo R₄ znamenají acylaminovou skupinu v obecném vzorci 1, je možno uvést postup, při kterém se tento ester získá reakcí sloučeniny obecného vzorce 54 s acylhalogenidem v přítomnosti bazické látky, jako je například pyridin v organickém rozpouštědle, jako je například DMF, NMP a dichlormethan.



Jako příklad metody přípravy esterové sloučeniny obecného vzorce 60, kde A znamená zbytek obecného vzorce (2), U a V znamenají oba skupinu C(=O) a R₂, R₃ nebo R₄ znamenají substituovanou aminoskupinu v obecném vzorci 1, je možno uvést postup, při kterém se tento ester získá následujícím postupem. Nejdříve se připraví amidová sloučenina obecného vzorce 56 reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 6 s karboxylovou kyselinou obsahující jako substituent nebo substituenty fluorovou skupinu a nitroskupinu v orto-poloze, která je aktivovaná za použití kondenzačního činidla, jako je například DIC, a v případě potřeby za použití vhodného aditiva, jako je například HOAt nebo HOBt, a reakce probíhá v organickém rozpouštědle, jako je například DMF, NMP nebo dichlormethan. Potom se připraví aminová sloučenina obecného vzorce 57 reakcí amidové sloučeniny obecného vzorce 56 se substituovanou aminovou sloučeninou a v rozpouštědle, jako je například NMP nebo DMSO, přičemž sloučenina obecného vzorce 58 se získá redukcí nitroskupiny chloridem cínatým nebo hydráty této sloučeniny nebo použitím jiného činidla. V dalším postupu se získá sloučenina obecného vzorce 60 cyklizací sloučeniny obecného vzorce 58 za použití takových reakčních činidel, jako například CDI, trifosgen nebo p-nitrofenylchlormravenčan, načež se sloučenina obecného vzorce 61 získá Mitsunobuho reakcí za použití alkoholu, diisopropylazodikarboxylové kyseliny a podobně.

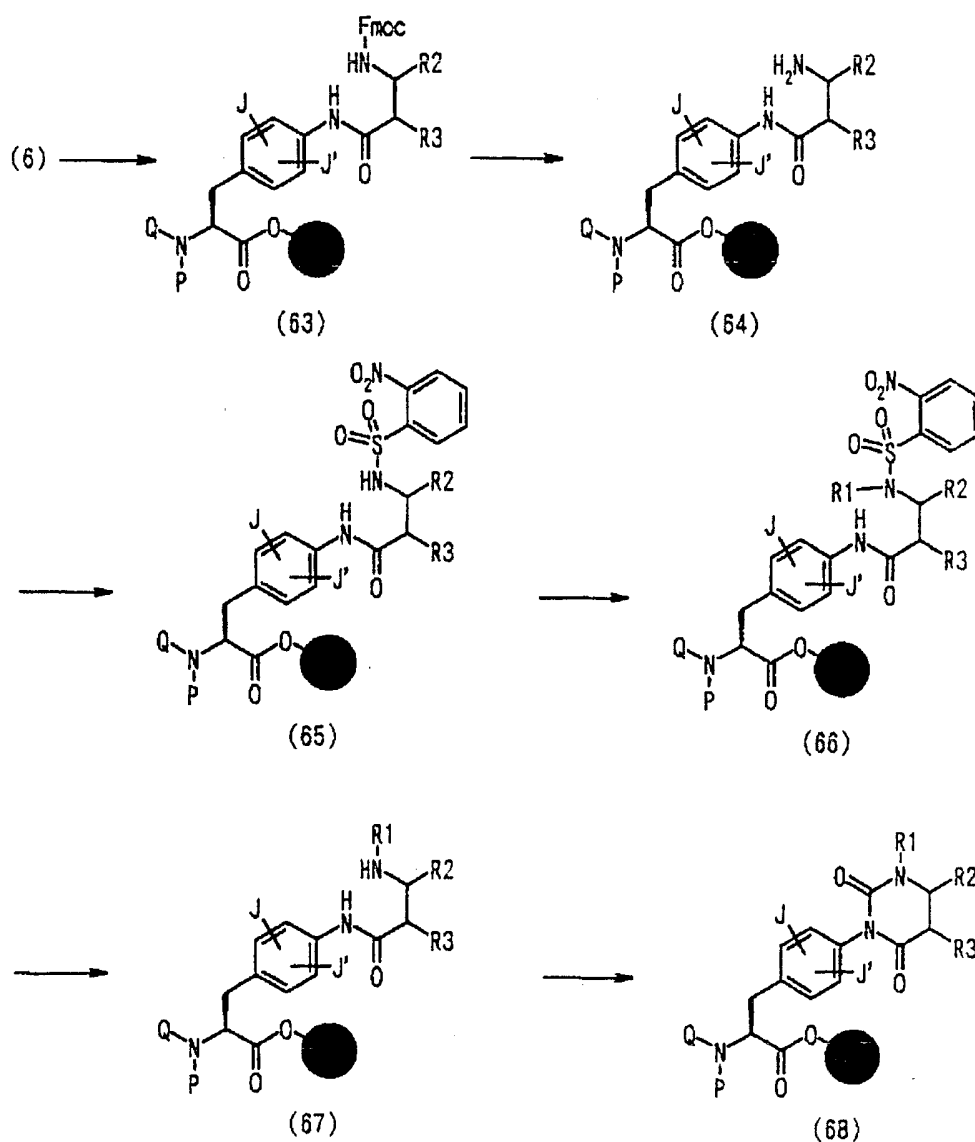


Jako příklad metody přípravy esterové sloučeniny obecného vzorce 62, kde A znamená zbytek obecného vzorce (2), U a V znamenají oba skupinu C(=O) a R₂, R₃ nebo R₄ znamenají amonnou skupinu v obecném vzorci 1, je možno uvést postup, při kterém se tento ester získá reakcí sloučeniny obecného vzorce 61 s alkylhalogenidem v přítomnosti bazické látky, jako je například diisopropylethylamin, v organickém rozpouštědle, jako je například DMF a NMP.

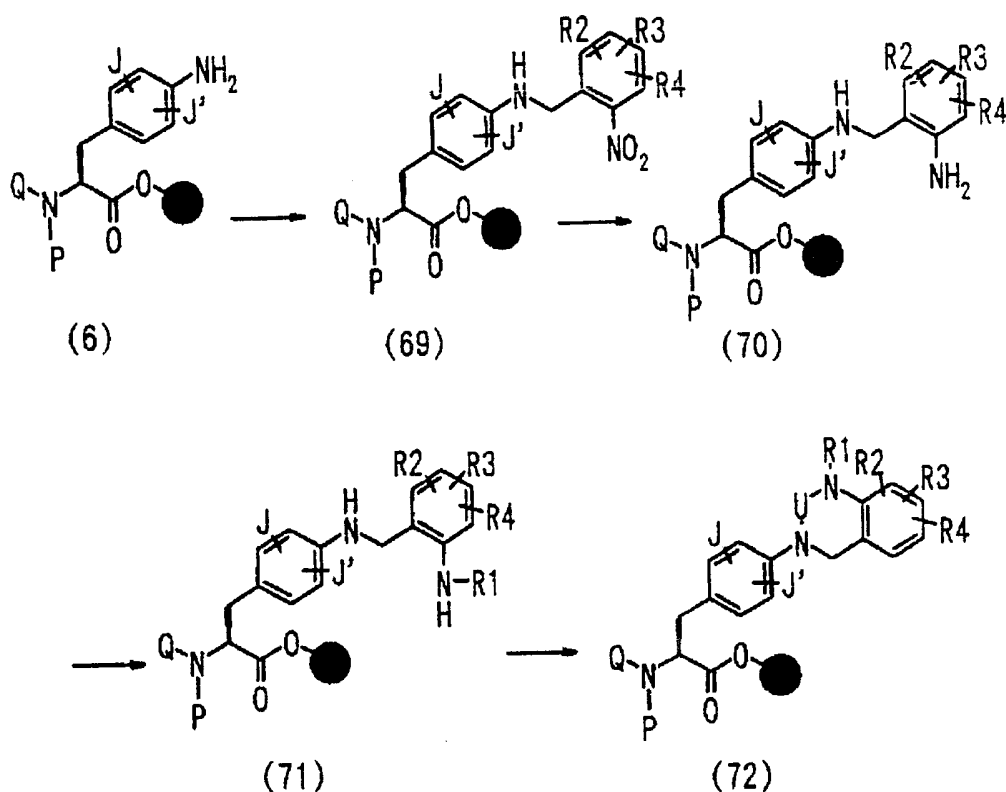


Jako příklad metody přípravy esterové sloučeniny obecného vzorce 68, kde A znamená zbytek obecného vzorce (3-2) v obecném vzorci 1, je možno uvést postup, při kterém se tento ester získá následujícím způsobem. nejdříve se připraví aminová sloučenina obecného vzorce 63 reakcí aminové sloučeniny obecného vzorce 6 s karboxylovou kyselinou obsahující aminovou skupinu chráněnou Fmoc-chránicí skupinou v β -poloze a aktivovanou za použití kondenzačního činidla, jako je například DIC, přičemž v případě potřeby se použije vhodné aditivum, jako je například HOAt nebo HOBt, a reakce se provede v organickém rozpouštědle, jako je například DMF, NMP nebo dichlormethanu. Potom je možno připravit aminovou sloučeninu obecného vzorce 64 odstraněním chránicí skupiny Fmoc, načež se připraví sulfonamidová sloučenina obecného vzorce 65 reakcí sloučeniny obecného vzorce 64 se sulfonylchloridem obsahujícím nitroskupinu jako substituent nebo substituenty, přičemž tato reakce se provede v přítomnosti bazické látky, jako je například 2,6-lutidin a v rozpouštědle, jako je například NMP a dichlormethan. V dalším postupu se připraví sloučenina obecného vzorce 66 reakcí sloučeniny obecného vzorce 65 s alkylhalogenidem v přítomnosti bazické látky, jako je například diisopropylethylamin, a potom následuje příprava aminové sloučeniny obecného vzorce 67 reakcí

sloučeniny obecného vzorce 66 s merkaptoethanolem, diazabicykloundecem, atd. Získaná sloučenina se potom cyklizuje za použití takových reakčních činidel, jako je CDI, trifosgen a p-nitrofenylchlormravenčan, čímž se získá požadovaný ester obecného vzorce 68.



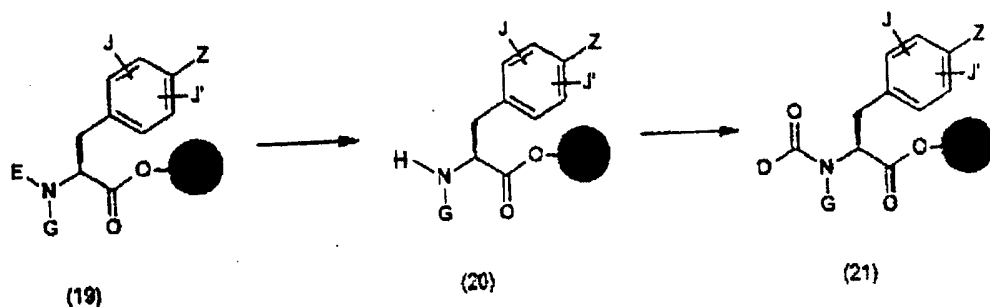
V případě, že ve výše znázorněném fenylalaninovém derivátu obecného vzorce 1 podle předmětného vynálezu A znamená zbytek obecného vzorce (3-3) a Arm znamená benzenový kruh, potom je možno ester připravit následujícím způsobem. Stejnou metodou je možno aplikovat i na případy, kdy Arm má jiný význam než benzenový kruh.



Nejdříve se aminová sloučenina obecného vzorce 6 uvede do reakce s halogenovaným methylbenzenem obsahujícím nitroskupinu v orto-poloze, přičemž se získá benzylaminová sloučenina obecného vzorce 69. Poté, co se tato benzylaminová sloučenina redukuje chloridem cínatým, nebo podobným jiným činidlem, na aminovou sloučeninu obecného vzorce 70 je možno v dalším získat aminovou sloučeninu obecného vzorce 71 převedením aminové skupiny v benzenovém

kruhu v zavedené benzylové části na mono-R1 substituovanou skupinu různými metodami. Požadovaná esterová sloučenina obecného vzorce 72 se připraví závěrečnou cyklizací za použití takových reakčních činidel, jako CDI, trifosgen a p-nitrofenylchlormravenčan.

D-T část ve sloučenině výše specifikovaného obecného vzorce 1 je možno připravit následujícím způsobem. Například v případě, kdy T znamená skupinu C(=O) a B znamená hydroxylovou skupinu v obecném vzorci 1, a jestliže v esterové sloučenině obecného vzorce 19 substituent G má strukturu C, substituent nebo substituenty, které mohou být převedeny na C v určité fázi tohoto syntézního postupu nebo substituent nebo substituenty, které mají vhodně chráněnou strukturu, potom substituent Z má strukturu znázorněnou obecnými vzorci (2), (3), (3-1), (3-2) nebo substituentu nebo substituentů, které je možno převést na A v určité fázi syntézního postupu nebo substituent nebo substituenty, které mají vhodně chráněnou strukturu, je možno ester obecného vzorce 19 převést na aminovou sloučeninu obecného vzorce 20 odstraněním chránicí skupiny nebo chránících skupin za vhodných podmínek závisících na chránicí skupině E. Například v případě, kdy je použita skupina Fmoc (9-fluorenylmethoxykarbonylová skupina) jako E, potom je možno chránicí skupiny odstranit bazickou látkou, jako je například piperidin, v rozpouštědle, jako je například DMF. Aminovou sloučeninu obecného vzorce 20 je možno převést na amidovou sloučeninu 21 kondenzací karboxylové kyseliny za použití kondenzačního činidla, jako je například DIC, a v případě potřeby vhodného aditiva, jako je například HOAt nebo HOBt, přičemž se postup provede ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například DMF, NMP nebo dichlormethan.



Dále je možno aminovou sloučeninu obecného vzorce 20 uvést do reakce s acylhalogenidem, anhydridem karboxylové kyseliny, sulfonylhalogenidem a sulfonylanhydridem v přítomnosti organické bazické látky, jako je například triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin a N,N-dimethylaminopyridin nebo anorganické bazické látky, jako je například uhličitán draselný a uhličitán sodný, v organickém rozpouštědle, jako je například DMF, NMP a dichlormethan, a tímto způsobem připravit odpovídající amidovou strukturu a strukturu sulfonamidové kyseliny.

Dále je možno aminovou sloučeninu obecného vzorce 20 uvést do reakce s libovolným isokyanátem a isothiokyanátem a v případě potřeby v přítomnosti organické bazické látky, jako je například triethylamin, diisopropylethylamin, pyridin a N,N-dimethylaminopyridin v organickém rozpouštědle, jako je například DMF, toluen a dichlormethan, a tímto způsobem připravit odpovídající močovinovou strukturu a thiomčovinovou strukturu.

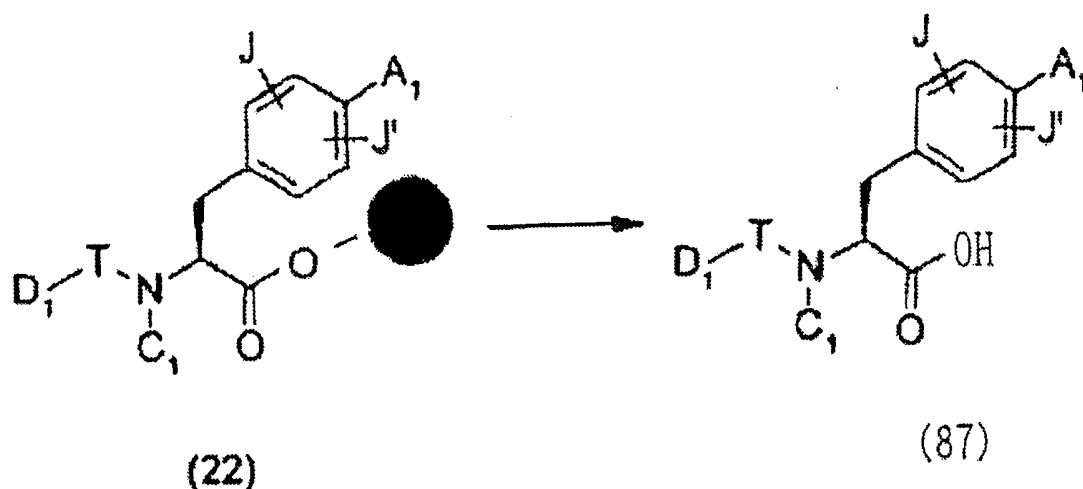
Estery připravené výše popsanými metodami, jako například estery obecných vzorců 9, 12, 13, 14, 18, 21, 44, 45, 46, 50, 54, 55, 61, 62, 68 a 72 se odštěpí od pryskyřice za vhodných podmínek, přičemž se získá karboxylová kyselina

obecného vzorce 87. Například v případě, že se použije Wangova pryskyřice a jestliže v esteru obecného vzorce 22 každý ze symbolů A1, C1 a D1 představuje A, C a D nebo skupinu, kterou je možno převést na A, C a D za podmínek štěpení, zpracuje se esterová sloučenina obecného vzorce 22 acidickým roztokem obsahujícím například TFA (trifluoroctovou kyselinu), přičemž se získá roztok karboxylové kyseliny obecného vzorce 87. Dále je třeba uvést, že se čistá karboxylová kyselina obecného vzorce 87 získá aplikací všeobecně známých a používaných oddělovacích a čistících metod, jako je například koncentrování, extrakce, krystalizace, chromatografické zpracování v koloně, HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie) a rekrytalizace takto získané karboxylové kyseliny obecného vzorce 87.

Sloučenina, ve které B představuje nižší alkoxylovou skupinu ve sloučenině obecného vzorce 1 se získá kondenzací karboxylové kyseliny obecného vzorce 87 se vhodným nižším alkoholem za přítomnosti vhodného kondenzačního činidla nebo acidického katalyzátoru.

Sloučenina, ve které B představuje hydroxylaminovou skupinu ve sloučenině obecného vzorce 1 se získá kondenzací karboxylové kyseliny obecného vzorce 87 s hydroxylaminem za přítomnosti vhodného kondenzačního činidla.

Fenylalaninové deriváty obecného vzorce 1 je možno připravit aplikací metod prováděných v pevné fázi, které jsou popsány výše, na metody prováděné v roztoku, přičemž se zvolí vhodné chránicí skupiny a použije se běžně známých oddělovacích a čistících metod.



V případech, kdy sloučeniny obecného vzorce 1 mohou tvořit soli, je vhodné aby tyto soli byly farmaceuticky přijatelnými solemi. V případě, že tato sloučenina má acidickou skupinu, jako je například karboxylová skupina, potom těmito solemi mohou být amonné soli nebo soli s alkalickými kovy, jako například sodné nebo draselné soli, soli s kovy alkalických zemin, jako například vápenaté nebo hořečnaté soli, dále soli s hliníkem a zinkem, soli s organickými aminy, jako například soli s triethylaminem, ethanolaminem, morfolinem, piperidinem a dicyklohexylaminem, a dále soli s bazickými aminokyselinami, jako například soli s argininem a lysinem. V případě, že tyto sloučeniny obsahují bazickou skupinu, potom těmito solemi mohou být soli s anorganickými kyselinami, jako například s kyselinou chlorovodíkovou, s kyselinou sírovou nebo s kyselinou fosforečnou, dále soli s organickými kyselinami, jako například s kyselinou octovou, kyselinou citronovou, kyselinou benzoovou, kyselinou maleinovou, kyselinou fumarovou, kyselinou vinnou a s kyselinou jantarovou, a s organosulfonovými kyselinami, jako například s kyselinou

methansulfonovou a s kyselinou p-toluensulfonovou. Tyto soli je možno připravit smícháním sloučeniny obecného vzorce 1 s uvažovanou kyselinou nebo bazickou látkou ve vhodném poměru a v rozpouštědle nebo v dispergačním médiu nebo je možno tyto soli připravit kationtovýměnnou reakcí nebo aniontovýměnnou reakcí s jinou solí.

Mezi tyto sloučeniny obecného vzorce 1 podle předmětného vynálezu rovněž náleží solváty těchto sloučenin, jako jsou například hydráty, a alkoholové adukty.

Sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce 1 podle předmětného vynálezu a soli odvozené od těchto sloučenin je možno podávat pacientům ve formě v jaké jsou připraveny nebo ve formě různých farmaceutických prostředků. Těmito dávkovacími formami uvedených farmaceutických prostředků jsou například tablety, prášky, pilulky, granule, kapsle, čípky, roztoky, tablety potažené cukrem, depotní prostředky a sirupy. Tyto dávkovací formy je možno připravit obvyklými metodami běžně známými odborníkům pracujícím v daném oboru.

Například tablety je možno připravit smícháním fenylalaninového derivátu, aktivní látky podle předmětného vynálezu, s libovolným běžně známým a používaným adjuvans, jako jsou například inertní ředidla, například laktóza, uhličitan vápenatý a fosforečnan vápenatý, dále pojiva, jako například akácie, kukuřičný škrob a želatina, nastavovací plniva, jako je například kyselina alginová, kukuřičný škrob a předem želatinovaný škrob, sladidla, jako je například sacharóza, laktóza a sacharin, aromatizační činidla, jako je například pepermint, Akamono olej (*Gaultheria aderothrix*) a třešňová třešť, maziva, jako je například stearát hořečnatý, mastek a karboxymethylcelulóza, excipienty pro

měkké želatinové kapsle a čípky, jako jsou například tuky, vosky, polopevné nebo kapalně polyoly, přírodní oleje a ztužené oleje, a excipienty pro roztoky, jako je například voda, alkoholy, glyceroly, polyoly, sacharóza, invertní cukry, glukóza a přírodní oleje.

Antagonist obsahující sloučeninu nebo sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce 1 podle předmětného vynálezu nebo sůl nebo soli těchto sloučenin jako účinné složky je vhodný jako terapeutické činidlo nebo preventivní činidlo nemocí, při kterých se na patologickém průběhu nemocí podílí adhezní proces závislý na α -4-integrinu, jako například zánětová onemocnění, revmatoidní artritida, zánětová střevní onemocnění, systemický lupus erythematosus, roztroušená skleróza, Sjögrenův syndrom, astma, psoriáza, alergie, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, arteriální skleróza, restenóza, proliferace nádoru, metastázy nádoru, odmítnutí trasplantátu, atd.

Dávka sloučenin obecného vzorce 1 nebo soli této sloučeniny podle předmětného vynálezu, která se používá pro výše uvedené účely, se liší podle uvažovaného terapeutického účinku, metody podávání, periody léčení a stáří a tělesné hmotnosti pacienta. Všeobecně je možno uvést, že se tato dávka pohybuje v rozmezí od 1 μ g do 5 gramů za den pro dospělého pacienta při perorálním podávání, a v rozmezí od 0,01 μ g do 1 gramu za den pro dospělého pacienta při parenterálním podávání.

Příklady provedení vynálezu

Fenylalaninové deriváty podle předmětného vynálezu, jejich postup přípravy a farmakologické účinky budou v dalším blíže objasněny s pomocí konkrétních příkladů provedení, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezuji rozsah tohoto vynálezu.

P ř í k l a d 1

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce 23, která obsahuje substituent, resp. substituenty uvedené v Tabulce č. 1.

Postup 1 : Příprava pryskyřice

Podle tohoto postupu byly Fmoc-Phe(4-nitro)-OH (v množství 2,5 gramu), 2,6-dichlorbenzoylchlorid (0,745 mililitru) a pyridin (1,5 mililitru) v roztoku NMP (25 mililitrů) přidány k Wangově pryskyřici (0,76 mmol/gram, použito 2,3 gramu) a tato směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Po odstranění přebytku rozpouštědla byla tato pryskyřice promyta třikrát DMF, třikrát dichlormethanem a dvakrát NMP. K tomu, aby byly nezreagované hydroxylové skupiny zachyceny na pryskyřici byla tato pryskyřice zpracována anhydridem kyseliny octové (20 mililitrů), pyridinem (20 mililitrů) a NMP (20 mililitrů), přičemž toto zpracovávání probíhalo po dobu 2 hodin. Po odstranění přebytku rozpouštědla byla získaná pryskyřice promyta třikrát DMF a třikrát dichlormethanem a potom byla sušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Odstranění Fmoc-skupiny

K pryskyřici získané postupem podle Postupu 2 byl přidán 20% roztok piperidinu v DMF (25 mililitrů) a tato směs byla ponechána reagovat po dobu 15 minut. Po odstranění rozpouštědla byla tato pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, s každou látkou třikrát, načež byla usušena za sníženého tlaku.

Postup 3 : Acylační reakce

Podle tohoto postupu byl ke 2,0 gramům pryskyřice připravené postupem podle Postupu 2 přidán 2,6-dichlorbenzoylchlorid (1,1 mililitru), 2,6-lutidin (1,6 mililitru) a NMP (26 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla ponechána reagovat po dobu 6 hodin. Po odstranění přebytku rozpouštědla byla takto získaná pryskyřice promyta DMF a dichlormetanem, s každou látkou třikrát, načež byla usušena za sníženého tlaku.

Postup 4 : Redukce nitroskupiny

Podle tohoto postupu byl k 1,5 gramu pryskyřice získané postupem podle Postupu 3 přidán roztok NMP (30 mililitrů) . EtOH (1,5 mililitru) $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (15,0 gramů), přičemž tato reakční směs byla ponechána reagovat po dobu 16 hodin. Po odstranění reakčního rozpouštědla byla získaná pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, pokaždé třikrát.

Postup 5 : Vytvoření chinazolin-2,4-dionového kruhu

Podle tohoto postupu byly použity 2 gramy pryskyřice připravené postupem podle Postupu 4, přičemž tato pryskyřice

byla uvedena do reakce s methylesterem kyseliny 2-isokyanátbenzoové (1,92 gramu) v NMP roztoku (32 mililitrů), přičemž tato reakce probíhala po dobu 16 hodin. Po odstranění použitého reakčního rozpouštědla byla takto získaná pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, pokaždé třikrát. K této pryskyřici byl přidáván v intervalu 1 hodiny DMF roztok piperidinu o koncentraci 20%. Po odstranění použitého reakčního rozpouštědla byla získaná pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, pokaždé třikrát, načež byla usušena za sníženého tlaku.

Postup 6 : Alkylace

Podle tohoto postupu byly použity methyljodid (0,75 mmol), 18-koruna-6 (30 miligramů), NMP (1 mililitr) a uhličitán draselný K_2CO_3 , které byly přidány ke 20 miligramům pryskyřice připravené postupem podle Postupu 5, načež byly tyto složky ponechány reagovat po dobu 3 dní. Po odstranění použitého reakčního rozpouštědla byla takto připravená pryskyřice promyta DMF, vodou, DMF a dichlormethanem, s každou látkou bylo promytí provedeno třikrát, načež byla usušena za sníženého tlaku.

Postup 7 : Odštěpení od pryskyřice

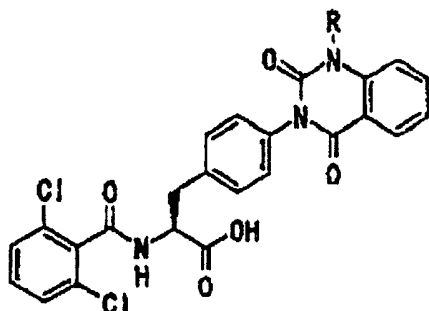
Pryskyřice získané postupem podle Postupu 6 byla potom zpracovávána kyselinou trifluorooctovou obsahující 5% vody po dobu 1 hodiny. Po zfiltrování byl použitý filtrát zkoncentrován za sníženého tlaku. Získaný zbytek byl přečištěn metodou vysokotlaké kapalinové chromatografie (voda/acetonitril), přičemž bylo získáno 8 miligramů požadované sloučeniny.

MS (ESI MH^+): 512

CHNO: $C_{25}H_{19}Cl_2N_3O_5$

P ř í k l a d y 2 a ž 7

Podle těchto příkladů byly připraveny dále specifikované sloučeniny, přičemž bylo použito stejného postupu jako je postup popisovaný v příkladu 1 s tím rozdílem, že byla použita odpovídající odlišná alkylační reakční činidla v Postupu 6 (viz příklad 1). V dále uvedené tabulce č. 1 znamená R substituent nebo substituenty uvedené v následující sloučenině obecného vzorce (23), přičemž k příkladu 2 je třeba poznamenat, že postup přípravy byl stejný jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že byl vynechán Postup 6.



(23)

T a b u l k a 1

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH ⁺)
1	Me-	512
2	H-	498
3	Et-	526
4	2,6-difluorbenzyl	624
5	4-(1-pyrrolidin)benzen- karbonylmethyl	685
6	NCCH ₂ -	537
7	HOC(=O)CH ₂ -	556

P ř í k l a d 8

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (24), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 2.

*Postup 1 : Vytvoření chinazolin-2,4-dionového kruhu
a odstranění Fmoc-skupiny*

Podle tohoto postupu byla nitroskupina v pryskyřici získané stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 1 v příkladu 1 (1 gram) redukována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 4 v příkladu 1, přičemž byl vytvořen chinazolin-2,4-dionový kruh a Fmoc-skupina byla odstraněna stejným způsobem jako je popsáno v Postupu 5 v příkladu 1.

Postup 2 : Acylace, alkylace a odštěpení od pryskyřice

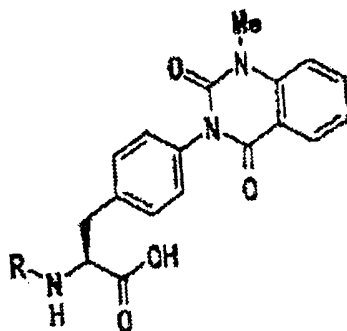
Acylace byla provedena za použití pryskyřice získané postupem podle Postupu 1 v tomto příkladu 8 (použito 25 miligramů), 2,6-dimethylbenzoové kyseliny (0,4 mmol), DIC (0,4 mmol), HOAt (0,4 mmol) a NMP (2 mililitry). Potom byla provedena alkylace stejným způsobem jako je popsáno v Postupu 6 v příkladu 1, načež bylo provedeno odštěpení od pryskyřice a vyčištění produktu, které bylo provedeno stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná sloučenina (9 miligramů).

MS (ESI MH^+): 472

CHNO: $C_{27}H_{25}N_3O_5$

P ř í k l a d y 9 a ž 13

Sloučeniny popsané dále byly připraveny stejným způsobem jako je postup popsáný v příkladu 8 s tím rozdílem, že v Postupu 2 podle příkladu 8 byly použito odpovídající karboxylové kyseliny. V následující tabulce č. 2 uvedené substituenty odpovídají sloučenině obecného vzorce (24). Dále je třeba poznamenat, že k získání požadované sloučeniny (7 miligramů) v příkladu 13 bylo použito dvojnásobného množství DIC a HOAt uvedené v Postupu 2 v příkladu 8.



(24)

T a b u l k a 2

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH ⁺)
8	2,6-dimethylbenzoyl	472
9	2,6-dimethoxybenzoyl	504
10	2-ethoxybenzoyl	488
11	3,4-dimethoxycinnamyl	530
12	cyklohexylkarbonyl	450
13	trans-4-karboxycyklohexankarbonyl	494

P ř í k l a d 14

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (25), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 3

Postup 1 : Vytvoření chinazolin-2-thioxo-4-onového kruhu

Podle tohoto postupu byla pryskyřice získaná stejným způsobem jako v Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 2,00 gramy) uvedena do reakce s methylesterem kyseliny 2-isothiokyanatobenzoové (1,40 gramu) v NMP roztoku (25 mililitrů), přičemž tato reakce probíhala po dobu 16 hodin. Po odstranění použitého reakčního rozpouštědla byla tato pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, pokaždé třikrát, a potom byla usušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Odštěpení od pryskyřice

Podle tohoto postupu byla pryskyřice získaná podle Postupu 1 (v množství 25 miligramů) zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž

13.03.03

byla připravena požadovaná sloučenina (10 miligramů).

MS (ESI MH^+): 513

CHNO: $C_{24}H_{17}Cl_2N_3O_4S$

P ř í k l a d 15

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (25), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 3

Postup 1 : Acylace

Acylace podle tohoto provedení byla provedena za použití pryskyřice získané v Postupu 2 v příkladu 1 (v množství 25 miligramů), 2,6-dimethylbenzoové kyseliny (0,4 mmol), DIC (0,4 mmol), HOAt (0,4 mmol) a NMP (2 mililitry).

Postup 2 : Vytvoření chinazolin-2-thioxo-4-onového kruhu

Podle tohoto postupu byla pryskyřice získaná v Postupu 1 (v množství 2,00 gramy) uvedena do reakce s methylesterem kyseliny 2-isothiokyanatobenzoové (1,40 gramu) v NMP roztoku (25 mililitrů), přičemž tato reakce probíhala po dobu 16 hodin. Po odstranění použitého reakčního rozpouštědla byla tato pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, s každou látkou bylo promytí provedeno třikrát, a potom byla usušena za sníženého tlaku.

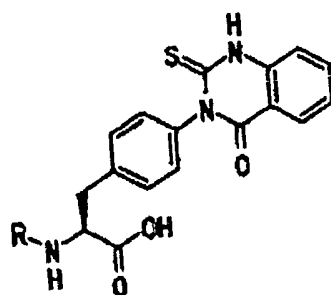
Postup 3 : Odštěpení od pryskyřice

Podle tohoto postupu byla pryskyřice získaná podle Postupu 1 (v množství 25 miligramů) zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž

byla připravena požadovaná sloučenina (8 miligramů).

MS (ESI MH^+): 474

CHNO: $C_{26}H_{23}N_3O_4S$.



(25)

T a b u l k a 3

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH^+)
14	2,6-dichlorbenzoyl	513
15	2,6-dimethylbenzoyl	474

P ř í k l a d 16

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (26), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 4.

Postup 1 : Alkylace

Podle tohoto postupu byly allylbromid (0,5 mmol), diisopropylethylamin (1,0 mmol) a NMP (2 mililitry) přidány k pryskyřici (25 miligramů) získané stejným způsobem jako v Postupu 1 v příkladu 14, přičemž tyto složky byly ponechány reagovat po dobu 16 hodin. Po odstranění použitého

reakčního rozpouštědla byla pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, s každou látkou bylo promytí provedení třikrát, načež byla pryskyřice usušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Odštěpení od pryskyřice

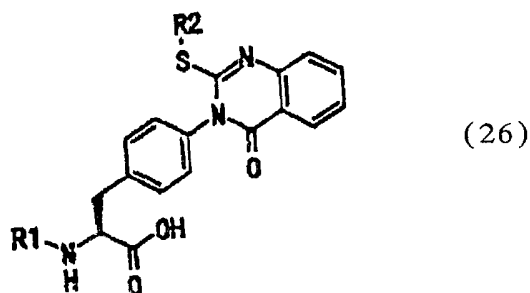
Podle tohoto postupu byla pryskyřice získaná podle Postupu 1 zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž byla připravena požadovaná sloučenina (8 miligramů).

MS (ESI MH^+): 554

CHNO: $C_{27}H_{21}Cl_2N_3O_4S$

P ř í k l a d y 17 až 30

Sloučeniny uvedené v následující tabulce č. 4 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 16 s tím rozdílem, že byla použita pryskyřice získaná v Postupu 1 v příkladu 14 nebo v Postupu 2 v příkladu 15, přičemž bylo rovněž použito odpovídajícího halogenidu v Postupu 1 v příkladu 16. Kromě toho je třeba uvést, že R1 a R2 uvedené v tabulce č. 4 jsou substituenty sloučeniny následujícího obecného vzorce (26):



T a b u l k a 4

Příkl.	R1-	R2-	MS: nalezeno (MH ⁺)
16	2,6-dichlorbenzoyl	allyl	554
17	2,6-dichlorbenzoyl	ethyl	542
18	2,6-dichlorbenzoyl	methyl	528
19	2,6-dichlorbenzoyl	isoamyl	584
20	2,6-dichlorbenzoyl	2,6-difluorbenzyl	640
21	2,6-dichlorbenzoyl	2-methylbenzyl	618
22	2,6-dichlorbenzoyl	1-fenylethyl	618
23	2,6-dichlorbenzoyl	4-methoxyfenacyl	662
24	2,6-dimethylbenzoyl	methyl	488
25	2,6-dimethylbenzoyl	ethyl	502
26	2,6-dimethylbenzoyl	allyl	514
27	2,6-dimethylbenzoyl	isoamyl	544
28	2,6-dimethylbenzoyl	2,6-difluorbenzyl	600
29	2,6-dimethylbenzoyl	2-methylbenzyl	578
30	2,6-dimethylbenzoyl	1-fenylethyl	578

¹H-NMR data sloučeniny podle příkladu 18:

(CDCl₃) δ = 2,53 (3H, s), 3,40 (2H, t, J = 5,3 Hz),
 5,20 (1H, t, J = 5,3 Hz), 7,21 - 7,35 (6H, m),
 7,41 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,7 Hz),
 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,76 (1H, t, J = 6,9 Hz),
 8,19 (1H, d, J = 7,5 Hz).

P ř í k l a d 31

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (27), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 5.

Postup 1 : Acylace

Podle tohoto provedení byla acylace provedena tak, že k pryskyřici získané v Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 1,00 gram) byly přidány 2-nitrobenzoylchlorid (4 mmol), 2,6-lutidin (8 mmol) a NMP, přičemž tato směs byla promíchávána po dobu 16 hodin. Potom byla takto získaná pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Redukce nitroskupiny

Pryskyřice získaná podle Postupu 1 (v množství 25 miligramů) byla zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 4 v příkladu 1, čímž byla získána požadovaná pryskyřice.

Postup 3 : Cyklizace orto-esteru a odštěpení od pryskyřice

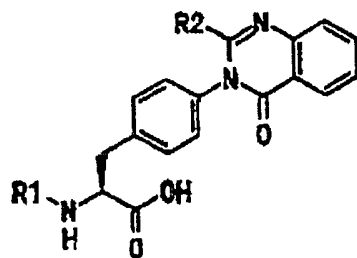
K pryskyřici (v množství 25 miligramů) získané podle Postupu 2 byly přidány trimethylortoacetát (1 mililitr), AcOH (50 μ l) a NMP (1 mililitr), přičemž tato směs byla potom promíchávána při teplotě 50 °C po dobu 16 hodin. Po promytí za pomoci DMF a dichlormethanu, které bylo s každou látkou provedeno třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla takto získaná pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 podle příkladu 1, čímž byla získána požadovaná sloučenina (8 miligramů).

MS (ESI MH^+): 496

CHNO: $C_{25}H_{19}Cl_2N_3O$

P ř í k l a d y 32 až 44

Sloučeniny uvedené v následující tabulce č. 5 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 31 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 31 byla použita pryskyřice získaná v Postupu 4 v příkladu 1 nebo v Postupu 1 v příkladu 15, přičemž bylo rovněž použito odpovídajícího orto-esteru v Postupu 3 v příkladu 31. Kromě toho je třeba uvést, že R1 a R2 uvedené v tabulce č. 5 jsou substituenty sloučeniny následujícího obecného vzorce (27):



(27)

T a b u l k a 5

Příkl.	R1-	R2-	MS: nalezeno (MH ⁺)
31	2,6-dichlorbenzoyl	methyl	496
32	2,6-dichlorbenzoyl	ethyl	510
33	2,6-dichlorbenzoyl	n-propyl	524
34	2,6-dichlorbenzoyl	n-butyl	538
35	2,6-dichlorbenzoyl	fenyl	558
36	2,6-dichlorbenzoyl	methoxy	512
37	2,6-dichlorbenzoyl	ethoxy	526
38	2,6-dichlorbenzoyl	chlormethyl	530
39	2,6-dimethylbenzoyl	methyl	456
40	2,6-dimethylbenzoyl	n-propyl	484
41	2,6-dimethylbenzoyl	n-butyl	498
42	2,6-dimethylbenzoyl	fenyl	518
43	2,6-dimethylbenzoyl	ethoxy	486
44	2,6-dimethylbenzoyl	chlormethyl	490

¹H-NMR (CDCl₃) data sloučeniny podle příkladu 32:

δ = 1,21 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,47 (2H, q, J = 7,4 Hz),
 3,32 - 3,42 (2H, m), 5,19 (1H, t, J = 5,4 Hz),
 7,10 - 7,20 (2H, m), 7,22 - 7,35 (4H, m),
 7,43 - 7,54 (3H, m), 7,70 - 7,83 (2H, m),
 8,21 (1H, d, J = 7,8 Hz).

P ř í k l a d 45

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (28), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 6.

Postup 1 : Acylace

Podle tohoto provedení byla acylace provedena tak, že k pryskyřici získané v Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 200 miligramů) byly přidány 3-chlor-2-nitrobenzoová kyselina (210 miligramů, 1,04 mmol), HOAt (141 miligramů, 1,04 mmol), DIC (16 μ l, 1,04 mmol) a NMP (2 mililitry), přičemž tato směs byla promíchávána po dobu 64 hodin. Potom byla takto získaná pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Redukce nitroskupiny

Pryskyřice získaná podle Postupu 1 byla zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 4 v příkladu 1.

Postup 3 : Vytvoření chinazolin-2,4-dionového kruhu

Podle tohoto postupu byly k pryskyřici získané podle Postupu 2 přidány karbonyldiimidazol (844 miligramů, 5,21 mmol) a NMP (2 mililitry), přičemž tato reakční směs byla promíchávána při teplotě 80 °C po dobu 16 hodin. Po promytí DMF a dichlormethanem, provedenému s každou látkou třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla takto získaná pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, čímž byla získána požadovaná sloučenina.

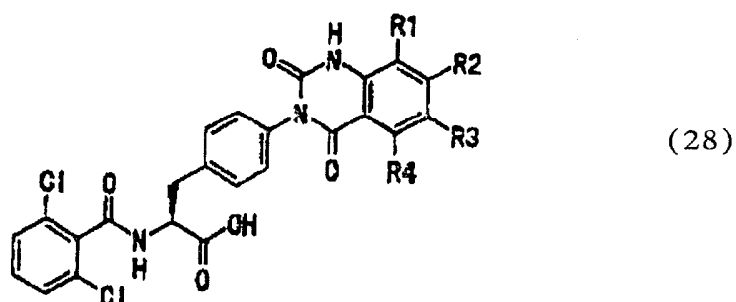
MS (ESI MH^+): 532

CHNO: $C_{24}H_{16}Cl_3N_3O_5$

P ř í k l a d y 46 až 54

Sloučeniny uvedené v následující tabulce č. 6 byly

připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 45 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 45 byla použita odpovídající substituovaná 2-nitrobenzoová kyselina. Kromě toho je třeba uvést, že substituenty R1, R2, R3 a R4 uvedené v tabulce č. 6 jsou substituenty sloučeniny následujícího obecného vzorce (28):



T a b u l k a 6

Příkl.	R1-	R2-	R3-	R4-	MS: nalezeno (MH ⁺)
45	chlor	H-	H-	H-	532
46	methoxy	H-	H-	H-	528
47	H-	H-	chlor	H-	532
48	H-	H-	methoxy	H-	528
49	H-	trifluor- methyl	H-	H-	566
50	methyl	H-	H-	H-	512
51	H-	methoxy	methoxy	H-	558
52	H-	H-	fluor	H-	516
53	H-	H-	H-	methyl	512
54	H-	H-	H-	chlor	532

P ř í k l a d 57

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (29), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 8.

Postup 1 : Acylace

Podle tohoto provedení byla acylace provedena tak, že k pryskyřici získané v Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 1 gram) byly přidány 2-fluor-5-nitrobenzoová kyselina (1,63 gramu, 8,81 mmol), HOAt (1,2 gramu, 8,81 mmol), DIC (675 μ l, 4,36 mmol) a NMP (25 mililitrů), přičemž tato směs byla promíchávána po dobu 14 hodin. Potom byla takto získaná pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Substituce fluoro-skupiny aminem

K této pryskyřici připravené podle Postupu 1 (v množství 200 miligramů) byl přidán isopropylamin (400 μ l) a NMP (2 mililitry), načež byla tato směs promíchávána po dobu 21 hodin. Potom byla takto získaná pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, pokaždé třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

Postup 3 : Vytvoření chinazolin-2,4-dionového kruhu

K pryskyřici získané podle Postupu 3 byl potom přidán karbonyldiimidazol (200 miligramů) a trans-dekahydronaftalen (2 mililitry) a tato směs byla promíchávána při teplotě 95 °C po dobu 15 hodin. Po promytí DMF, methanolem

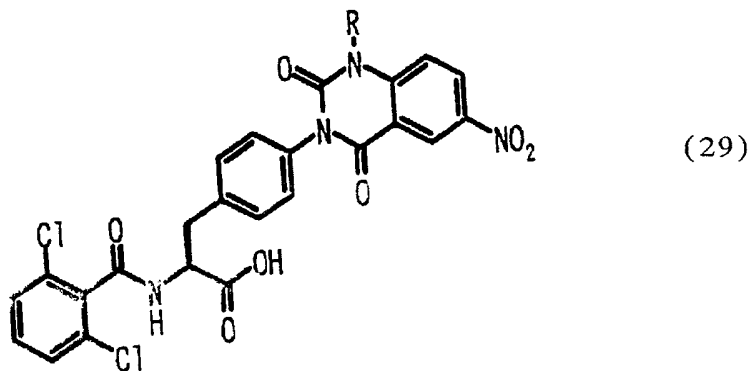
a dichlormethanem, vždy provedenému celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla takto získaná pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1 a tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 585

CHNO: $C_{27}H_{22}Cl_2N_4O_7$

P ř í k l a d y 58 až 65

Sloučeniny uvedené v následující tabulce č. 8 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 57 s tím rozdílem, že v Postupu 2 v příkladu 57 byl použit odpovídající amin. Kromě toho je třeba uvést, že substituent R uvedený v tabulce č. 8 je substituent sloučeniny následujícího obecného vzorce (29):



T a b u l k a 8

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH ⁺)
57	isopropyl	585
58	sek-butyl	599
59	cyklobutyl	597
60	cyklopentyl	611
61	isobutyl	599
62	cyklohexylmethyl	639
63	methyl	557
64	cyklopropyl	583
65	benzyl	633

P ř í k l a d 66

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (30), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 9.

Postup 1 : Substituce fluoro-skupiny aminem

Podle tohoto postupu byl k pryskyřici (v množství 150 miligramů) získané při Postupu 1 v příkladu 57 přidán THF roztok 2,0 M methylaminu (3 mililitry) a NMP (2 mililitry), přičemž tato směs byla potom promíchávána po dobu 14 hodin. Potom byla takto získaná pryskyřice promyta DMF a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Vytvoření chinazolin-2-thioxo-4-onu

K pryskyřici získané podle Postupu 1 byly podle tohoto

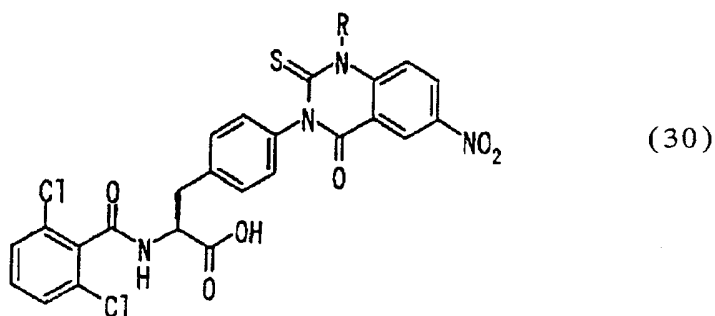
postupu přidány thiokarbonyldiimidazol (200 miligramů) a trans-dekahydronaftalen (2 mililitry), přičemž tato směs byla potom promíchávána při teplotě 95 °C po dobu 15 hodin. Po promytí DMF, methanolem a dichlormethanem, provedenému pokaždé celkově třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla takto získaná pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 podle příkladu 1, čímž byla získána požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 573

CHNO: $C_{25}H_{18}Cl_2N_4O_6S$

P ř í k l a d y 67 až 69

Sloučeniny uvedené v následující tabulce č. 9 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 66 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 66 byl použit odpovídající amin. Kromě toho je třeba uvést, že substituent R uvedený v tabulce č. 9 je substituent sloučeniny následujícího obecného vzorce (30):



T a b u l k a 9

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH ⁺)
66	methyl	573
67	ethyl	587
68	cyklopropyl	599
69	benzyl	649

P ř í k l a d 70

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (31), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 10.

Postup 1 : Acylace

Podle tohoto provedení byla acylace provedena tak, že k pryskyřici získané v Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 500 miligramů) byly přidány 2-amino-3,6-dichlorbenzoová kyselina (845 miligramů, 4,10 mmol), HOAt (558 gramů, 4,10 mmol), DIC (317 μ l, 2,05 mmol) a NMP (11,5 mililitru), přičemž tato směs byla promíchávána po dobu 24 hodin. Potom byla takto získaná pryskyřice promyta DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Vytvoření chinazolin-2,4-dionového kruhu

K pryskyřici získané podle Postupu 1 (200 miligramů) byl potom přidán karbonyldiimidazol (200 miligramů) a trans-dekahydronaftalen (2 mililitry) a tato směs byla promíchávána při teplotě 95 °C po dobu 15 hodin. Potom byla

takto získaná pryskyřice promyta DMF, methanolem a dichlormethanem, vždy provedenému celkem třikrát, načež byla usušena za sníženého tlaku.

Postup 3 : Alkylace

Pryskyřice získaná podle Postupu 2 byla potom alkylována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 6 v příkladu 1.

Postup 4 : Odštěpení od pryskyřice

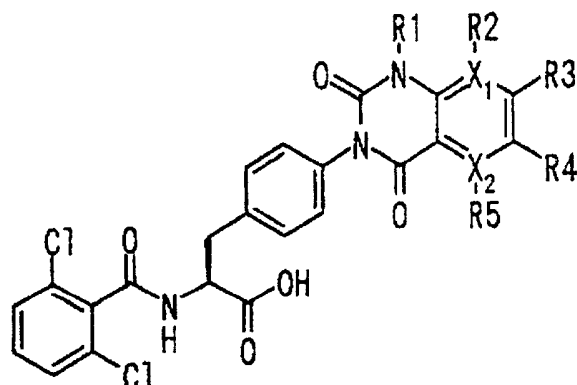
Požadovaná sloučenina byla získána zpracováním, které bylo provedeno stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1.

MS (ESI MH^+): 580

CHNO: $C_{25}H_{17}Cl_4N_3O_5$

P ř í k l a d y 71 až 80

Sloučeniny podle příkladů 71 až 75 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 70 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 70 byly použity odpovídající deriváty benzoové kyseliny. Stejný postup jako je v popsán v příkladu 70 byl opakován i v příkladech 76 až 80 s tím rozdílem, že v postupu 3 v příkladu 70 nebyla provedena alkylace. Kromě toho je třeba uvést, že substituent R uvedený v tabulce č. 10 je substituent sloučeniny následujícího obecného vzorce (31):



(31)

T a b u l k a 10

Př.	R1-	R2-	R3-	R4-	R5-	X ₁	X ₂	MS: nalezeno (MH ⁺)
70	methyl	chlor	H	H	chlor	C	C	580
71	methyl	chlor	H	chlor	H	C	C	580
72	methyl	H	fluor	H	H	C	C	530
73	methyl	H	H	Br	H	C	C	591
74	methyl	-	H	H	H	N	C	513
75	methyl	-	H	H	-	N	N	514
76	H	chlor	H	H	chlor	C	C	566
77	H	chlor	H	chlor	H	C	C	566
78	H	H	fluor	H	H	C	C	516
79	H	-	H	H	H	N	C	499
80	H	-	H	H	-	N	N	500

P ř í k l a d 81

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (32), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 11.

Postup 1 : Acylace

Podle tohoto postupu byla pryskyřice získaná při Postupu 4 v příkladu 1 acylována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 1 v příkladu 70.

Postup 2 : Vytvoření triazenového kruhu

K pryskyřici získané podle Postupu 1 (v množství 90 miligramů) byl přidán dusitan sodný (150 miligramů) a kyselina octová (4,5 mililitru), přičemž tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 24 hodin. Po promytí takto získané pryskyřice DMF, methanolem a dichlormethanem, které bylo pokaždé provedeno celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla požadovaná sloučenina získána zpracováním provedenému stejným způsobem jako v Postupu 7 v příkladu 1.

MS (ESI MH^+): 551

CHNO: $C_{23}H_{14}Cl_4N_4O_4$

P ř í k l a d y 82 a 83

Sloučeniny podle příkladů 82 a 83 a uvedené v následující tabulce č. 11 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 81 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 81 byla použita odpovídající 2-aminobenzoová kyselina. Kromě toho je třeba uvést, že substituenty R1, R2, R3 a R4, uvedené v tabulce č. 11, jsou substituenty sloučeniny následujícího obecného vzorce (32).

P ř í k l a d 84

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce

13.03.03

(32), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 11.

Postup 1 : Acylace, redukce nitro-skupiny

Podle tohoto provedení byla acylace provedena za použití pryskyřice (použité v množství 1 gramu) získané podle Postupu 4 v příkladu 1, 5-methoxy-2-nitrobenzoové kyseliny (1,62 gramu, 8,21 mmol), DIC (635 μ l 4,11 mmol), HOAt (1,12 gramu, 8,21 mmol) a NMP (23 mililitrů). Potom byla v dalším postupu redukována nitroskupina, což bylo provedené stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 2 v příkladu 31.

Postup 2 : Příprava triazenového kruhu, odštěpení od pryskyřice

Pryskyřice získaná podle Postupu 1 byla zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 2 v příkladu 81, načež byla zpracována stejným způsobem jako v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 513

CHNO: $C_{24}H_{18}Cl_2N_4O_5$.

P ř í k l a d y 85 až 89

Sloučeniny podle příkladů 85 a 89 a uvedené v následující tabulce č. 11 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 84 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 84 byla použita odpovídající 2-nitrobenzoová kyselina. Kromě toho je třeba uvést, že substituenty R1, R2, R3 a R4, uvedené v tabulce č. 11, jsou

substituenty sloučeniny následujícího obecného vzorce (32).

P ř í k l a d 90

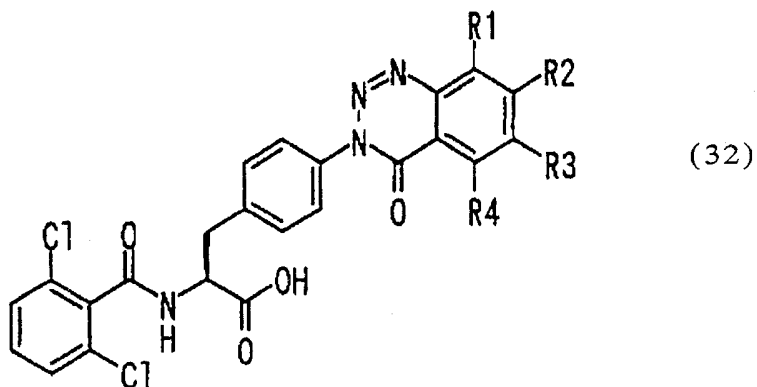
Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (32), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 11.

Postup 2 : Příprava triazenového kruhu, odštěpení od pryskyřice

Pryskyřice získaná podle Postupu 2 v příkladu 31 byla zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 2 v příkladu 81, načež byla zpracována stejným způsobem jako v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 483

CHNO: $C_{23}H_{16}Cl_2N_4O_4$.



T a b u l k a 11

Př.	R1-	R2-	R3-	R4-	MS: nalezeno (MH ⁺)
81	chlor	H-	H-	chlor	551
82	chlor	H-	chlor	H-	551
83	H-	fluor	H-	H-	501
84	H-	H-	methoxy	H-	513
85	H-	H-	fluor	H-	501
86	methyl	H-	H-	H-	497
87	H-	H-	chlor	H-	517
88	chlor	H-	H-	H-	517
89	H-	H-	H-	methyl	497
90	H-	H-	H-	H-	483

P ř í k l a d 91

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (33), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 12.

Postup 1 : Acylace, redukce nitro-skupiny

Podle tohoto provedení byla acylace a redukce provedena stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 1 v příkladu 84 za použití pryskyřice získané podle Postupu 4 v příkladu 1.

Postup 2 : Cyklizace orto-esteru a odštěpení od pryskyřice

Podle tohoto postupu byly k pryskyřici získané podle Postupu 1 (v množství 150 miligramů) přidány tetraethoxymethan (800 μ l), kyselina octová (200 μ l) a NMP

(2 mililitry), přičemž tato směs byla potom promíchávána při teplotě 55 °C po dobu 15 hodin. Po promytí DMF, methanolem a dichlormethanem, které bylo provedeno pokaždé třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla tato pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, čímž byla připravena požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH⁺): 556

CHNO: C₂₇H₂₃Cl₂N₃O₆.

P ř í k l a d y 92 až 94

Sloučeniny podle příkladů 92 až 94 a uvedené v následující tabulce č. 12 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 91 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 91 byla použita odpovídající 2-nitrobenzoová kyselina. Kromě toho je třeba uvést, že substituenty R1, R2, R3 a R4, uvedené v tabulce č. 12, jsou substituenty sloučeniny následujícího obecného vzorce (33).

P ř í k l a d 95

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (33), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 12.

Postup 1 : Acylace

Podle tohoto provedení byla acylace provedena tak, že k pryskyřici získané v Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 500 miligramů) byly přidány 2-amino-4-fluorbenzoová kyselina (636 miligramů, 4,10 mmol), HOAt (558 gramů, 4,10 mmol), DIC (317 µl, 2,05 mmol) a NMP (11,5 mililitru), přičemž tato směs byla promíchávána po dobu 24 hodin. Potom byla takto získaná pryskyřice promyta DMF, methanolem

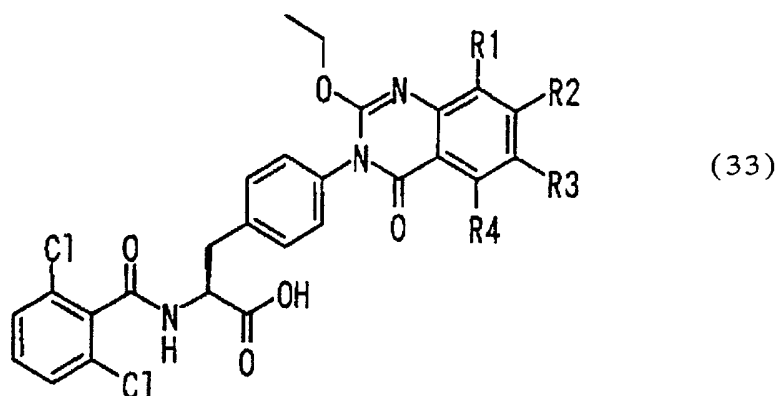
a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Cyklizace orto-esteru a odštěpení od pryskyřice

Podle tohoto postupu byla pryskyřice získané podle Postupu 1 cyklizována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 2 v příkladu 91, načež byla požadovaná sloučenina získána zpracováním, provedenému stejným způsobem jako v Postupu 7 v příkladu 1.

MS (ESI MH^+): 544

CHNO: $C_{26}H_{20}Cl_2FN_3O_5$



T a b u l k a 12

Příkl.	R1-	R2-	R3-	R ⁴ -	MS: nalezeno (MH^+)
91	H-	H-	methoxy	H-	556
92	H-	H-	fluor	H-	544
93	H-	H-	chlor	H-	560
94	H-	H-	H-	methyl	540
95	H-	fluor	H-	H-	544

P ř í k l a d 96

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (34), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 13.

Postup 1 : Acylace, redukce nitro-skupiny

Podle tohoto provedení byla acylace provedena za použití pryskyřice (použité v množství 1 gramu) získané podle Postupu 4 v příkladu 1, 6-methyl-2-nitrobenzoové kyseliny (1,49 gramu, 8,21 mmol), DIC (635 μ l 4,11 mmol), HOAt (1,12 gramu, 8,21 mmol) a NMP (23 mililitrů), přičemž tato reakce probíhala po dobu 18 hodin. Potom byla v dalším postupu redukována nitroskupina, což bylo provedené stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 2 v příkladu 31.

Postup 2 : Cyklizace

K pryskyřici získané podle Postupu 1 (v množství 200 miligramů) byl přidán karbonyldiimidazol (400 miligramů) a NMP (2 mililitry), přičemž tato směs byla promíchávána při teplotě 95 °C po dobu 15 hodin. V dalším postupu byla tato pryskyřice promyta DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

Postup 3 : Alkylace

K pryskyřici připravené podle Postupu 2 (v množství 200 miligramů) byl přidán ethyljodid (200 μ l) a tetramethylguanidin (200 μ l), přičemž tyto složky byly promíchávány po dobu 24 hodin. Po promytí vodou, DMF,

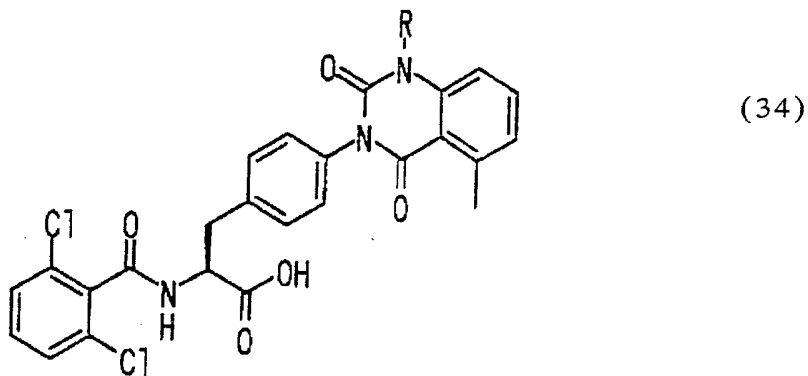
methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, byla získaná pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž byla získána požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 540

CHNO: $C_{27}H_{23}Cl_2N_3O_5$

P ř í k l a d 97

Sloučenina podle tohoto příkladu 97 a uvedená v následující tabulce č. 13 byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 96 s tím rozdílem, že v Postupu 3 v příkladu 96 byl použit odpovídající halogenid. Kromě toho je třeba uvést, že substituent R uvedený v tabulce č. 13, je substituent sloučeniny následujícího obecného vzorce (34):



T a b u l k a 13

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH^+)
96	ethyl	540
97	benzyl	602

P ř í k l a d 98

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (35), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 14.

Postup 1 : Sulfonamidace, redukce nitroskupiny

Podle tohoto postupu byly k pryskyřici připravené podle Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 400 miligramů) přidány 2-nitrobenzensulfonylchlorid (450 miligramů), 2,6-lutidin (450 μ l) a dichlormethan (10 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla promíchávána po dobu 14 hodin. Po promytí produktu DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla nitroskupina redukována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 2 v příkladu 31.

Postup 2 : Cyklizace

K pryskyřici získané podle Postupu 1 (v množství 200 miligramů) byl přidán karbonyldiimidazol (400 miligramů) a NMP (2 mililitry), přičemž tato směs byla promíchávána při teplotě 95 °C po dobu 15 hodin. V dalším postupu byla tato pryskyřice promyta DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

Postup 3 : Alkylace, odštěpení od pryskyřice

Podle tohoto postupu byly k pryskyřici získané podle Postupu 2 (200 miligramů) přidány methyljodid (400 μ l), diisopropylethylamin (400 μ l) a NMP (2 mililitry), přičemž

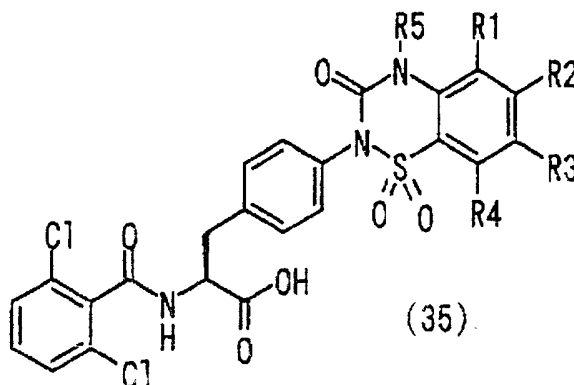
tato reakční směs byla promíchávána po dobu 17 hodin. Po promytí vodou, DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla takto připravená pryskyřice zpracována stejným způsobem jako v Postupu 7 podle příkladu 1, čímž byla získána požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 548

CHNO: $C_{24}H_{19}Cl_2N_3O_6S$

P ř í k l a d y 99 až 103

Sloučeniny uvedené v následující tabulce č. 14 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 98 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 98 byly použity odpovídající sulfonylchloridy. Kromě toho je třeba uvést, že substituenty R1, R2, R3, R4 a R5, uvedené v tabulce č. 14, jsou substituenty sloučeniny následujícího obecného vzorce (35), přičemž stejný postup jako v příkladu 98 byl použit v příkladech 101 až 103 s tím rozdílem, že v postupu 3 v příkladu 98 nebyla provedena alkylace.



T a b u l k a 14

Př.	R1-	R2-	R3-	R4-	R5-	MS: nalezeno (MH ⁺)
98	H-	H-	H-	H-	methyl	548
99	H-	methoxy	H-	H-	methyl	578
100	H-	trifluormethyl	H-	H-	methyl	616
101	H-	H-	H-	H-	H-	534
102	H-	methoxy	H-	H-	H-	564
103	H-	trifluormethyl	H-	H-	H-	602

P ř í k l a d 104

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (36), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 15.

Postup 1 : Acylace, vytvoření chinazolin-2,4-dionového kruhu, alkylace a redukce nitroskupiny

Acylace byla provedena za použití pryskyřice připravené podle Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 500 miligramů), 2-amino-5-nitrobenzoové kyseliny (746 miligramů, 4,10 mmol), DIC (317 μ l, 2,05 mmol), HOAt (558 miligramů, 4,10 mmol) a NMP (11,5 mililitru). Potom byl vytvořen chinazolin-2,4-dionový kruh, což bylo provedeno stejným způsobem jako je Postup 2 v příkladu 96, a alkylace byla provedena stejným způsobem jako je Postup 6 v příkladu 1. Dále byla provedena redukce nitroskupiny, což bylo provedeno stejným způsobem jako v Postupu 4 v příkladu 1.

Postup 2 : Acylace

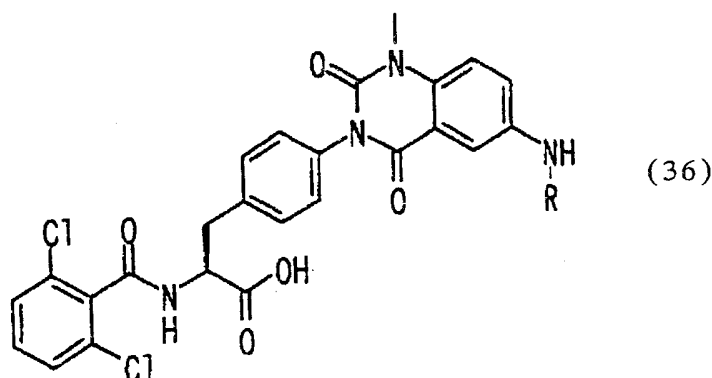
K pryskyřici získané podle Postupu 1 byl přidán anhydrid kyseliny octové (600 μ l), pyridin (600 μ l) a NMP (3 mililitry), přičemž tyto reakční složky byly promíchávány po dobu 19 hodin. Po promytí vodou, DMF, methanolem a dichlormethanem, což bylo provedeno třikrát s každou látkou, a usušení za sníženého tlaku byla takto získaná pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 569

CHNO: $C_{27}H_{22}Cl_2N_4O_6$

P ř í k l a d y 105 až 107

Sloučeniny uvedené v následující tabulce č. 15 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 104 s tím rozdílem, že v Postupu 2 v příkladu 104 byl použit odpovídající chlorid kyseliny. Kromě toho je třeba uvést, že substituent R, uvedený v tabulce č. 15, je substituent sloučeniny následujícího obecného vzorce (36), přičemž stejný postup jako v příkladu 104 byl použit v příkladu 107 s tím rozdílem, že v postupu 2 v příkladu 104 nebyla provedena acylace.



T a b u l k a 15

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH ⁺)
104	acetyl	569
105	methoxyacetyl	599
106	pivaloyl	611
107	H	527

P ř í k l a d 108

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (37), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 16.

Postup 1 : Acylace

Podle tohoto provedení byla pryskyřice získané podle Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 1 gram) acylována za použití 5-fluor-2-nitrobenzoové kyseliny (1,63 gramu, 8,81 mmol), DIC (675 μ l, 4,36 mmol), HOAt (1,2 gramu, 8,81 mmol) a NMP (25 mililitrů).

Postup 2 : Substituce fluoroskupiny aminem, redukce nitroskupiny

Podle tohoto postupu byly k pryskyřici získané podle Postupu 1 (v množství 200 miligramů) přidány THF roztok 2,0 M dimethylaminu (3 mililitry) a NMP (2 mililitry), přičemž tyto reakční složky byly promíchávány po dobu 14 hodin. Po promytí vodou, DMF a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla nitroskupiny redukovány stejným

způsobem jako v Postupu 2 v příkladu 31.

Postup 3 : Vytvoření chinazolin-2,4-dionového kruhu

Pryskyřice získaná podle Postupu 2 byla zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 2 v příkladu 96, čímž byl vytvořen chinazolin-2,4-dionový kruh.

Postup 4 : Alkylace

Podle tohoto provedení byly k pryskyřici získané podle Postupu 3 přidány trifenylfosfin (520 miligramů), methanol (80 μ l), 40% toluenový roztok a diisopropylazodikarboxylová kyseliny (1 mililitr) a dichlormethan (2 mililitry), přičemž tato reakční směs byla promíchávána po dobu 7 hodin. Po promytí tohoto produktu vodou, DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž toto promytí bylo provedeno s každou látkou celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla získaná pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 555

CHNO: $C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_5$.

P ř í k l a d y 109 až 111

Sloučeniny podle příkladů 109 až 111 a uvedené v následující tabulce č. 16 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 108 s tím rozdílem, že v Postupu 2 v příkladu 108 byl použit odpovídající amin. Kromě toho je třeba uvést, že substituent R, uvedený v tabulce č. 16, je substituent sloučeniny následujícího obecného vzorce (37).

P ř í k l a d 112

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (37), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 16.

Postup 1 : Substituce fluoro-skupiny aminem, redukce nitroskupiny

Podle tohoto postupu byl k pryskyřici (v množství 200 miligramů) získané při Postupu 1 přidán THF roztok 2,0 M dimethylaminu (3 mililitry) a NMP (2 mililitry), přičemž tato směs byla potom promíchávána po dobu 14 hodin. Po promytí takto získané pryskyřice vodou, DMF a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla nitroskupina redukována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 2 podle příkladu 31.

Postup 3 : Vytvoření chinazolin-2,4-dionového kruhu

Podle tohoto provedení byla pryskyřice získané podle Postupu 2 zpracována stejným způsobem jako v Postupu 2 podle příkladu 96, čímž byl vytvořen chinazolin-2,4-dionový kruh.

Postup 4 : Alkylace

Podle tohoto postupu byly k pryskyřici získané podle Postupu 3 (200 miligramů) přidány methyljodid (400 μ l), diisopropylethylamin (400 μ l) a NMP (2 mililitry); přičemž tato reakční směs byla promíchávána po dobu 17 hodin. Po promytí vodou, DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušení za

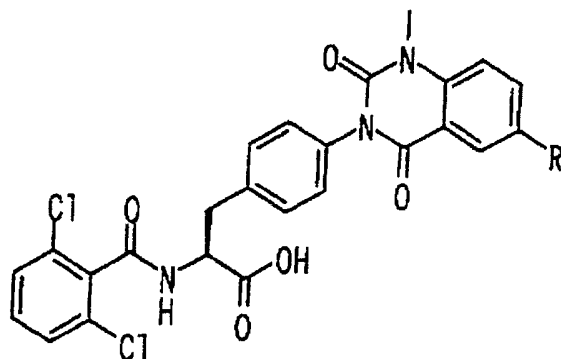
sníženého tlaku byla takto připravená pryskyřice zpracována stejným způsobem jako v Postupu 7 podle příkladu 1, čímž byla získána požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 569

CHNO: $C_{28}H_{27}Cl_2N_4O_5$.

P ř í k l a d 113

Sloučenina podle tohoto příkladu 113 a uvedená v následující tabulce č. 16 byla připravena stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 112 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 112 byl použit odpovídající amin. Kromě toho je třeba uvést, že substituent R, uvedený v tabulce č. 16, je substituent sloučeniny následujícího obecného vzorce (37).



(37)

T a b u l k a 16

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH ⁺)
108	dimethylamino	555
109	ethylmethyldamino	569
110	pyrrolidyl	581
111	diethylamino	583
112	vzorec X1	569
113	vzorce X2	595

Poznámka : Vzorce X1 a X2 jsou uvedeny níže.

NMR data sloučeniny podle příkladu 108:

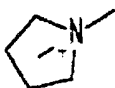
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) :

δ = 2,94 (3H, m), 3,02 (1H, dd, J = 10,2, 14,1 Hz),
3,22 (1H, m, J = 4,4, 14,1 Hz), 3,49 (3H, s),
4,82 (1H, m), 7,17 (2H, d), 7,24 (1H, d), 7,30 (1H, m),
7,36 - 7,45 (5H, m), 9,15 (1H, d).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-d₆) :

δ 30,90, 36,64, 40,77, 53,68, 109,21, 116,00,
116,22, 121,37, 128,26, 128,93, 129,90, 131,23,
131,82, 132,10, 135,23, 136,56, 137,57, 146,72,
150,38, 161,88, 163,91, 172,72.

Vzorec X1:



Vzorec X2:

**P ř í k l a d 114**

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (38), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 17.

Postup 1 : Alkylace

Podle tohoto postupu byly k pryskyřici získané podle Postupu 5 v příkladu 1 (150 miligramů) přidány 2,6-dichlorbenzylalkohol (531 miligramů), trifenylyfosfin (786 miligramů), dichlormethan (3 mililitry) a 40% toluenový roztok diisopropylazodikarboxylové kyseliny (1,5 mililitru), přičemž tato reakční směs byla promíchávána po dobu 14 hodin. Po promytí vodou, DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla takto připravená pryskyřice zpracována stejným způsobem jako v Postupu 7 podle příkladu 1, čímž byla získána požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 656CHNO: $C_{31}H_{21}Cl_4N_3O_5$.**P ř í k l a d y 115 až 123**

Sloučeniny podle příkladů 115 až 123 a uvedené v následující tabulce č. 17 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 114 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 114 byl použit odpovídající alkohol.

Kromě toho je třeba uvést, že substituenty R1, R2, R3, R4, R5 a R6, uvedené v tabulce č. 16, jsou substituenty sloučeniny následujícího obecného vzorce (38).

P ř í k l a d 124

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (38), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 17.

Postup 1 : Acylace

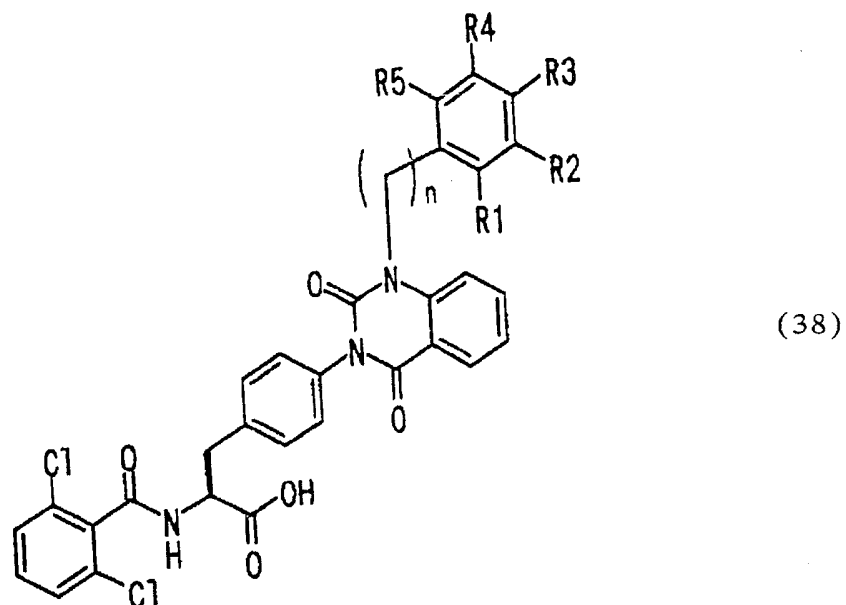
Podle tohoto postupu byla pryskyřice získané podle Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 150 miligramů) acylována za použití N-fenylantranilové kyseliny (437 miligramů, 2,05 mmol), HOAt (279 miligramů, 2,05 mmol), DIC (106 μ l, 1,03 mmol) a NMP (6 mililitrů).

Postup 2 : Vytvoření chinazolin-2,4-dionového kruhu

Podle tohoto provedení byla pryskyřice získané podle Postupu 1 zpracována stejným způsobem jako v Postupu 2 podle příkladu 96. Po vytvoření chinazolin-2,4-dionového kruhu byla tato pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž byla získána požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 574

CHNO: $C_{30}H_{21}Cl_2N_3O_5$.



T a b u l k a 17

Příkl.	R1-	R2-	R3-	R4-	R5-	n=	MS: nalezeno (MH ⁺)
114	chlor	H	H	H	chlor	1	656
115	H	chlor	chlor	H	H	1	656
116	chlor	H	chlor	H	H	1	656
117	H	H	chlor	H	H	1	622
118	H	H	methyl	H	H	1	602
119	chlor	H	H	H	H	1	622
120	methyl	H	H	H	H	1	602
121	chlor	H	H	H	fluor	1	640
122	H	H	H	H	H	1	588
123	H	H	H	H	H	2	602
124	H	H	H	H	H	0	574

P ř í k l a d 125

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (39), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 18.

Postup 1 : Syntéza iminofosfinu

Podle tohoto postupu bylo k pryskyřici získané podle Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 1 gram) přidány trifenylfosfin (7,86 gramu), 40% toluenový roztok diisopropylazodikarboxylové kyseliny (30 mililitrů) a toluen (30 mililitrů), přičemž tato reakční směs byla promíchávána po dobu 16 hodin. Potom byla takto získaná pryskyřice promyta desetkrát dichlormethanem a usušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Syntéza karbodiimidu, nukleofilní adice aminu a uzavření kruhu

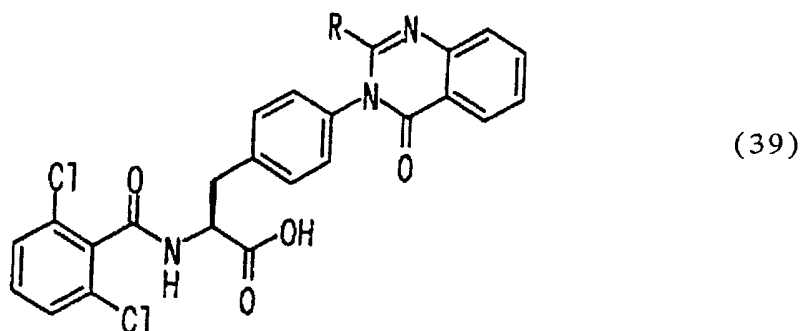
K pryskyřici připravené podle Postupu 1 (v množství 100 miligramů) byly přidány methylester kyseliny 2-isokyanatobenzoové (200 miligramů) a dichlormethan (1 mililitr), přičemž tato reakční směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny, načež byla promyta DMF a dichlormethanem, kdy každé promytí bylo provedeno celkem třikrát. K takto připravené pryskyřici byl přidán cyklobutylamin (600 μ l) a NMP (3 mililitry) a tato reakční směs byla promíchávána po dobu 13 hodin. Po promytí DMF, methanolem a dichlormethanem a usušení za sníženého tlaku byla takto získaná pryskyřice zpracována stejným způsobem jako v Postupu 7 v příkladu 1, čímž byla získána požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 551

CHNO: $C_{28}H_{24}Cl_2N_4O_4$

P ř í k l a d y 126 až 130

Sloučeniny uvedené v následující tabulce č. 18 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 125 s tím rozdílem, že v Postupu 2 v příkladu 125 byl použit odpovídající amin. Kromě toho je třeba uvést, že substituent R, uvedený v tabulce č. 16, je substituent sloučeniny následujícího obecného vzorce (39).



T a b u l k a 18

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH ⁺)
125	cyklobutylamino	551
126	isobutylamino	553
127	isopropylamino	539
128	dimethylamino	525
129	ethylmethylanino	539
130	azetidino	537

P ř í k l a d 131

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (40), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený

v tabulce č. 18.

Postup 1 : Substituce fluoro-skupiny aminem

Podle tohoto postupu byl k pryskyřici (v množství 150 miligramů) získané při Postupu 1 v příkladu 57 přidán THF roztok 2,0 M methylaminu (3 mililitry) a NMP (2 mililitry), přičemž tato směs byla potom promíchávána po dobu 14 hodin. Takto získaná pryskyřice byla promyta DMF a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Uzavření řetězce thionylchloridem

Podle tohoto postupu byly k pryskyřici připravené podle Postupu 1 přidány triazol (250 miligramů), thionylchlorid (80 μ l), dichlormethan (1 mililitr) a diisopropylethylamin (400 μ l), přičemž potom byla tato reakční směs promíchávána po dobu 15 hodin. Po promytí DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé toto promývání bylo provedené celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla získaná pryskyřice zpracována stejným způsobem jako v Postupu 7 v příkladu 1, čímž byla připravena požadovaná sloučenina.

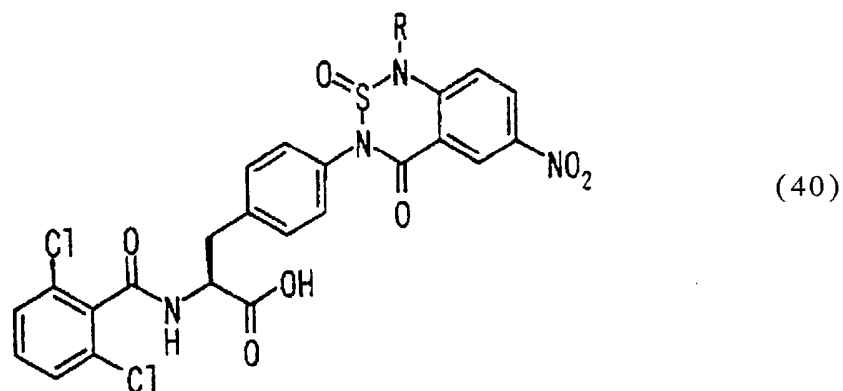
MS (ESI MH^+): 576

CHNO: $C_{24}H_{18}Cl_2N_4O_7S$.

P ř í k l a d 132 a 133

Sloučeniny uvedené v následující tabulce č. 18 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 131 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 131 byl použit odpovídající amin. Kromě toho je třeba uvést,

že substituent R, uvedený v tabulce č. 18, je substituent sloučeniny následujícího obecného vzorce (40).



T a b u l k a 18

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH ⁺)
131	methyl	576
132	ethyl	590
133	benzyl	652

P ř í k l a d 134

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (41), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 19.

Postup 1 : Acylace, odstranění Fmoc-skupiny

Podle tohoto provedení byla pryskyřice získané podle Postupu 4 v příkladu 1 (v množství 500 miligramů) acylována reakcí s Fmoc-β-alaninem (810 miligramů, 2,60 mmol), DIC (200 μl, 1,30 mmol), HOAt (351 miligramů, 2,60 mmol) a NMP (10 mililitrů), přičemž tato reakce probíhala po dobu 18

hodina potom byla Fmoc-skupina odstraněna stejným způsobem jako je Postup 2 podle příkladu 1.

Postup 2 : Uzavření řetězce karbonyldiimidazolem

K pryskyřici získané podle Postupu 1 byl přidán karbonyldiimidazol (400 miligramů) a NMP (2 mililitry), přičemž tato směs byla potom promíchávána po dobu 3 hodin. Potom byla takto získaná pryskyřice promyta DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promývání bylo provedeno celkem třikrát, a sušena za sníženého tlaku. V dalším postupu byl k takto získané pryskyřici přidán NMP (2 mililitry) a tato reakční směs byla promíchávána při teplotě 95 °C po dobu 15 hodin. Po promytí tohoto produktu DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé toto promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla získaná pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je Postup 7 podle příkladu 1, čímž byla připravena požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 450

CHNO: $C_{20}H_{17}Cl_2N_3O_5$.

P ř í k l a d 135

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (41), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 19.

Postup 1 : 2-nitrosulfonylace, alkylace

Podle tohoto postupu byly k pryskyřici získané podle Postupu 1 v příkladu 134 (v množství 250 miligramů) přidány 2-nitrosulfonylchlorid (176 miligramů), 2,6-lutidin (184 μ l) a dichlormethan (4 mililitry), přičemž tato reakční směs

byla promíchávána při teplotě 4 °C po dobu 16 hodin. Po promytí této pryskyřice DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedené celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla takto získaná pryskyřice alkylována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 4 v příkladu 108.

Postup 2 : Odstranění 2-nitrosulfonylové skupiny

K pryskyřici připravené podle Postupu 1 byly přidány 2-merkapt ethanol (600 μ l), diazabicykloundecen (300 μ l) a NMP (3 mililitry), přičemž tato reakční směs byla promíchávána po dobu 1 hodiny. V dalším postupu byla tato pryskyřice promyta DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

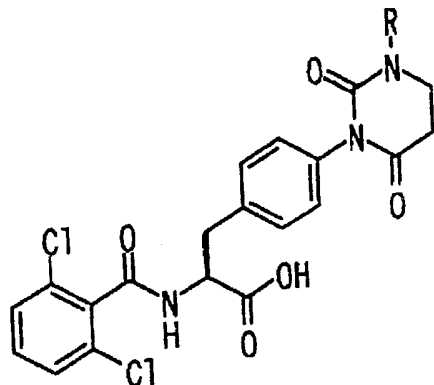
Postup 3 : Uzavření řetězce karbonyldiimidazolem

K pryskyřici získané podle Postupu 2 byl přidán karbonyldiimidazol (500 miligramů) a dichlormethan (2,5 mililitru), přičemž tato směs byla potom promíchávána po dobu 10 hodin. Potom byla takto získaná pryskyřice promyta DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promývání bylo provedeno celkem třikrát, a sušena za sníženého tlaku. V dalším postupu byl k takto získané pryskyřici přidán uhličitan draselný (100 miligramů) a NMP (1 mililitr) a tato reakční směs byla promíchávána při teplotě 95 °C po dobu 17 hodin. Po promytí tohoto produktu DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé toto promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla získaná pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je Postup 7 podle příkladu 1, čímž byla připravena požadovaná

sloučenina.

MS (ESI MH^+): 464

CHNO: $C_{21}H_{19}Cl_2N_3O_5$.



(41)

T a b u l k a 19

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH^+)
134	H	450
135	methyl	464

P ř í k l a d 136

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (73), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 20.

Postup 1 : Acylace, odstranění O-acylové skupiny

Podle tohoto postupu byly k pryskyřici připravené podle Postupu 4 v příkladu 1 přidány kyselina salicylová (74 miligramy, 0,535 mmol), PyBOP (278 miligramů, 0,535 mmol), HOBt (120 miligramů, 0,89 mmol), DIEA (0,186 mililitru, 1,068 mmol) a DMF (3,6 mililitru), přičemž takto připravená

reakční směs byla potom promíchávána po dobu 19 hodin. V dalším postupu byla tato pryskyřice promyta DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno osmkrát, a potom byl k této pryskyřici přidán 30% roztok ethanolaminu v DMF (5 mililitrů) a potom byla tato směs promíchávána po dobu 4 hodin. Tato pryskyřice byla potom znovu promyta DMF, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno osmkrát.

Postup 2 : Uzavření řetězce karbonyldiimidazolem, odštěpení od pryskyřice

K pryskyřici získané podle Postupu 1 byl přidán karbonyldiimidazol (98 miligramů) a DCM (6 mililitrů), přičemž tato směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny, načež byla promyta pětkrát dichlormethanem. V dalším postupu byl k takto připravené pryskyřici přidán dichlormethan (4 mililitry), tato směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 3 hodin a potom byla pětkrát promyta dichlormethanem. Nakonec byla požadovaná sloučenina získána odštěpením od pryskyřice, přičemž vyčištění metodou HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie) bylo provedené stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž výtěžek byl 3 miligramy.

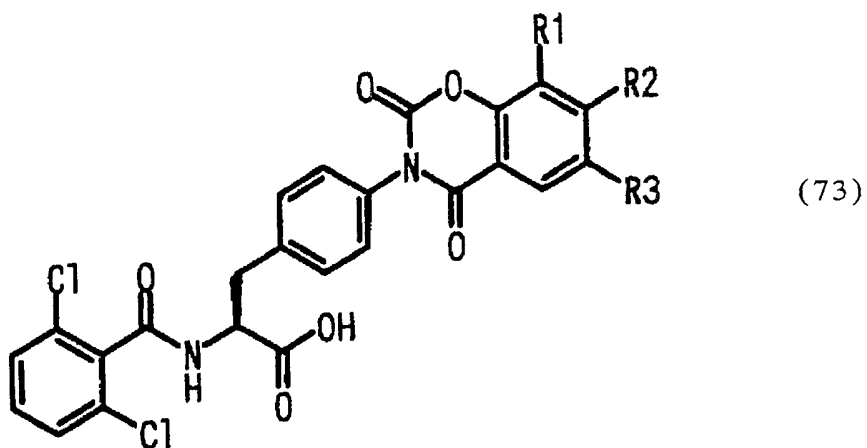
MS (ESI MH^+): 499

CHNO: $C_{24}H_{16}Cl_2N_2O_6$.

P ř í k l a d y 137 až 144

Sloučeniny uvedené v následující tabulce č. 20 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 136 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 136 byla použita odpovídající kyselina salicylová. Kromě

toho je třeba uvést, že substituenty R1, R2 a R3 uvedené v tabulce č. 20, jsou substituenty sloučeniny následujícího obecného vzorce (73).



T a b u l k a 20

Příklad	R1-	R2-	R3-	MS: nalezeno (MH ⁺)
136	H	H	H	499
137	-CH=CH-CH=CH-		H	549
138	H	H	CHO	527
139	H	OMe	H	529
140	OH	H	H	515
141	H	OH	H	515
142	H	NH ₂	H	514
143	H	H	Cl	533
144	H	H	F	517

P ř í k l a d 145

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného

vzorce (74).

Postup 1 : Uzavření řetězce thiokarbonyldiimidazolem

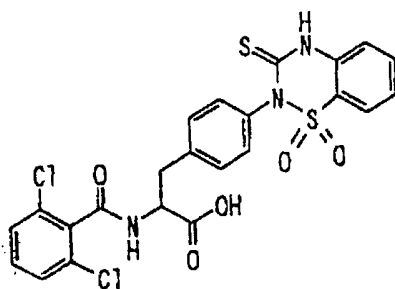
Podle tohoto postupu byly k pryskyřici získané podle Postupu 1 v příkladu 98 přidány thiokarbonyldiimidazol (500 miligramů) a dichlormethan (2,5 mililitru), přičemž tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. V dalším postupu byla tato pryskyřice promyta methanolem, DMF a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušena za sníženého tlaku.

Postup 2 : Odštěpení od pryskyřice

Pryskyřice získaná podle Postupu 1 (100 miligramů) byla zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 podle příkladu 1, přičemž tímto způsobem bylo připraveno 1,2 miligramu požadované sloučeniny.

MS (ESI MH^+): 550

CHNO: $C_{23}H_{17}Cl_2N_3O_5S_2$.



(74)

P ř í k l a d 146

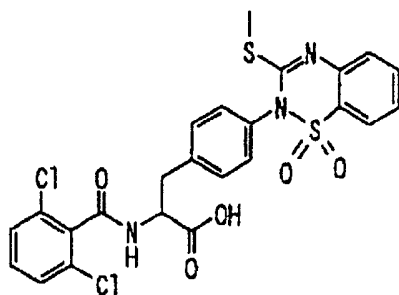
Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (75).

Methylace a odštěpení od pryskyřice

Podle tohoto postupu byly k pryskyřici získané podle Postupu 1 přidány diisopropylethylamin (200 μ l), methyljodid (100 μ l) a NMP (3 mililitry), přičemž tato reakční směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 16 hodin. Po promytí této pryskyřice methanolem, DMF a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušení za sníženého tlaku byla tato pryskyřice zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 podle příkladu 1, a tímto způsobem bylo připraveno 13 miligramů požadované sloučeniny.

MS (ESI MH^+): 564

CHNO: $C_{24}H_{19}Cl_2N_3O_5S_2$.



(75)

P ř í k l a d 147

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (76), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 21.

Jako výchozího materiálu pro postup podle tohoto příkladu bylo použito pryskyřice připravené podle Postupu 4 v příkladu 1. Ke 100 miligramům této pryskyřice bylo potom přidáno 500 miligramů 2-nitrobenzylbromidu, 500 μ l diisopropylethylaminu a 5 mililitrů NMP a tato reakční směs

byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Po odstranění reakčního rozpouštědla byla tato pryskyřice promyta dichlormethanem, NMP a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát. K takto získané pryskyřici byl přidán roztok $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,5 gramu) v NMP (0,5 mililitru) . EtOH (3 mililitry) a tyto reakční složky byly potom spolu ponechány reagovat po dobu 16 hodin. Použité reakční rozpouštědlo bylo potom odstraněno a pryskyřice byla promyta NMP a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát. K takto získané pryskyřici bylo potom přidáno 200 miligramů 2-nitrobenzensulfonylchloridu, 400 μl 2,6-lutidinu a 2 mililitry dichlormethanu a tyto reakční složky byly potom ponechány reagovat při teplotě 0 °C po dobu 24 hodin. Po odstranění použitého reakčního rozpouštědla byla tato pryskyřice promyta dichlormethanem, NMP a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát. K této sulfonamidové pryskyřici bylo potom přidáno 200 μl methyljodidu, 0,5 gramu uhličitanu draselného a 7,5 mililitru NMP a tato reakční směs byla potom protřepávána při teplotě 45 °C po dobu 24 hodin. Po odstranění reakčního rozpouštědla byla takto získaná pryskyřice promyta dichlormethanem, NMP a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát. K takto získané pryskyřici bylo přidáno 200 μl diazabicykloundecenu, 400 μl 2-merkapt ethanolu a 500 μl NMP a tyto reakční složky byly potom promíchávány při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Potom bylo použité reakční rozpouštědlo odstraněno a získaná pryskyřice byla promyta dichlormethanem, NMP a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát. V dalším postupu bylo k takto získané pryskyřici přidáno 500 miligramů karbonyldiimidazolu a 4 mililitry dichlormethanu, přičemž tato reakční směs byla

potom protřepávána po dobu 24 hodin při teplotě 50 °C. Potom bylo použité reakční rozpouštědlo odstraněno a získaná pryskyřice byla promyta dichlormethanem, NMP a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušena za sníženého tlaku. Tato pryskyřice byla potom zpracovávána 100% kyselinou trifluorooctovou po dobu 1 hodiny a nakonec byla tato pryskyřice zfiltrována. Získaný filtrát byl zkoncentrován a přečištěn HPLC s reverzní fází (Symmetry 19*50 mm, mobilní fáze voda:acetonitril obě látky obsahující 0,1% TFA), přičemž tímto způsobem bylo připraveno 0,9 miligramu požadované sloučeniny.

MS (ESI MH^+): 498, 500

CHNO: $C_{25}H_{21}Cl_2N_3O_4$.

P ř í k l a d 148

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (76), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 21.

Podle tohoto postupu byla pryskyřice jako výchozí materiál připravena stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 147. Místo karbonyldiimidazolu použitého v příkladu 147 bylo podle tohoto příkladu použito thiokarbonyldiimidazolu, přičemž tímto způsobem bylo získáno 0,8 miligramu požadované sloučeniny.

MS (ESI MH^+): 514, 516

CHNO: $C_{25}H_{21}Cl_2N_3O_3S$.

P ř í k l a d 149

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (76), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 21.

Jako výchozího materiálu pro postup podle tohoto příkladu bylo použito pryskyřice připravené podle Postupu 4 v příkladu 1. Ke 100 miligramům této pryskyřice bylo potom přidáno 500 miligramů 2-nitrobenzylbromidu, 500 μ l diisopropylethylaminu a 5 mililitrů NMP a tato reakční směs byla potom promíchávána při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Po odstranění reakčního rozpouštědla byla tato pryskyřice promyta dichlormethanem, NMP a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát. K takto získané pryskyřici byl přidán roztok $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (1,5 gramu) v NMP (0,5 mililitru) . EtOH (3 mililitry) a tyto reakční složky byly potom spolu ponechány reagovat po dobu 16 hodin. Použité reakční rozpouštědlo bylo potom odstraněno a pryskyřice byla promyta DMF a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát. K takto získané pryskyřici bylo potom přidáno 500 miligramů karbonyldiimidazolu a 4 mililitry dichlormethanu a tyto reakční složky byly potom protřepávány při teplotě 50 °C po dobu 24 hodin. Po odstranění použitého reakčního rozpouštědla byla tato pryskyřice promyta dichlormethanem, NMP a dichlormethanem, přičemž každé promytí bylo provedeno celkem třikrát, a usušena za sníženého tlaku. Tato pryskyřice byla potom zpracovávána 100% roztokem kyseliny trifluoroctové po dobu 1 hodiny a nakonec byla tato pryskyřice zfiltrována. Získaný filtrát byl zkoncentrován a přečištěn HPLC s reverzní fází (Symmetry 19*50 mm, mobilní fáze voda:acetonitril obě látky obsahující 0,1% TFA), přičemž tímto způsobem bylo připraveno 0,9 miligramu požadované sloučeniny.

MS (ESI MH^+): 484, 486

CHNO: $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$

P ř í k l a d 150

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (76), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 21.

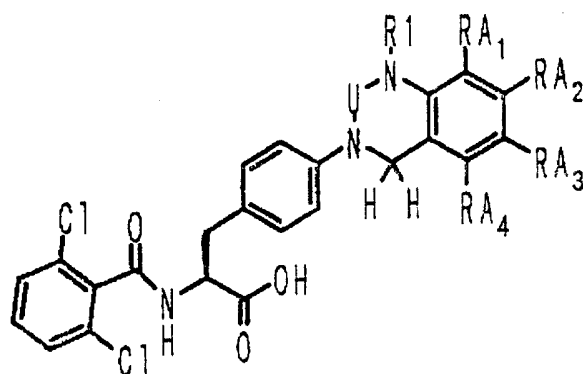
Podle tohoto postupu bylo 1,6 miligramu uvažované sloučeniny připraveno stejným způsobem jako je postup v příkladu 149, přičemž bylo použito 2-fluor-6-nitrobenzylbromidu.

MS (ESI MH^+): 502, 504

CHNO: $C_{24}H_{18}Cl_2N_3O_4$.

P ř í k l a d y 151 až 159

Sloučeniny podle uvedené v následující tabulce č. 21 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 147 s tím rozdílem, že při provádění postupu přípravy podle příkladu 147 bylo použito odpovídajícího alkylačního reakčního činidla místo methyljodidu. Kromě toho je třeba uvést, že substituenty R_1 , RA_1 , RA_2 , RA_3 a RA_4 uvedené v tabulce č. 21, jsou substituenty sloučeniny následujícího obecného vzorce (76).



(76)

T a b u l k a 21

Př.	U	R ₁	R ₁	RA ₂	RA ₃	RA ₄	MS: nalezeno (MH ⁺)
147	CO	Me	H	H	H	H	498,500
148	CS	Me	H	H	H	H	514,516
149	CO	H	H	H	H	H	484,486
150	CO	H	H	H	H	F	502,504
151	CO	Et	H	H	H	H	512,514
152	CO	n-Pr	H	H	H	H	526,528
153	CO	n-Bu	H	H	H	H	540,542
154	CO	iso-Pr	H	H	H	H	526,528
155	CO	iso-Bu	H	H	H	H	540,542
156	CO	sek-butyl	H	H	H	H	540,542
157	CO	2-fenylethyl	H	H	H	H	588,590
158	CO	benzyl	H	H	H	H	574,576
159	CO	2,6-difluor- benzyl	H	H	H	H	610,612

P ř í k l a d 160

Postup přípravy hydrochloridu methylesteru kyseliny
(2S)-2-amino-3-[4-(1-methyl-2,4-dioxo-1,3-dihydro-
-chinazolin-3-yl)fenyl]propionové.

*Postup 1 : Postup přípravy hydrochloridu methylesteru
4-nitrofenylalaninu.*

Podle tohoto postupu bylo smícháno 1,49 mililitru
thionylchloridu a 25 mililitrů methanolu, přičemž tato směs
byla potom ochlazena na lázni acetonitrilu v suchém ledu,

načež byly přidány 2 gramy Boc-Phe(4-NO₂)-OH. Reakční složky byly promíchávány po dobu 1 hodiny a potom byla použita lázeň odstraněna, načež byl získaný roztok ohřát na teplotu místnosti a potom byl dále promícháván po dobu 2,5 hodiny. použité reakční rozpouštědlo bylo zkoncentrováno za sníženého tlaku, přičemž tímto způsobem bylo získáno 1,83 gramu požadované sloučeniny ve formě bílého prášku.

MS (ESI MH⁺): 225

CHNO: C₁₀H₁₂N₂O₄ HCl.

*Postup 2 : Postup přípravy methylesteru N-terc-
-butyloxykarbonyl-4-nitrofenylalaninu*

Podle tohoto postupu bylo 521 miligramů hydrochloridu methylesteru 4-nitrofenylalaninu, který byl získán podle Postupu 1, rozpuštěno v roztoku obsahujícím 554 µl triethylaminu v 10 mililitrech tetrahydrofuranu a potom bylo přidáno 480 miligramů (Boc)₂O za současného chlazení ledem. Ledová lázeň byla potom po 5 minutách odstraněna a získaný roztok byl promícháván po dobu 4,5 hodiny. K tomuto reakčnímu rozpouštědlu byl potom přidán ethylacetát (15 mililitrů) a tato reakční směs byla promyta 10% vodným roztokem kyseliny citronové, vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Po usušení ethylacetátové vrstvy byl roztok zkoncentrován za sníženého tlaku, přičemž tímto způsobem bylo získáno 735 miligramů požadované sloučeniny.

MS (ESI MH⁺): 325

CHNO: C₁₅H₂₀N₂O₆.

*Postup 3 : Postup přípravy methylesteru kyseliny
(2S)-2-terc-butyloxykarbonylamino-3-
-(4-aminofenyl)propionové.*

13.03.03

Podle tohoto postupu bylo 648 miligramů methylesteru N-terc-butyloxykarbonyl-4-nitrofenylalaninu, který byl získán podle Postupu 2, rozpuštěno ve 20 mililitrech ethanolu, načež bylo přidáno 150 miligramů 5% Pd/C a takto získaný roztok byl potom promícháván při teplotě místnosti po dobu 18 hodin pod atmosférou vodíku (0,1 MPa, 1 atmosféra). Po zfiltrování na vrstvě Celitu byl takto získaný produkt přečištěn v koloně naplněné silikagelem (eluční činidlo: hexan:ethylacetát, 4:1 $\longrightarrow$ 2:1), přičemž tímto způsobem bylo připraveno 441 miligramu požadované sloučeniny.

MS (ESI MH^+): 295

CHNO: $C_{15}H_{22}N_2O_4$.

Postup 4 : Postup přípravy methylesteru kyseliny

(2S)-2-terc-butyloxykarbonylamino-3-[4-(2,4-dioxo-1,3-dihydrochinazolin-3-yl)fenyl]-propionové.

Podle tohoto postupu bylo ve 20 mililitrech acetonitrilu rozpuštěno 683 miligramů methylesteru kyseliny (2S)-2-terc-butyloxykarbonylamino-3-(4-aminofenyl)-propionové, získaného podle Postupu 3, načež bylo přidáno 412 miligramů methylesteru kyseliny 2-isokyanobenzoové a tyto reakční složky byly promíchávány při teplotě 70 °C po dobu 16,5 hodiny. Po ochlazení na teplotu místnosti byl získaný prášek oddělen filtrací, načež byl usušen a tímto způsobem bylo získáno 588 miligramů požadované sloučeniny ve formě bílého prášku.

MS (ESI MH^+): 440

CHNO: $C_{23}H_{25}N_3O_6$

*Postup 5 : Postup přípravy methylesteru kyseliny
(2S)-2-terc-butoxykarbonylamino-3-[4-(1-methyl-2,4-dioxo-1,3-dihydrochinazolin-3-yl)-
-fenyl]propionové.*

Podle tohoto postupu byl 1,0 gram methylesteru kyseliny (2S)-2-terc-butyloxykarbonylamino-3-[4-(2,4-dioxo-1,3-dihydrochinazolin-3-yl)fenyl]propionové, který byl získán podle Postupu 4, rozpuštěno ve 20 mililitrech N,N-dimethylformamidu, načež bylo přidáno 378 miligramů uhličitanu draselného a 0,284 mililitrů jodmetanu a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny. Do reakčního rozpouštědla bylo potom přidáno 70 mililitrů ethylacetátu a tato směs byla promyta vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Po usušení ethylacetátové vrstvy bylo rozpouštědlo zkoncentrováno za sníženého tlaku, přičemž tímto způsobem bylo připraveno 1,04 gramu požadované sloučeniny ve formě žlutého prášku.

MS (ESI MH⁺): 454

CHNO: C₂₄H₂₇N₃O₆.

*Postup 6 : Postup přípravy hydrochloridu methylesteru kyseliny (2S)-2-amino-3-[4-(1-methyl-2,4-dioxo-1,3-dihydrochinazolin-3-yl)-
-fenyl]propionové.*

Podle tohoto postupu bylo 500 miligramů methylesteru kyseliny (2S)-2-terc-butyloxykarbonylamino-3-[4-(1-methyl-2,4-dioxo-1,3-dihydrochinazolin-3-yl)fenyl]-propionové, který byl získán podle Postupu 5, rozpuštěno v 11 mililitrech 4N roztoku dioxanu v kyselině chlorovodíkové, přičemž tato směs byla promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Potom bylo reakční

13.03.03

rozpouštědlo zkoncentrováno za sníženého tlaku, přičemž tímto způsobem bylo připraveno 426 miligramů požadované sloučeniny ve formě bílého prášku.

MS (ESI MH^+): 354

CHNO: $C_{19}H_{19}N_3O_4 \cdot HCl$.

P ř í k l a d 161

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (77), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 22.

Podle tohoto postupu byla směs obsahující 88,2 miligramů 2-chlor-6-methylbenzoové kyseliny, 99,1 miligramu hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu, 76,1 miligramu 1-hydroxybenzotriazolu monohydrátu, 107 μ l triethylaminu, 100 miligramů hydrochloridu methylesteru kyseliny (2S)-2-amino-3-[4-(1-methyl-2,4-dioxo-1,3-dihydrochinazolin-3-yl)fenyl]propionové a 1 mililitr dichlormethanu promíchávána při teplotě 45 °C po dobu přes noc. Získaná směs byla potom přečištěna chromatografickou metodou na silikagelu (eluční činidlo hexan/ethylacetát) a metodou HPLC s reverzní fází, přičemž byla získána požadovaná sloučenina.

MS (ESI MH^+): 506

CHNO: $C_{27}H_{24}N_3O_5 \cdot Cl$.

P ř í k l a d 162

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (77), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 22.

Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 20 miligramů methylesterové sloučeniny, připravené postupem

podle příkladu 161, 2 miligramy monohydrátu hydroxidu litného, 1 mililitr tetrahydrofuranu a 0,2 mililitru vody promíchávána při teplotě místnosti po dobu 1 hodiny. Po přidavku 1 M roztoku kyseliny chlorovodíkové byl takto získaný roztok neutralizován, načež bylo použité rozpouštědlo odpařeno. Po přečištění za pomoci HPLC metody (vysokoúčinná kapalinová chromatografie) s reverzní fází byla připravena požadovaná sloučenina v množství 6 miligramů.

MS (ESI MH^+): 492

CHNO: $C_{26}H_{22}N_3O_5$ Cl.

P ř í k l a d y 163, 166, 168, 170, 172, 174 a 176

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (77), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 22.

Podle těchto příkladů byly požadované sloučeniny získány stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 161 s tím rozdílem, že při provádění tohoto postupu byla kyselina 2-chlor-6-methylbenzoová nahražena odpovídající karboxylovou kyselinou, viz tabulka č. 22.

P ř í k l a d y 164, 165, 167, 169, 171, 173 a 175

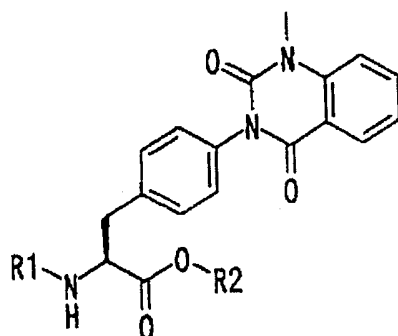
Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (77), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 22.

Podle těchto příkladů byly požadované sloučeniny získány stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 162 s tím rozdílem, že při provádění tohoto postupu byla použita odpovídající methylesterová sloučenina, viz tabulka č. 22.

P ř í k l a d 177

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (77), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 22.

Podle tohoto příkladu byla methylesterová sloučenina získána stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 161 s tím rozdílem, že při provádění tohoto postupu byla 2-chlor-6-methylbenzoová kyselina nahražena 2,6-dichlorskořicovou kyselinou. Potom byla požadovaná sloučenina byla získána stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 162 s tím rozdílem, že byl použit výše uvedený methylester, viz tabulka č. 22.



(77)

T a b u l k a 22

Př.	R1-	R2-	MS: nalezeno
161	2-chlor-6-methylbenzoyl	Me	506 (MH ⁺)
162	2-chlor-6-methylbenzoyl	H	492 (MH ⁺)
163	2-chlor-6-trifluormethylbenzoyl	Me	560 (MH ⁺)
164	2-chlor-6-trifluormethylbenzoyl	H	544 (MH ⁺)
165	2-chlor-6-brombenzoyl	H	566 (MH ⁺)
166	2-chlor-6-brombenzoyl	Me	570 (MH ⁺)
167	2-chlor-6-fluorbenzoyl	H	496 (MH ⁺)
168	2-chlor-6-fluorbenzoyl	Me	510 (MH ⁺)
169	3,5-dichlorisonikotinoyl	H	513 (MH ⁺)
170	3,5-dichlorisonikotinoyl	Me	527 (MH ⁺)
171	2,6-dichlor-3-methylbenzoyl	H	526 (MH ⁺)
172	2,6-dichlor-3-methylbenzoyl	Me	540 (MH ⁺)
173	2,4,6-trichlorbenzoyl	H	546 (MH ⁺)
174	2,4,6-trichlorbenzoyl	Me	560 (MH ⁺)
175	2,6-dichlor-3-nitrobenzyl	H	557 (MH ⁺)
176	2,6-dichlor-3-nitrobenzyl	Me	588 (M+NH ₄ ⁺)
177	2,6-dichlorcinnamoyl	H	538 (MH ⁺)

P ř í k l a d 178

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (78), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 23.

Postup 1 : 2-nitrosulfonylace, methylace

Podle tohoto postupu byla pryskyřice získaná podle Postupu 1 v příkladu 104 2-nitrosulfonylována a methylována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 4 v příkladu 112.

Postup 2 : Odstranění 2-nitrosulfonylové skupiny

Pryskyřice získaná podle Postupu 1 byla podle tohoto provedení zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 2 v příkladu 135, přičemž byla odstraněna 2-nitrosulfonylová skupina. Požadovaná sloučenina byla získána stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1.

MS (ESI MH^+): 541

CHNO: $C_{26}H_{22}Cl_2N_4O_5$.

P ř í k l a d 179

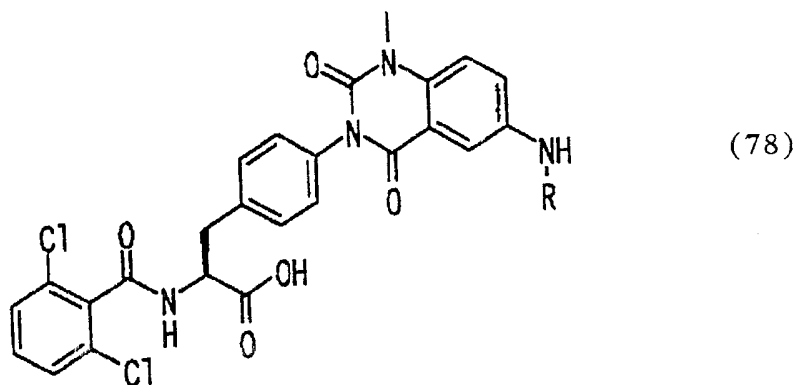
Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (78), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 23.

Podle tohoto příkladu byla požadovaná sloučenina získána stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 178 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v tomto příkladu 178 byl použit ethylbromid.

MS (ESI MH^+): 555

CHNO: $C_{27}H_{24}Cl_2N_4O_5$.

Kromě toho je třeba uvést, že substituent R v dále uvedené tabulce č. 23 je substituentem ve sloučenině obecného vzorce (78):

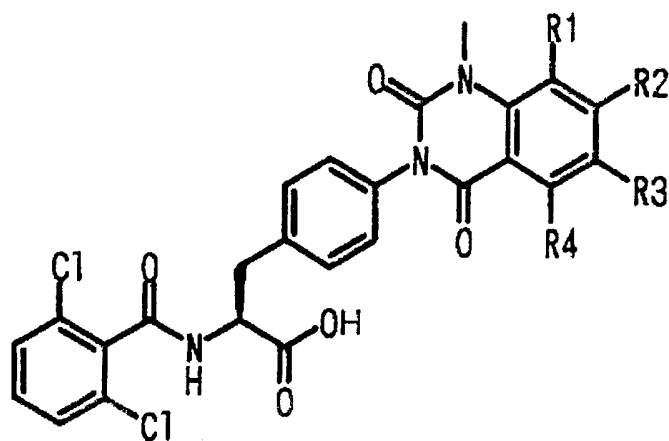


T a b u l k a 23

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH ⁺)
178	methyl	541
179	ethyl	555

P ř í k l a d y 180 až 189

Sloučeniny uvedené v následující tabulce č. 24 byly připraveny stejným způsobem jako je postup uvedený v příkladu 45 s tím rozdílem, že v Postupu 1 v příkladu 45 a v postupech 6 a 7 v příkladu 1 byla použita odpovídající 2-nitrobenzoová kyselina. Kromě toho je třeba uvést, že substituenty R1, R2, R3 a R4 uvedené v tabulce č. 24, jsou substituenty sloučeniny následujícího obecného vzorce (79).



(79)

T a b u l k a 24

Příkl.	R1-	R2-	R3-	R4-	MS: nalezeno (MH ⁺)
180	methoxy	H	H	H	542
181	H	H	H	methyl	526
182	chlor	H	H	H	546
183	H	H	chlor	H	546
184	H	H	methoxy	H	542
185	H	trifluormethyl	H	H	580
186	methyl	H	H	H	526
187	H	H	H	chlor	546
188	H	methoxy	methoxy	H	572
189	H	H	fluor	H	530

NMR data sloučeniny podle příkladu 180:

¹H-NMR (CDCl₃) :

δ = 3,22 - 3,48 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,93 (3H, s),
 5,16 - 5,23 (1H, m), 7,16 (2H, d, J = 7,8 Hz),
 7,19 - 7,34 (6H, m), 7,44 (2H, d, J = 8,7 Hz),
 7,84 (1H, dd, J = 2,4, 6,6 Hz).

P ř í k l a d 190

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (80), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 25.

Podle tohoto příkladu byla sloučenina obecného vzorce (23) se stejným substituentem jako je substituent uvedený v příkladu 1 v tabulce č. 1 (v množství 3,2 miligramu) suspendována ve směsi rozpouštědel obsahující methanol (73 μl) a toluen (224 μl), přičemž byl přidán do tohoto

roztoku hexanový roztok 2 M trimethylsilyldiazomethanu (73 μ l). Po 30 minutách bylo reakční rozpouštědlo zkoncentrováno za sníženého tlaku, přičemž tímto způsobem byly získány 3 miligramy požadované sloučeniny.

MS (ESI MH^+): 526

CHNO: $C_{26}H_{21}Cl_2N_3O_5$.

P ř í k l a d 191

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (80), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 25.

Podle tohoto příkladu byla sloučenina obecného vzorce (79), která měla stejný substituent jako je uvedeno v příkladu 183 v tabulce 24 (v množství 72,7 miligramu) rozpuštěna v směsném roztoku dichlormethanu (10 mililitrů) a isopropanolu (0,2 mililitru). Do této reakční směsi byl potom přidán hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (26 miligramů) a 4-dimethylaminopyridin (26,2 miligramu) a tato směs byla promíchána. Po promíchání, které bylo prováděno po dobu 18 hodin, byl přidán 1 N roztok kyseliny chlorovodíkové a tento roztok byl potom extrahován ethylacetátem. Vodná vrstva byla potom extrahována ethylacetátem a smísena s předtím extrahovanou vrstvou a potom byl tento podíl promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného NaCl. Potom byla organická vrstva usušena za použití bezvodého síranu sodného a zkoncentrována za sníženého tlaku. Získaný produkt byl potom přečištěn metodou vysokotlaké kapalinové chromatografie (eluční činidlo voda/acetonitril), přičemž tímto způsobem bylo získáno 10 miligramů požadované sloučeniny.

MS (ESI MH^+):

588 CHNO: $C_{28}H_{24}Cl_3N_3O_5$.

P ř í k l a d 192

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (80), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 25.

Podle tohoto postupu byla sloučenina obecného vzorce (37), která měla stejný substituent jako je substituent uvedený v příkladu 111 v tabulce č. 16 (v množství 12 miligramů) rozpuštěna v methanolu (0,5 mililitru), načež byla tato směs ochlazená na $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ a potom byl přidán thionylchlorid (0,04 mililitru). Po promíchání, které bylo prováděno při teplotě místnosti po dobu 7,5 hodiny, bylo reakční rozpouštědlo zkoncentrováno za sníženého tlaku, přičemž tímto způsobem bylo připraveno 12 miligramů požadované sloučeniny.

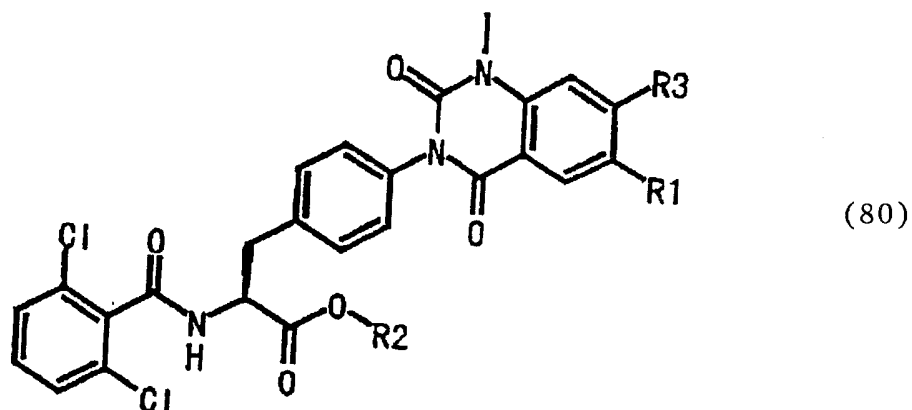
MS (ESI MH^+): 597

CHNO: $C_{30}H_{30}Cl_2N_4O_5$.

P ř í k l a d y 193 až 202

Podle těchto příkladů byly dále uvedené sloučeniny syntetizovány za použití karboxylové kyseliny, která je uvedena v odpovídajícím příkladu jako výchozí látka. V této souvislosti je třeba uvést, že sloučeniny podle příkladů 193 až 195 a 201 byly syntetizovány stejným způsobem jako sloučenina podle příkladu 191 s tím rozdílem, že byl použit vhodný alkohol. Sloučeniny podle příkladů 196 až 200 a 202 byly syntetizovány stejným způsobem jako sloučenina podle příkladu 192. Kromě toho je třeba uvést, že substituenty R1, R2 a R3 uvedené v tabulce č. 25, jsou substituenty

sloučeniny následujícího obecného vzorce (80).



T a b u l k a 25

Příkl.	R1-	R2-	R3-	MS: nalezeno (MH ⁺)
190	H	methyl	H	526
191	chlor	isopropyl	H	588
192	diethylamino	methyl	H	597
193	H	ethyl	H	540
194	H	isopropyl	H	554
195	methoxy	ethyl	H	570
196	dimethylamino	methyl	H	569
197	ethylamino	methyl	H	569
198	methylamino	methyl	H	555
199	ethylmethylamino	methyl	H	583
200	amino	methyl	H	541
201	chlor	ethyl	H	574
202	H	methyl	fluor	544

NMR data pro sloučeninu podle příkladu 196:

^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) :

δ = 2,94 (3H, m), 3,02 (1H, m), 3,22 (1H, m), 3,58 (3H, s),
3,70 (3H, s), 4,82 (1H, m), 7,18 - 7,47 (10H, m),
9,28 (1H, d).

^{13}C -NMR (100 MHz, DMSO- d_6) : δ 30,88, 36,37, 40,75,

52,28, 53,66, 109,17, 116,00, 116,22, 121,35,
128,32, 128,99, 129,88, 131,36, 131,79, 132,07,
135,35, 136,35, 137,21, 146,74, 150,37, 161,89,
163,99, 171,72.

P ř í k l a d 203

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce 81.

Postup 1 : Acylace

Podle tohoto postupu byla pryskyřice získaný podle Postupu 4 v příkladu 1 acylována za použití *cis*-2-[(9-fluorenylmethyloxykarbonyl)amino]-1-cyklohexan-karboxylové kyseliny (274 miligramů), DIC (0,058 mililitru), HOAt (101 miligramů) a NMP (2,5 mililitru).

Postup 2 : Odstranění 9-fluorenylmethyloxykarbonylové skupiny

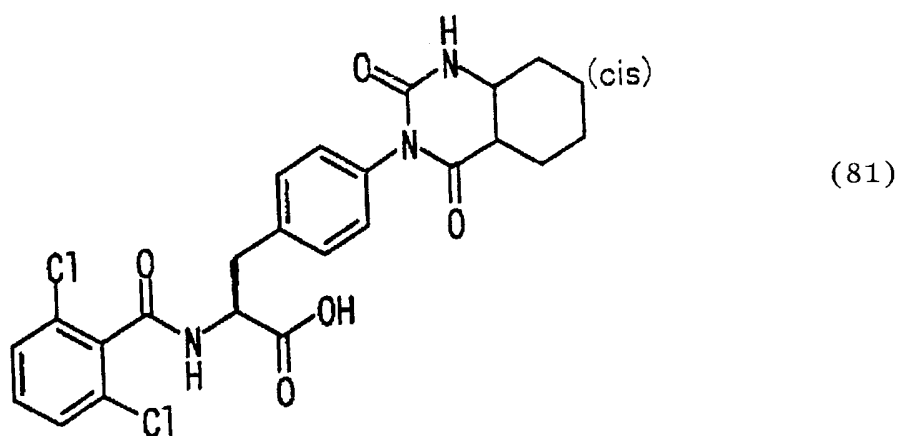
Pryskyřice získaná podle Postupu 1 byla podle tohoto postupu promíchána ve 20% roztoku piperidinu a NMP, což bylo provedeno dvakrát a promíchávání trvalo 10 minut, a potom byla promyta NMP, methanolem a dichlormethanem, přičemž každé promývání bylo provedeno celkem čtyřikrát.

Postup 3 : Cyklizace, odštěpení od pryskyřice

Pryskyřice získaná podle Postupu 2 byla zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 2 podle příkladu 96 a potom byla zpracována stejným způsobem jako je uvedeno v Postupu 7 v příkladu 1, přičemž tímto způsobem byla připravena požadovaná sloučenina.

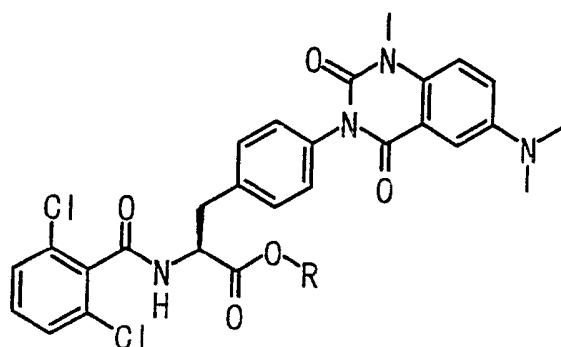
MS (ESI MH^+): 504

CHNO: $C_{24}H_{23}Cl_2N_3O_5$.



P ř í k l a d y 205 a 206

Sloučeniny následujícího obecného vzorce (82), ve kterém znázorněný substituent odpovídá substituentu uvedenému v tabulce č. 26, byly podle těchto příkladů syntetizovány za použití karboxylové kyseliny získané v postupu podle příkladu 108 jako výchozí látky, přičemž bylo postupováno stejným způsobem jako v příkladu 191 pouze s tím rozdílem, že byl použit vhodný alkohol. Kromě toho je třeba uvést, že substituent R uvedený v tabulce č. 26 odpovídá substituentu ve sloučenině následujícího obecného vzorce (82):



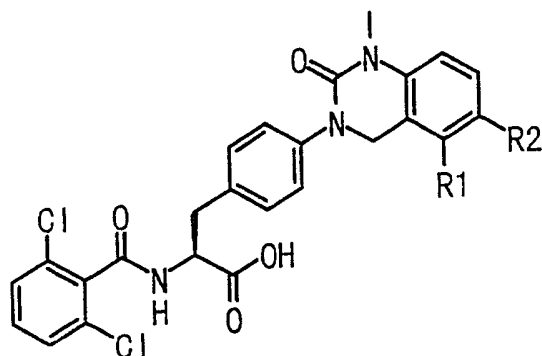
(82)

T a b u l k a 26

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH ⁺)
205	ethyl	583
206	isopropyl	597

P ř í k l a d 207 a 208

Sloučeniny následujícího obecného vzorce (83), ve kterém uvedené substituenty odpovídají substituentům uvedeným v tabulce č. 27, byly syntetizovány stejným způsobem jako je postup podle příkladu 149 s tím rozdílem, že byl použit odpovídající substituovaný 2-nitrobenzylbromid. Kromě toho je třeba uvést, že substituenty R1 a R2 uvedené v tabulce č. 27 odpovídají substituentům znázorněným ve sloučenině obecného vzorce (83):



(83)

T a b u l k a 27

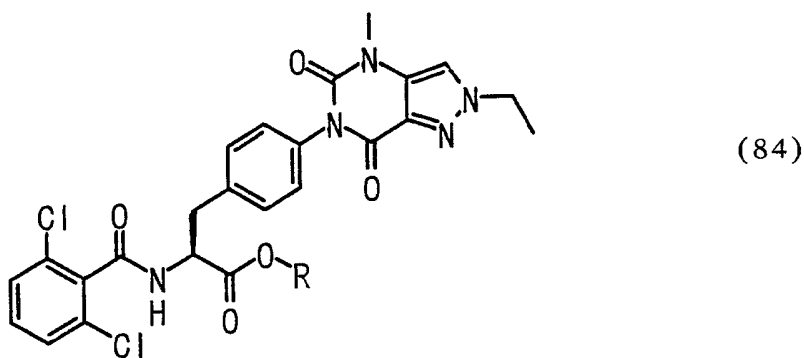
Příklad	R1-	R2-	MS: nalezeno (MH ⁺)
207	-H	methyl	512
208	fluor	-H	516

P ř í k l a d 209

Sloučenina následujícího obecného vzorce (84), ve kterém uvedený substituent odpovídá substituentu uvedenému v tabulce č. 28, byla syntetizována stejným způsobem jako je postup podle příkladu 45 s tím rozdílem, že 3-chlor-2-nitrobenzoová kyselina byla nahražena 1-ethyl-4-nitro-1H-pyrazol-3-karboxylovou kyselinou v Postupu 1 podle příkladu 45, a Postup 6 a 7 v příkladu 1. Kromě toho je třeba uvést, že substituent R uvedený v tabulce č. 28 odpovídá substituentu ve sloučenině obecného vzorce (84).

P ř í k l a d 210

Sloučenina následujícího obecného vzorce (84), ve kterém uvedený substituent odpovídá substituentu uvedenému v tabulce č. 28, byla syntetizována za použití sloučeniny získané postupem podle příkladu 209 jako výchozí látky a stejným způsobem jako je postup podle příkladu 192. Kromě toho je třeba uvést, že substituent R uvedený v tabulce č. 28 odpovídá substituentu ve sloučenině obecného vzorce (84):



T a b u l k a 28

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH ⁺)
209	H	530
210	methyl	544

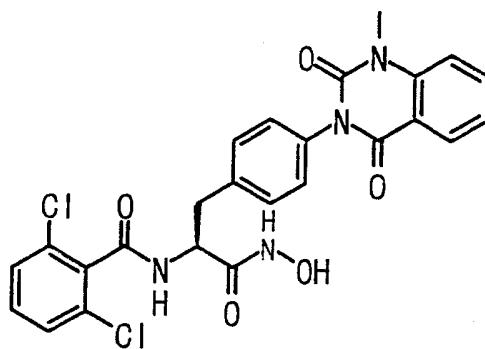
P ř í k l a d 211

Sloučenina následujícího obecného vzorce (85) byla podle tohoto příkladu syntetizována následujícím způsobem. Sloučenina obecného vzorce (23), ve které uvedený substituent nebo substituenty odpovídají substituentům

v příkladu 1 v tabulce č. 1 (v množství 28,9 miligramu) byla rozpuštěna v DMF (1 mililitr), načež byly přidány hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (12,9 miligramu), 1-hydroxy-7-azabenzotriazol (10,7 miligramu), hydrochlorid hydroxylaminu (11,5 miligramu) a N-methylmorfolin (9,1 miligramu) a tato reakční směs byla míchána. Potom byly přidány další podíly hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu (11,7 miligramu), 1-hydroxy-7-azabenzotriazolu (8,2 miligramu), hydrochloridu hydroxylaminu (9,5 miligramu), N-methylmorfolinu (10,5 miligramu) a DMF (0,5 mililitru) a tato reakční směs byla míchána. Po dvou hodinách byla přidána k tomuto reakčnímu rozpouštědлу voda a oddělené krystaly byly usušena, čímž bylo získáno 14,8 miligramu požadované sloučeniny.

MS (ESI MH^-): 525

CHNO: $C_{25}H_{20}Cl_2N_4O_5$.



(85)

P ř í k l a d 212

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (86), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 29.

Postup 1 : Syntéza methylesteru kyseliny (2S)-2-(t-butoxy-karbonylamino)-3-[4-(1-methyluracil-3-yl)-fenyl]propionové.

Podle tohoto postupu byla směs obsahující 30 miligramů kyseliny (2S)-2-(t-butoxykarbonylamino)-3-[4-(dihydroxy-boranyl)fenyl]propionové, 25 miligramů 1-methyluracilu, 27 miligramů acetátu měďnatého, 40 miligramů triethylaminu a 4 mililitry dichlormethanu promíchávána po dobu přes noc. Reakční rozpouštědlo bylo potom zředěno ethanolem a směs byla zfiltrována přes vrstvu Celitu. Takto získaná zbytková látka byla potom zkoncentrována, přičemž filtrát byl zředěn 1 N roztokem hydroxidu sodného a promyt ethylacetátem. Po zpracování vodné vrstvy kyselinou chlorovodíkovou na acidickou formu byl takto získaný roztok extrahován ethylacetátem, promyt nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a usušen síranem hořečnatým, načež bylo použité rozpouštědlo odstraněno, čímž byl získán surový materiál, kyselina (2S)-2-(t-butoxykarbonylamino)-3-[4-(1-methyluracil-3-yl)fenyl]propionová. Tento surový produkt byl potom zředěn 5 mililitry ethanolu, načež byl přidán 2 M roztok trimethylsilyldiazomethanu v hexanu, čímž byl připraven methylester. Tento reakční roztok byl zkoncentrován a vyčištěn chromatografickým způsobem na silikagelu (ethylacetát/ethanol), přičemž tímto způsobem byla získána požadovaná titulní sloučenina (výtěžek 7 miligramů).

MS (ESI MH^+): 404

1H -NMR (DMSO- d_6) :

δ = 1,45 (9H, s), 3,15 (2H, d), 3,40 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,60 (1H, m), 5,00 (1H, m), 5,85 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,20 (1H, d), 7,30 (2H, d).

Postup 2 : Syntéza methylesteru kyseliny (2S)-2-(2,6-dichlorbenzoylamino)-3-[4-(1-methyluracil-3-yl)fenyl]propionové

Podle tohoto příkladu bylo k 86 miligramům methylesteru kyseliny (2S)-2-(*t*-butoxykarbonylamino)-3-[4-(1-methyluracil-3-yl)fenyl]propionové přidáno 6 mililitrů 4 N roztoku chlorovodíku, přičemž tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny. Potom bylo ke zbytkovému podílu, který byl získán odstraněním rozpouštědla, přidáno 10 mililitrů dimethylformamidu, 62 μ l triethylaminu a 34 μ l 2,6-dichlorbenzoylchloridu a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 30 minut. Reakční rozpouštědlo bylo zředěno ethylacetátem, promyto 1 N roztokem kyseliny chlorovodíkové, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a potom bylo sušeno síranem hořečnatým, načež bylo použité rozpouštědlo odstraněno a tím byl získán požadovaný produkt ve formě surového materiálu. Tento surový materiál byl přečištěn metodou HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie) s reverzní fází, čím byla získána požadovaná titulní sloučenina (výtěžek 26 miligramů).

MS (ESI MH^+): 476

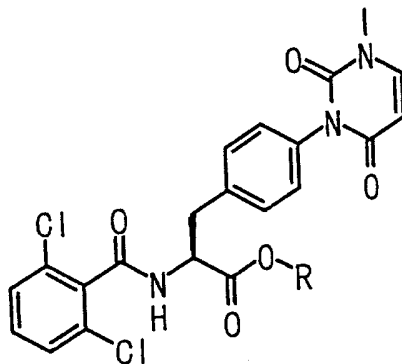
1H -NMR ($CDCl_3$) :

δ = 3,30 (2H, br), 3,40 (3H, s), 3,75 (3H, s), 5,25 (1H, q), 5,85 (1H, d), 6,40 (1H, d), 7,15 (2H, d), 7,20 - 7,40 (6H, m).

P ř í k l a d 213

Postup přípravy sloučeniny následujícího obecného vzorce (86), ve které jednotlivé substituenty mají význam uvedený v tabulce č. 29.

Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 10 miligramů methylesteru kyseliny (2S)-2-(2,6-dichlor-benzoylamino)-3-[4-(1-methyluracil-3-yl)fenyl]propionové, 3 mililitry 4 N roztoku chlorovodíku v dioxanu a 3 mililitry vody promíchávána při teplotě 80 °C po dobu 4 hodin. Po odstranění rozpouštědla byl takto získaný surový materiál přečištěn metodou HPLC (vysokoúčinná kapalinová chromatografie) s reverzní fází, čímž byla získána požadovaná sloučenina (výtěžek 3 miligramy). MS (ESI MH^+): 462.



(86)

T a b u l k a 29

Příklad	R-	MS: nalezeno (MH^+)
212	methyl	476
213	-H	462

Referenční příklad 1

Postup přípravy kyseliny 2-chlor-6-trifluormethylbenzoové.

Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 500

miligramů 3-chlorbenzotrifluoridu a 3 mililitry tetrahydrofuranu ochlazena na teplotu $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež byly přidány 2 mililitry 1,6 M roztoku n-butyllithia v hexanu a tato reakční směs byla potom promíchávána po dobu 1 hodiny. Potom byla tato směs přemístěna na suchý led a zředěna vodným 1 N roztokem hydroxidu sodného. Po promytí toluenem byla vodná vrstva okyselena přidavkem kyseliny chlorovodíkové, načež byla extrahována ethylacetátem. Takto získaný surový produkt byl po odstranění rozpouštědla přečištěn HPLC metodou (vysokoúčinná kapalinová chromatografie) s reverzní fází, čímž byla získána požadovaná sloučenina.

Výtěžek : 244 miligramů.

H-NMR (DMSO-d_6) :

$\delta = 7,68$ (1H, t), $7,80$ (1H, d), $7,88$ (1H, d,).

MS (ESI, m/z): 223 (M-H)⁻

Referenční příklad 1

Postup přípravy kyseliny 2-brom-6-chlorbenzoové.

Podle tohoto příkladu byla směs obsahující 500 miligramů 3-bromchlorbenzenu a 3 mililitry tetrahydrofuranu ochlazena na teplotu $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, načež byly přidány 1,3 mililitru 2,0 M roztoku lithiumdiisopropylamidu ve směsi heptan/tetrahydrofuran/ethylbenzen. Po promíchání této reakční směsi, které probíhalo v intervalu 2 hodin, byla získaná reakční směs vložena do suchého ledu, načež byla promyta a extrahována stejným způsobem jako je uvedeno v referenčním příkladu 1, čímž byl získán surový materiál. Tento surový produkt byl promyt rozpouštědlovou směsí obsahující hexan a ethylacetát, čímž byla získána požadovaná sloučenina.

Výtěžek : 317 miligramů.

H-NMR (DMSO- d_6) :

δ = 7,40 (1H, t), 7,60 (1H, d), 7,70 (1H, d).

MS (ESI, m/z): 233 (M-H)⁻

Farmakologické testy

P ř í k l a d 214

Test na VCAM antagonistickou účinnost (test na vazby VCAM-1/ α -4- β -1).

Podle tohoto testu byla stanovena kapacita testované antagonisticky působící látky na vazby buněčné linie Jurkat (ATCC TIB-152) lidských T-buněk, o kterých je známo, že exprimují integrin α -4- β -1, na VCAM-1.

Při provádění tohoto testu bylo 100 μ l/jímku roztoku (500 ng/ml) rekombinantního lidského VCAM-1 (R & D systems) roztoku zředěno puforem A (0,1 M hydrogenuhličitan sodný NaHCO₃, pH 9,6) vloženo na mikrotitrační plato obsahující 96 jímek (Nunc Maxisorp). Po inkubaci prováděné při teplotě 4 °C po dobu přes noc byl nenavázaný VCAM-1 odstraněn jednorázovým promytím PBS. Po dokončení promytí byl přidán pufr (pufr B) získaný zředěním "block ace" (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) PBS na 1/4 původní koncentrace v množství 150 μ l/jímku. Po inkubaci, která proběhla při teplotě místnosti v intervalu 1 hodiny, byl pufr B odstraněn a plato bylo promyto jednou PBS.

Buňky Jurkat byly promyty dvakrát médiem Eagle modifikovaným Dulbecco (Sigma, v tomto testu označovaným jako "DMEM"), načež byla provedena inkubace za použití DMEM obsahující 10 μ g/ml Calcein-AM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) při teplotě 37 °C v tmavém prostředí,

která probíhala po dobu 30 minut k fluorescenčnímu označení. Buňky byly potom znovu suspendovány v pojivovém pufru (20 mM Hepes, DMEM obsahující 0,1% BSA)

Na plato bylo potom umístěno 50 μ l testované látky o různých koncentracích, které byly získány zředěním pojivovým pufrem. Potom bylo okamžitě přidáno 50 μ l (konečný objem : 100 μ l/jímku) fluorescenčních Jurkatových buněk (4×10^5 buněk/mililitr), přičemž inkubace byla prováděna v tmavém prostředí při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Po protřepání plata na protřepávacím přístroji (IKA MTS-4) při 800 otáčkách za minutu, které probíhalo po dobu 30 sekund, byl získaný roztok ihned oddělen za účelem odstranění nenavázaných buněk. Množství navázaných buněk, fluorescenčně značených, bylo v těchto jímkách stanoveno pomocí vyhodnocovacího přístroje fluorescenčních plat (Wallac 1420 ARVO multilabel counter) (filtr excitační vlnové délky: 485 nm, emisní vlnová délka: 535 nm). Takto zjištěná fluorescenční intenzita je úměrná počtu Jurkatových buněk vázaných na VCAM-1 a zbylých na platu. Tímto způsobem byl zjištěn rozsah vazeb pro každou testovanou látku při různých koncentracích, přičemž fluorescenční intenzita jímek bez testovaných látek byla stanovena jako 100%. Potom byla vypočtena koncentrace IC_{50} odpovídající 50% inhibování vazeb.

Získané výsledky jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce č. 30.

P ř í k l a d 215

Test na VCAM antagonistickou účinnost (test na vazby VCAM-1/ α -4- β -7).

Podle tohoto testu byla stanovena kapacita testované antagonisticky působící látky na vazby lymfomové buněčné linie RPMI-8866 lidských B-buněk, o kterých je známo, že exprimují integrin α -4- β -7, na VCAM-1.

Při provádění tohoto testu bylo 100 μ l/jímku roztoku (500 ng/ml) rekombinantního lidského VCAM-1 (R & D systems) roztoku zředěno pufrém A (0,1 M hydrogenuhličitán sodný NaHCO_3 , pH 9,6) vloženo na mikrotitrační plato obsahující 96 jímek (Nunc Maxisorp). Po inkubaci prováděné při teplotě 4 °C po dobu přes noc byl nenavázaný VCAM-1 odstraněn jednorázovým promytím PBS. Po dokončení promytí byl přidán pufr (pufr B) získaný zředěním "block ace" (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.) PBS na 1/4 původní koncentrace v množství 150 μ l/jímku. Po inkubaci, která proběhla při teplotě místnosti v intervalu 1 hodiny, byl pufr B odstraněn a plato bylo promyto jednou PBS.

RPMI-8866 buňky byly dvakrát promyty DMEM a potom byly inkubovány v Eagle médiu modifikovaném Dulbecco, které obsahovalo 10 μ g/mililitr Calcein-AM (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) (Sigma, zde v textu označované jako "DMEM"), což proběhlo v tmavém prostředí při teplotě 37 °C v intervalu 30 minut k fluorescenčnímu označení. Tyto buňky byly potom znovu suspendovány v pojivovém pufru (20 mM Hepes, DMEM obsahující 0,1% BSA) obsahující 4 mM chloridu manganatého MnCl_2 .

Na plato bylo potom umístěno 50 μ l testované látky o různých koncentracích, které byly získány zředěním pojivovým pufrém. Potom bylo okamžitě přidáno 50 μ l (konečný objem : 100 μ l/jímku) fluorescenčních RPMI-8866 buněk (4×10^5 buněk/mililitr), přičemž inkubace byla prováděna

v tmavém prostředí při teplotě místnosti po dobu 30 minut. Po protřepání plata na protřepávacím přístroji (IKA MTS-4) při 800 otáčkách za minutu, které probíhalo po dobu 30 sekund, byl získaný roztok ihned oddělen za účelem odstranění nenavázaných buněk. Množství navázaných buněk, fluorescenčně značených, bylo v těchto jímkách stanoveno pomocí vyhodnocovacího přístroje fluorescenčních plat (Wallac 1420 ARVO multilabel counter) (filtr excitační vlnové délky: 485 nm, emisní vlnová délka: 535 nm). Takto zjištěná fluorescenční intenzita je úměrná počtu RPMI-8866 buněk vázaných na VCAM-1 a zbylých na platu. Tímto způsobem byl zjištěn rozsah vazeb pro každou testovanou látku při různých koncentracích, přičemž fluorescenční intenzita jímek bez testovaných látek byla stanovena jako 100%. Potom byla vypočtena koncentrace IC_{50} odpovídající 50% inhibování vazeb.

Získané výsledky jsou souhrnně uvedeny v následující tabulce č. 30.

13.03.03

- 145 -

T a b u l k a 30

Příklad	$\alpha-4-\beta-7$	$\alpha-4-\beta-1$
1	1,0	18
2	9,2	240
3	3,5	66
4	2,8	26
5	14,0	46
6	3,3	80
7	22,0	110
8	3,9	94
9	94,0	440
11	74,0	6200
12	19,0	490
13	4,5	220
14	26,0	1260
16	14,0	1700
17	43,0	2100
18	23,0	1900
23	18,0	7240
31	50,0	630
32	64,0	2420
34	42,0	2210
35	68,0	1700
36	6,6	490
37	19,0	200
41	86,0	3410
42	92,0	6730
44	79,0	4230
45	10,2	340
46	6,8	195
47	76,0	1980

T a b u l k a 30 (pokračování)

Příklad	$\alpha-4-\beta-7$	$\alpha-4-\beta-1$
48	28,0	1800
49	62,1	1180
50	7,9	1770
51	30,0	1180
52	55,3	1310
53	66,1	2460
54	9,8	71
57	29,9	639
58	31,6	1070
59	35,8	540
60	36,1	780
61	42,0	1150
62	45,0	1450
63	1,3	28
65	7,0	330
66	1,3	170
67	2,2	370
68	1,5	350
69	2,5	5630
70	3,5	34
71	11,0	185
72	2,6	27
73	1,6	27
74	2,5	53
75	2,3	60
76	13,0	192
78	9,6	180
79	18,0	440
80	74,0	960

T a b u l k a 30 (pokračování)

Příklad	$\alpha-4-\beta-7$	$\alpha-4-\beta-1$
81	8,6	72
84	20,0	158
85	25,0	230
89	2,7	41
90	43,7	511
91	1,6	1200
92	5,7	1340
93	4,8	4030
94	6,0	1150
95	1,8	960
97	13,0	1500
99	2,0	12
100	2,4	11
104	1,4	16
105	0,8	14
106	2,8	44
107	1,1	17
108	3,3	57
109	4,3	56
110	4,1	55
111	11,0	88
112	1,1	37
113	1,6	52
114	27,0	190
115	36,0	760
116	35,0	450
117	19,0	480
118	16,0	385
119	21,0	440

T a b u l k a 30 (pokračování)

Příklad	$\alpha-4-\beta-7$	$\alpha-4-\beta-1$
120	24,0	500
121	14,0	109
122	0,6	310
123	12,0	180
124	0,0	840
126	70,0	1580
129	76,4	2023
131	24,0	183
135	12,0	570
136	3,0	565
137	11,2	2120
139	17,0	107
142	9,0	210
147	6,5	107
162	0,2	34
164	7,1	120
165	0,6	11
169	0,5	6
180	5,4	86
181	1,0	15
182	6,2	113
183	1,7	25
184	3,3	31
185	2,7	12
186	4,3	59
187	3,2	26
188	2,7	11
189	1,1	18
211	20	250

Z výše uvedených výsledků je patrné, že nové fenylalaninové deriváty projevují vynikající α -4-integrinovou inhibiční účinnost.

Vzhledem k tomu, že tyto nové fenylalaninové deriváty podle předmětného vynálezu projevují vynikající α -4-integrinovou inhibiční účinnost, poskytuje předmětné vynález terapeutická činidla nebo preventivní činidla pro nemoci, v jejichž případě se adhezní proces závislý na α -4-integrinu podílí na patologických jevech, jako jsou například zánětová střevní onemocnění, revmatoidní artritida, zánětová střevní onemocnění, systemický lupus erythematosus, roztroušená skleróza, Sjögrenův syndrom, astma, psoriáza, alergie, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, arteriální skleróza, restenóza, proliferace nádorů, rakovinové metastázy a odmítnutí transplantátu. Mezi výše uvedená zánětová střevní onemocnění patří například Crohnova nemoc a ulcerativní kolitida.

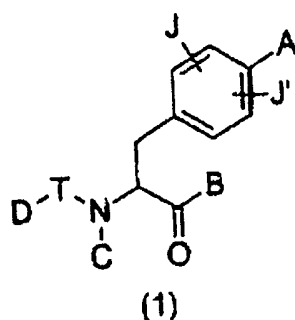
Při použití pro výše uvedené účely mají sloučeniny podle předmětného vynálezu při perorálním podání vysokou biologickou dostupnost a/nebo vysokou hladinu v krvi. Z tohoto důvodu jsou tyto léčiva účinná při perorálním podávání.

Sloučeniny podle předmětného vynálezu mají rovněž vysokou stabilitu v acidickém nebo alkalickém prostředí a jsou účinné v případech nejrozličnějších možných aplikovatelných dávkovacích forem.

JUDr. Miloš VŠETEČKA
advokát
180 00 PRAHA 2, Hájkova 2

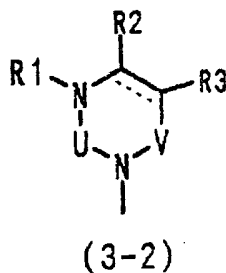
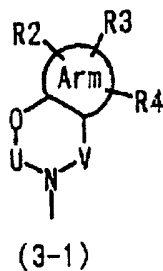
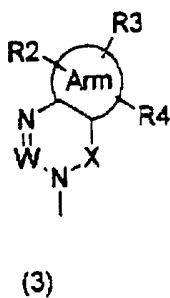
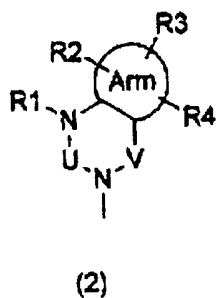
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Fenylalaninové deriváty obecného vzorce 1 a jejich farmaceuticky přijatelné soli:



ve kterém:

A znamená jeden nebo více následujících obecných vzorců (2), (3), (3-1) nebo (3-2):



ve kterých:

Arm znamená cyklickou alkylovou skupinu nebo aromatický kruh obsahující 0, 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané ze skupiny zahrnující atomy kyslíku, síry a dusíku, a společné spojení tvořené plnou čarou a přerušovanou čarou v obecného vzorci (3-2) znamená buďto jednoduchou

vazbu nebo dvojnou vazbu,

U, V a X znamenají $C(=O)$, $S(=O)_2$, $C(-R5)(-R6)$,
 $C(=C(R5)(R6))$, $C(=S)$, $S(=O)$, $P(=O)(-OH)$ nebo $P(-H)(=O)$,

W znamená skupinu $C(-R7)$ nebo dusíkový atom,

R1, R2, R3, R4, R5, R6 a R7 mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž jsou vybrány ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, substituovanou nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, substituovanou nižší alkenylovou skupinu, nižší alkinylovou skupinu, substituovanou nižší alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře této skupiny, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může (nebo mohou) obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře těchto skupin, nižší alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, které mohou obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, cykloalkyloxyskupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, aryloxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, nižší hydroxyalkylovou skupinu, nižší hydroxyalkenylovou skupinu, nižší hydroxyalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylovou skupinu,

nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nižší halogenalkenylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou aminoskupinu, karboxylovou skupinu, nižší alkyloxykarbonylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, nižší alkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu nebo amonnou skupinu,

příčemž R5 a R6 mohou být navzájem spolu spojeny za vzniku kruhové struktury, která může obsahovat jeden nebo dva atomy kyslíku, dusíku nebo síry,

B znamená hydroxylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu nebo hydroxylaminovou skupinu,

C představuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, nižší alkinylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami nebo nižší alkylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami,

D znamená nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, nižší alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami,

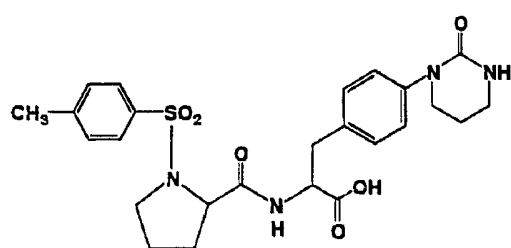
nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkoxylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, cykloalkyloxyskupinu která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy v kruhové struktuře, aryloxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, nižší hydroxyalkylovou skupinu, nižší hydroxyalkenylovou skupinu, nižší hydroxyalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkenylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou aminovou skupinu, karboxylovou skupinu, nižší alkyloxykarbonylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, nižší alkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu,

C a D mohou být společně spojeny a tvořit kruh, který může obsahovat jeden nebo dva atomy kyslíku, dusíku nebo síry,

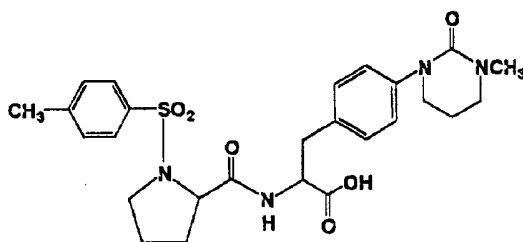
T znamená vazbu mezi atomy, $C(=O)$, $C(=S)$, $S(=O)$, $S(=O)_2$, $N(H)-C(=O)$ nebo $N(H)-C(=S)$,

J a J' mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž každý představuje atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkyloxyskupinu nebo nitroskupinu,

s tou podmínkou, že fenylalaninové deriváty obecného vzorce 1 nezahrnují sloučeniny, které mají následující obecné vzorce (A-1) a (A-2) v případě, že A znamená skupinu obecného vzorce (3-2):



(A-1)



(A-2)

2. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1, ve kterých:

A znamená jednu ze skupin znázorněných obecným vzorcem 2 nebo 3, přičemž R1, R2, R3, R4, R5, R6 a R7 mohou být navzájem stejné nebo rozdílné a každý z nich jednotlivě znamená skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, substituovanou nižší alkylovou skupinu, nižší alkenylovou skupinu, substituovanou nižší alkenylovou skupinu, nižší alkinylovou skupinu, substituovanou nižší alkinylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může (nebo mohou) obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkylovou skupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může nebo mohou obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší

alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou arylovou skupinou nebo arylovými skupinami, nižší alkoxylovou skupinu a nižší alkylthioskupinu substituovanou heteroarylovou skupinou nebo heteroarylovými skupinami, cykloalkyloxyskupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, aryloxyskupinu, heteroaryloxyskupinu, nižší hydroxyalkylovou skupinu, nižší hydroxyalkenylovou skupinu, nižší hydroxyalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nižší halogenalkenylovou skupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou aminovou skupinu, karboxylovou skupinu, nižší alkoxykarbonylovou skupinu, substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, nižší alkanoylovou skupinu, aroylovou skupinu, nižší alkylsulfonylovou skupinu nebo substituovanou nebo nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu,

příčemž R5 a R6 mohou být navzájem spolu spojeny za vzniku kruhové struktury, která může obsahovat jeden nebo dva atomy kyslíku, dusíku nebo síry.

3. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 2, přičemž ve výše uvedeném obecném vzorci 1 podle předmětného vynálezu :

B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu,

C znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

J a J' znamenají atom vodíku,

a ve výše uvedených obecných vzorcích 2 a 3 znamenají V a X libovolnou skupinu ze souboru zahrnujícího C(=O), S(=O)₂ nebo C(-R5)(-R6),

U znamená libovolnou skupinu ze souboru zahrnujícího C(=O), S(=O)₂, C(-R5)(-R6), C(=C(R5)(R6)), C(=S), S(=O),

$P(=O)(-OH)$ nebo $P(-H)(=O)$.

4. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 2, přičemž ve výše uvedeném obecném vzorci 1 podle předmětného vynálezu :

B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu,

C znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

J a J' znamenají atom vodíku,

a ve výše uvedených obecných vzorcích 2 a 3 znamená Arm benzenový kruh nebo aromatický kruh obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku.

5. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 2, přičemž ve výše uvedeném obecném vzorci 1 podle předmětného vynálezu :

B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu,

C znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

J a J' znamenají atom vodíku,

a ve výše uvedených obecných vzorcích 2 a 3 znamená Arm benzenový kruh nebo aromatický kruh obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku,

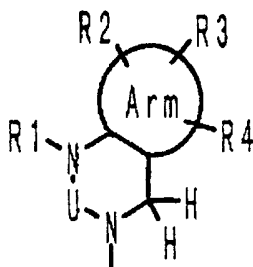
V a X znamenají libovolnou skupinu ze souboru zahrnujícího $C(=O)$, $S(=O)_2$ a $C(-R5)(-R6)$,

U znamená libovolnou skupinu ze souboru zahrnujícího $C(=O)$, $S(=O)_2$, $C(-R5)(-R6)$, $C(=C(R5)(R6))$, $C(=S)$, $S(=O)$, $P(=O)(-OH)$ nebo $P(-H)(=O)$.

6. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1, přičemž ve výše uvedeném

obecném vzorci 1 podle předmětného vynálezu :

A znamená skupinu následujícího obecného vzorce (3-3):



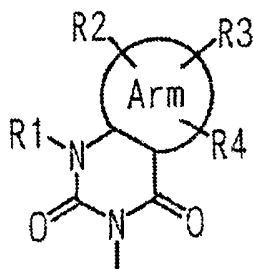
(3-3)

ve kterém:

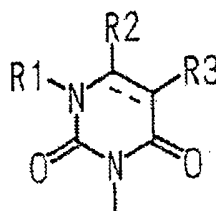
Arm, U a R1 až R4 mají stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1.

7. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1, přičemž ve výše uvedeném obecném vzorci 1 podle předmětného vynálezu :

A znamená skupinu následujících obecných vzorců (3-4) nebo (3-5):



(3-4)



(3-5)

ve kterém:

Arm a R1 až R4 mají stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1, a

společná vazba tvořená plnou čarou a přerušovanou

čárkou v obecném vzorci (3-5) znamená jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu.

8. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 7, ve kterých :

A znamená zbytek obecného vzorce (3-4),

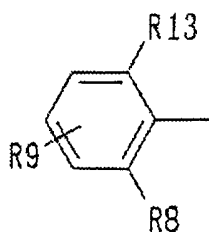
Arm znamená benzenový kruh, pyridinový kruh, pyrazolový kruh nebo cyklohexanový kruh,

R1 znamená nižší alkylovou skupinu,

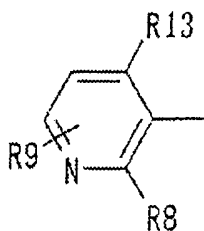
R2, R3 a R4 mohou být navzájem stejné nebo rozdílné a každý z nich jednotlivě znamená skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu.

9. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1, přičemž ve výše uvedeném obecném vzorci 1 podle předmětného vynálezu :

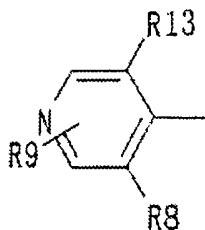
D znamená zbytky obecného vzorce (4-1), (4-2), (4-3) nebo (4-4):



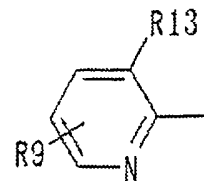
(4-1)



(4-2)



(4-3)



(4-4)

ve kterých:

R13 znamená atom halogenu nebo methylovou skupinu,
 R8 znamená atom halogenu, methylovou skupinu,
 trifluormethylovou skupinu, methoxyskupinu nebo atom vodíku,
 R9 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou
 skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu,
 která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své
 kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou
 cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami,
 která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své
 kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší
 alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší
 halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu,
 nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou
 skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími
 alkylovými skupinami, trialkylamonnou skupinu,
 methansulfonylaminovou skupinu a tetrazolylovou skupinu.

10. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky
 přijatelné soli podle nároku 1, přičemž ve výše uvedeném
 obecném vzorci 1 :

D znamená zbytek obecného vzorce (4-1), a
 ve zbytku obecného vzorce (4-1) :

R13 a R8 znamenají atom chloru a

R9 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou

skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu.

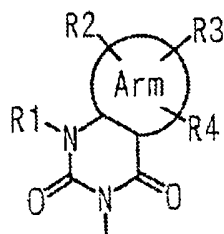
11. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1, přičemž ve výše uvedeném obecném vzorci 1 :

C znamená atom vodíku, a

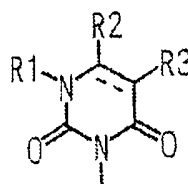
T znamená skupinu C(=O).

12. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 1, přičemž ve výše uvedeném obecném vzorci 1 :

A znamená zbytky obecných vzorců (3-4) nebo (3-5):



(3-4)



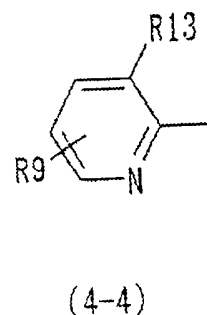
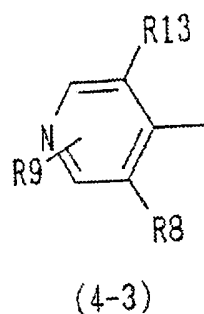
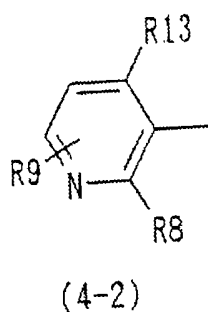
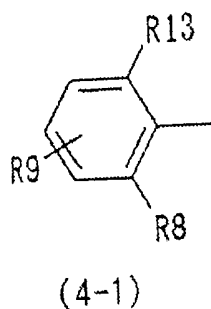
(3-5)

ve kterých:

Arm a R1 až R4 mají stejný význam jako bylo uvedeno v nároku 1, a

společná vazba tvořená plnou čarou a přerušovanou čarou v obecném vzorci (3-5) znamená jednoduchou vazbu nebo dvojnou vazbu,

D znamená zbytky obecného vzorce (4-1), (4-2), (4-3) nebo (4-4):



ve kterých:

R13 znamená atom halogenu nebo methylovou skupinu,

R8 znamená atom halogenu, methylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, methoxyskupinu nebo atom vodíku,

R9 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími alkylovými skupinami, trialkylamonnou skupinu, methansulfonylaminovou skupinu a tetrazolylovou skupinu,

B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu,

C znamená atom vodíku,

J a J' znamenají atom vodíku, a

T znamená skupinu C(=O).

13. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 12, přičemž ve výše uvedeném obecném vzorci 1 :

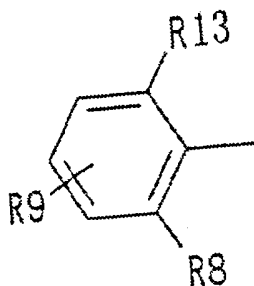
A znamená zbytek obecného vzorce (3-4),

Arm znamená benzenový kruh, pyridinový kruh, pyrazolový kruh nebo cyklohexanový kruh,

R1 znamená nižší alkylovou skupinu,

R2, R3 a R4 mohou být navzájem stejné nebo rozdílné a každý z nich jednotlivě znamená skupinu vybranou ze souboru zahrnujícího atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu,

D znamená zbytek následujícího obecného vzorce (4-1):



(4-1)

příčemž v tomto obecném vzorci (4-1):

R13 a R8 znamenají atom chloru a

R9 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu,

B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu,

C znamená atom vodíku,

J a J' znamenají atom vodíku, a

T znamená skupinu C(=O).

14. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 6, přičemž ve výše uvedeném obecném vzorci 1 :

A znamená zbytek obecného vzorce (3-3),

příčemž v tomto obecném vzorci (3-3):

U znamená skupinu C(=O) nebo C(=S),

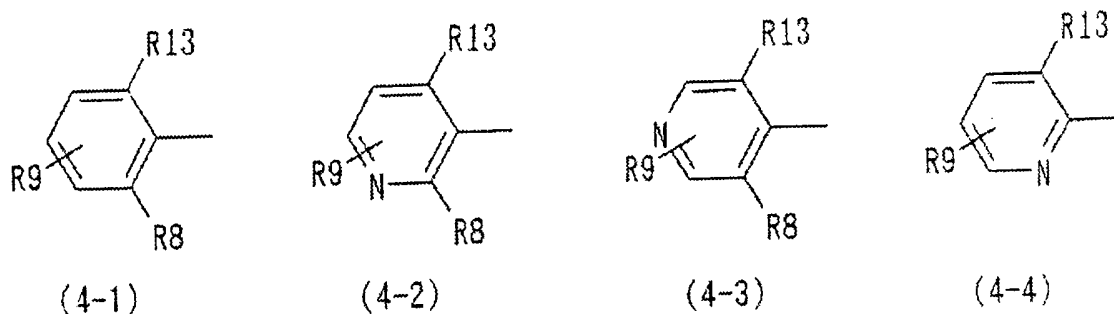
R1 znamená nižší alkylovou skupinu,

R2, R3 a R4 mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž každý z nich jednotlivě znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou

skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu,

C znamená atom vodíku,

D znamená zbytky obecného vzorce (4-1), (4-2), (4-3) nebo (4-4):



ve kterých:

R13 znamená atom halogenu nebo methylovou skupinu,

R8 znamená atom halogenu, methylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, methoxyskupinu nebo atom vodíku,

R9 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkylovou skupinu substituovanou cykloalkylovou skupinou nebo cykloalkylovými skupinami, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími

alkylovými skupinami, trialkylamonnou skupinu, methansulfonylaminovou skupinu a tetrazolylovou skupinu, a T znamená skupinu C(=O).

15. Fenylalaninové deriváty nebo jejich farmaceuticky přijatelné soli podle nároku 14, přičemž ve výše uvedeném obecném vzorci 1 :

A znamená zbytek obecného vzorce (3-3),

přičemž v tomto obecném vzorci (3-3):

U znamená skupinu C(=O) nebo C(=S),

R1 znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

R2, R3 a R4 mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž každý z nich jednotlivě znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu,

B znamená hydroxylovou skupinu nebo nižší alkoxylovou skupinu,

C znamená atom vodíku,

D znamená zbytek obecného vzorce (4-1),

ve kterém:

R13 a R8 znamenají atom chloru,

R9 znamená atom vodíku, atom halogenu, hydroxylovou skupinu, nižší alkylovou skupinu, cykloalkylovou skupinu, která může obsahovat heteroatom nebo heteroatomy ve své kruhové struktuře, nižší alkoxylovou skupinu, nižší alkylthioskupinu, nižší halogenalkylovou skupinu, nižší

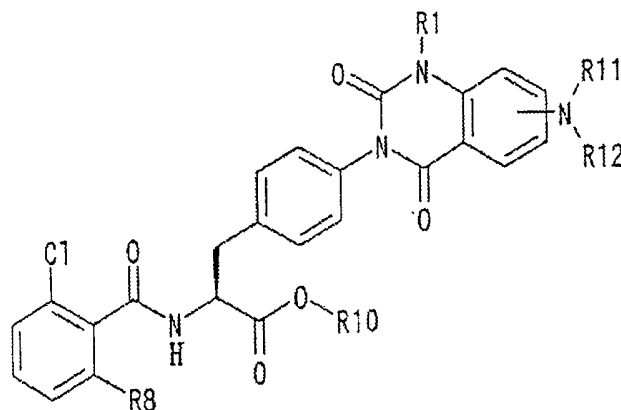
13.03.03

halogenalkoxylovou skupinu, nižší halogenalkylthioskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, aminovou skupinu, aminovou skupinu substituovanou nižší alkylovou skupinou nebo nižšími alkylovými skupinami nebo trialkylamonnou skupinu,

T znamená skupinu C(=O), a

J a J' každý znamená atom vodíku.

16. Fenylalaninové deriváty následujícího obecného vzorce nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin podle nároku 1:



ve kterém:

R1 znamená methylovou skupinu nebo ethylovou skupinu,

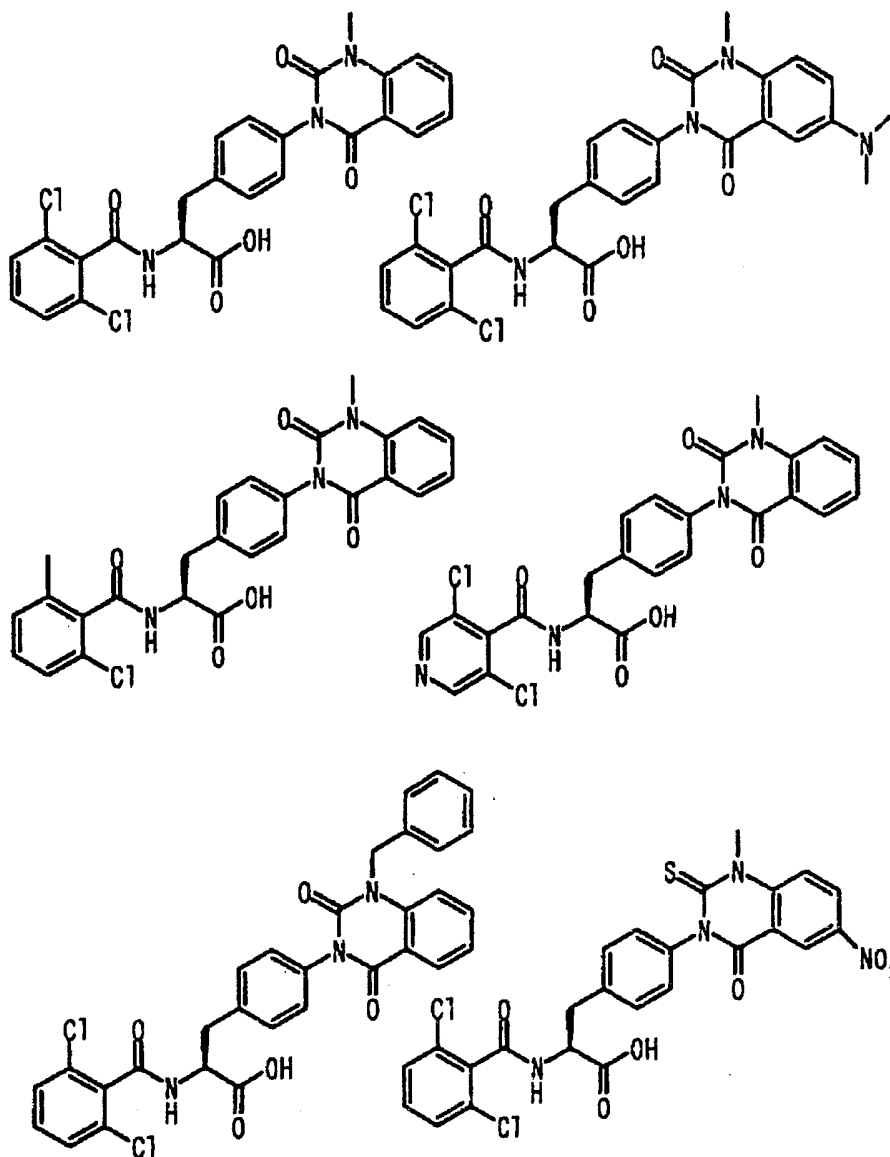
R8 znamená atom halogenu nebo methylovou skupinu,

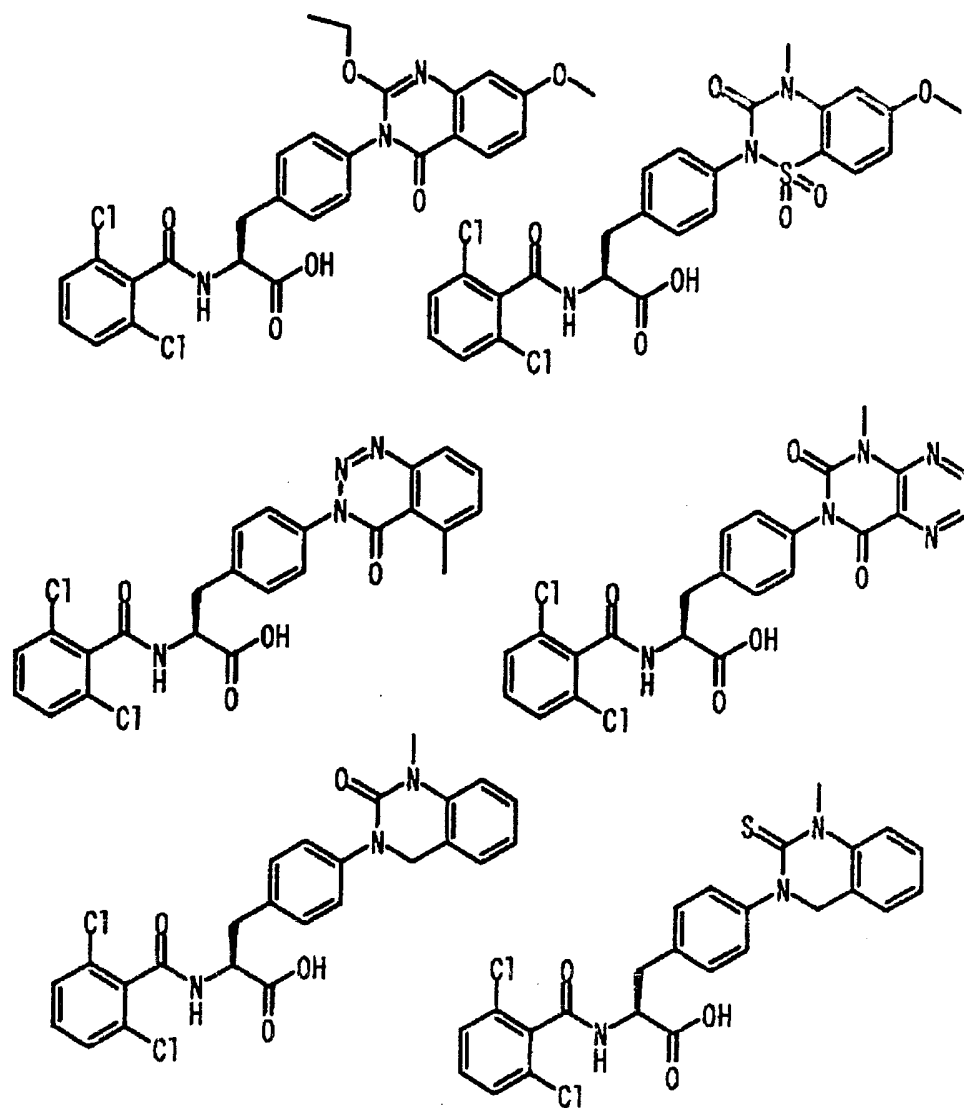
R10 znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R11 a R12 jsou stejné nebo navzájem rozdílné, přičemž jednotlivě znamenají atom vodíku, methylovou skupinu, ethylovou skupinu nebo propylovou skupinu,

přičemž R11 a R12 mohou být navzájem spojeny a tvořit kruhovou strukturu, přičemž v tomto případě R11-R12 představují trimethylenovou skupinu tetramethylenovou skupinu nebo pentamethylenovou skupinu.

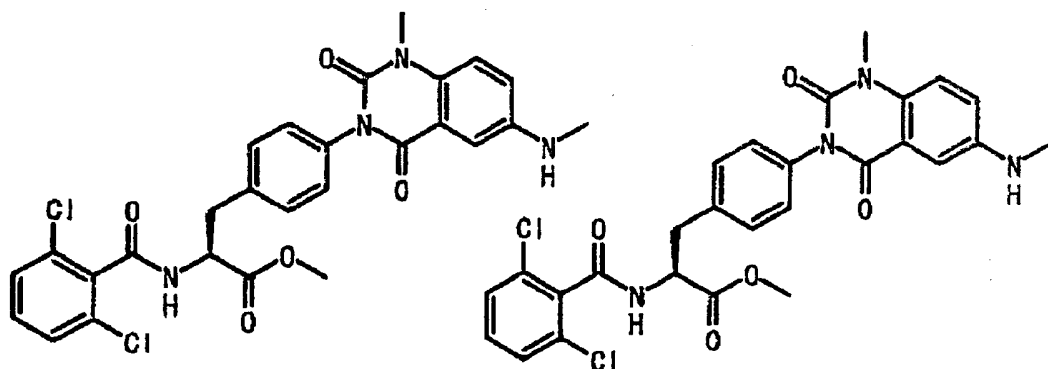
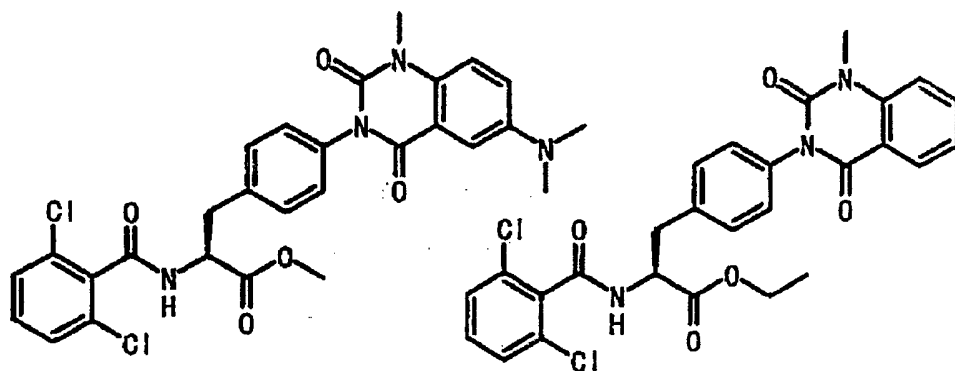
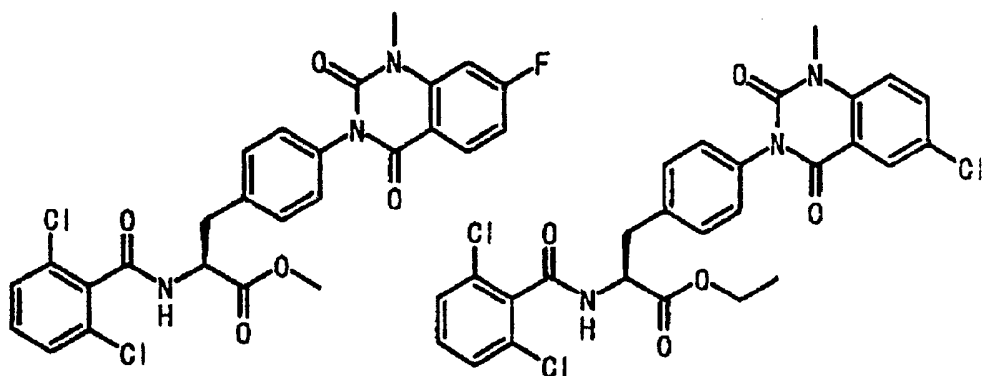
17. Fenylalaninové deriváty následujícího vzorce nebo farmaceuticky přijatelné soli těchto sloučenin podle nároku 1:





13.03.03

- 169 -



18. α -4-integrinový antagonist obsahující fenylalaninový derivát nebo farmaceuticky přijatelnou sůl této sloučeniny podle některého z nároků 1 až 17 jako účinnou složku.

19. Terapeutické činidlo nebo preventivní činidlo zánětových onemocnění, při kterých se na patologickém průběhu podílí adhezní proces závislý na α -4-integrinu, **vyznačující se tím, že obsahuje fenylalaninový derivát nebo farmaceuticky přijatelnou sůl tohoto derivátu podle některého z nároků 1 až 17 jako účinnou složku.**

20. Farmaceutický prostředek, **vyznačující se tím, že obsahuje fenylalaninový derivát nebo farmaceuticky přijatelnou sůl tohoto derivátu podle některého z nároků 1 až 17 jako účinnou složku.**

21. Terapeutické činidlo nebo preventivní činidlo pro revmatoidní artritidu, zánětová střevní onemocnění, systemický lupus erythematosus, roztroušenou sklerózu, Sjögrenův syndrom, astma, psoriázu, alergii, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, arteriální sklerózu, restenózu, proliferaci nádoru, metastázi nádoru a odmítnutí trasplantátu, **vyznačující se tím, že obsahuje fenylalaninový derivát nebo farmaceuticky přijatelnou sůl tohoto derivátu podle některého z nároků 1 až 17 jako účinnou složku.**

Zastupuje:

Dr. Miloš Všetečka