

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLICA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

- (22) Přihlášeno: **09.06.2000**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.06.1999 12.02.2000**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/19928424 2000/10006297**
(33) Země priority: **DE DE**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.03.2002**
(Věstník č. 3/2002)
(86) PCT číslo: **PCT/EP00/05340**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/00610**

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 4526

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 401/04 A 61 P 9/10
C 07 D 401/14 A 61 P 19/02
C 07 D 409/14 A 61 P 25/28
C 07 D 413/14
C 07 D 471/04
A 61 K 31/4439
A 61 P 29/00
A 61 P 11/06

(71) Přihlašovatel:
AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH,
Frankfurt, DE;

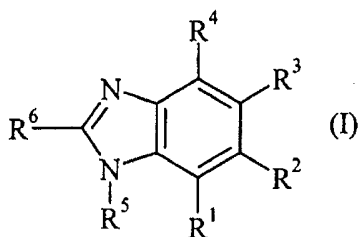
(72) Původce:
Ritzeler Olaf, Frankfurt am Main, DE;
Stilz Hans Ulrich, Frankfurt, DE;
Neises Bernhard, Offenburg, DE;
Bock William Jerome Jr., Tucson, AZ, US;
Walser Armin, Tucson, AZ, US;
Flynn Gary A., Tucson, AZ, US;

(74) Zástupce:
Kubát Jan Ing., Přístavní 24, Praha 7, 17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Substituované benzimidazoly

(57) Anotace:

Řešení popisuje sloučeniny vzorce I, které jsou vhodné pro výrobu léčiv, která se používají pro profylaxi a léčení nemocí, na jejichž průběh má vliv zvýšená aktivita NF_κB, což je heterodimerní transkripční faktor aktivující proinflamatorické geny.



Substituované benzimidazoly

Oblast techniky

Vynález se týká nových substituovaných benzimidazolů, způsobů jejich výroby a využití těchto sloučenin jako léčiv.

Dosavadní stav techniky

V přihlášce WO 94/12478 byly mimo jiné popsány benzimidazolové deriváty, které inhibují agregaci krevních destiček. NF κ B je heterodimerní transkripční faktor, který může aktivovat geny, které mimo jiné kódují proinflamatorní cytokiny jako jsou IL-1, IL-2, TNF α nebo IL-6. NF κ B se nachází v buněčném cytosolu, kde je komplexován s jeho přírodně se vyskytujícím inhibitorem I κ B. stimulace buněk, například pomocí cytokinů, vede k fosforylaci a konečné proteolytické výstavbě I κ B. Tento proteolytický rozklad vede k aktivaci NF κ B, který nakonec migruje do buněčného jádra a tam mnohonásobně aktivuje proinflamatorické geny.

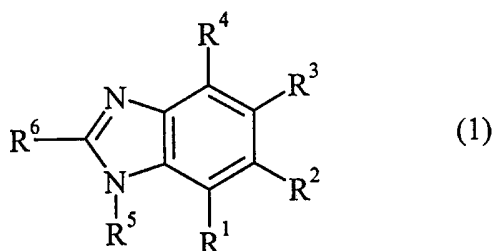
Při onemocněních jako jsou revmatická artritida (při zánětech), osteoartritida, astma, srdeční infarkt, Alzheimerova nemoc nebo arteoskleróza je NF κ B aktivován více než za normálního stavu. NF κ B je také využíván při rakovinové terapii, kde se nasazuje pro zesílení léčebných účinků cytostatik. Bylo prokázáno, že léčiva jako jsou glukokortikoidy, salicylát nebo soli zlata, které se nasazují při revmatické terapii, zasahují inhibičně v různých etapách do NF κ B aktivovaných signálových cest nebo interferují přímo při transkripci genů.

Prvním krokem jmenované signálové kaskády je rozklad I_κB. Tato fosforylace je regulována pomocí specifické I_κB kinázy. Až dosud nejsou známy žádné inhibitory, které by specificky inhibovaly I_κB-kinázu.

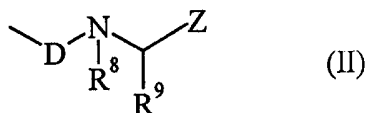
Během snahy o přípravu aktivních sloučenin pro léčení revmatické artritidy (při zánětech), osteoartritidy, astmatu, srdečního infarktu, Alzheimerovy nemoci, rakovinového onemocnění (zesilování cytotoxické terapie) nebo artherosklerozy bylo nalezeno, že benzimidazoly podle tohoto vynálezu silně a specificky inhibují I_κB kinázu.

Podstata vynálezu

Vynález tedy popisuje sloučeniny vzorce I



a/nebo stereoizomerní formy sloučenin vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelné soli sloučenin I, kde substituenty R¹, R², R³ a R⁴ označují zbytek vzorce II,



kde D znamená -C(O)-, -S(O)- nebo -S(O)₂-,

R⁸ označuje vodíkový atom nebo alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy,

R⁹ označuje

1. charakteristický zbytek aminokyseliny,
2. substituovaný nebo nesubstituovaný aryl,

3. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, který může být substituovaný nebo nesubstituovaný,

4. 5-ti až 14-ti členný heterocyklus, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný,

5. (C₁-C₆)alkyl, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený nebo je substituován jedním, dvěma nebo třemi navzájem nezávislými substituenty

5.1 aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný

5.2 heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, který může být substituovaný nebo nesubstituovaný,

5.3 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, který může být nesubstituovaný nebo substituovaný,

5.4 -O-R¹¹,

5.5 =O,

5.6 halogen,

5.7 -CN,

5.8 -CF₃,

5.9 -S(O)_x-R¹¹, kde x je celé číslo 0, 1 nebo 2,

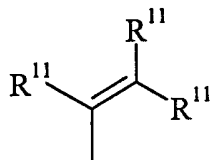
5.10 -C(O)-O-R¹¹,

5.11 -C(O)-N(R¹¹)₂,

5.12 -N(R¹¹)₂,

5.13 (C₃-C₆)-cykloalkyl,

5.14 zbytek vzorce



5.15. zbytek vzorce $\text{---}\equiv\text{---R}^{11}$

kde

R¹¹ označuje

a) vodíkový atom,

b) (C_1-C_6) alkyl, kde alkyl může být nesubstituovaný nebo substituovaný,

1. aryl, kde aryl je substituovaný nebo nesubstituovaný,

2. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem,

3. heterocyklus s 5-ti až 12-ti členným kruhem,

4. halogen,

5. $-N-(C_1-C_6)_n$ -alkyl, kde n je celé číslo 1 nebo 2 a alkyl je nesubstituovaný nebo je substituovaný jedním, dvěma nebo třemi navzájem nezávislými substituenty halogen nebo $-COOH$,

6. $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl nebo

7. $-COOH$,

c) aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

d) 5-ti až 12-ti členný heterocyklus a pro případy $(R^{11})_2$ má R^{11} nezávisle význam a) až e)

Z je 1. aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

2. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, kde heteroaryl může být substituovaný nebo nesubstituovaný,

3. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus může být nesubstituovaný nebo substituovaný,

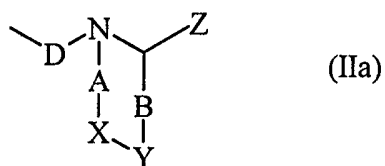
4. $-(C_1-C_6)$ -alkyl, kde alkyl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

5. $-C(O)-R^{10}$, kde R^{10} označuje

1. $-O-R^{11}$ nebo

2. $-N(R^{11})_2$ nebo

R^8 a R^9 tvoří společně s dusíkovým nebo uhlíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, heterocyklický kruh vzorce IIa,



kde D, Z a R¹⁰ jsou definovány stejně jako ve vzorci II,

A označuje dusíkový atom nebo zbytek -CH₂-,

B označuje kyslíkový, sírový, dusíkový atom nebo zbytek -CH₂-,

X označuje kyslíkový, sírový, dusíkový atom nebo zbytek -CH₂-,

Y chybí nebo označuje kyslíkový, sírový, dusíkový atom nebo zbytek -CH₂-, nebo

X a Y společně tvoří fenyl, 1,2-diazin, 1,3-diazin nebo 1,4-diazinový zbytek,

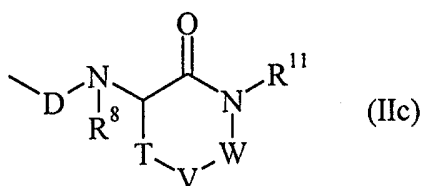
kde kruhový systém tvořený N, A, X, Y, B a uhlíkovým atomem neobsahuje více než jeden kyslíkový atom, X nepředstavuje kyslíkový, sírový nebo dusíkový atom, když A je dusík, neobsahuje více než jeden atom síry, 1, 2, 3 nebo 4 atomy dusíku a kde se zároveň nevyskytuje atom kyslíku a síry,

kde kruhový systém tvořený N, A, X, Y, B a uhlíkovým atomem je nesubstituovaný nebo je substituovaný jedním, dvěma nebo třemi navzájem nezávislými substituenty (C₁-C₈)-alkyl, kde alkyl je nesubstituovaný nebo je jednou či dvakrát substituovaný následujícími substituenty

- 1.1. -OH,
- 1.2. (C₁-C₈)-alkoxy,
- 1.3. halogen,
- 1.4. -NO₂,
- 1.5. -NH₂,
- 1.6. -CF₃,
- 1.6. -OH,
- 1.7. methylenedioxy,

- 1.8. $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,
- 1.9. $-\text{CH}(\text{O})$,
- 1.10. $-\text{CN}$,
- 1.11. $-\text{COOH}$,
- 1.12. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- 1.13. (C_1-C_4) -alkoxykarbonyl,
- 1.14. fenyl,
- 1.15. fenoxy,
- 1.16. benzyl,
- 1.17. benzyloxy nebo
- 1.18. tetrazolyl nebo

R₉ a Z tvoří společně s uhlíkovým atomem, k němuž jsou připojeny, heterocyklický kruh vzorce IIc



kde D, R⁸ a R¹¹ jsou definovány stejně jako ve vzorci II,

T označuje atom kyslíku, atom síry, dusíkový atom nebo zbytek $-\text{CH}_2-$,

W označuje atom kyslíku, atom síry, dusíkový atom nebo zbytek $-\text{CH}_2-$,

V chybí nebo označuje atom kyslíku, atom síry, dusíkový atom nebo zbytek $-\text{CH}_2-$,

T a V nebo V a W společně tvoří fenyl, 1,2-diazin, 1,3-diazin nebo 1,4-diazinový zbytek,

kde kruhový systém, tvořený N, T, V, W a dvěma uhlíkovými atomy, neobsahuje více než jeden kyslíkový atom, neobsahuje více než jeden atom síry a 1, 2, 3 nebo 4 dusíkové atomy, kde zároveň neobsahuje atom kyslíku a síry a kde kruhový systém, tvořený N, T, V, W a dvěma uhlíkovými atomy, je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním, dvěma nebo třemi

navzájem nezávislými substituenty, které jsou definovány stejně jako výše uvedené substituenty 1.1 až 1.18, a kde ostatní substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě

1. vodíkový atom
2. halogen
3. alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy
4. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, kde heteroaryl může být substituovaný nebo nesubstituovaný,
5. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus může být nesubstituovaný nebo substituovaný,
6. (C_1-C_6) -alkyl,
7. $-CN$,
8. $-O-(C_0-C_4)$ -alkyl-aryl,
9. $-O-(C_1-C_4)$ -alkyl,
10. $-OR^{11}$,
11. $-N(R^{11})_2$,
12. $-S(O)_x-R^{11}$, kde x je celé číslo 0, 1 nebo 2,
13. $-NO_2$ nebo
14. $-CF_3$,

R^5 označuje

1. vodíkový atom,
2. $-OH$ nebo
3. $=O$, a

R^6 označuje

1. aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
2. fenyl, substituovaný jedním nebo dvěma substituenty
 - 2.1 $-CN$,
 - 2.2 $-NO_2$,
 - 2.3 $-O-(C_1-C_4)$ -alkyl,
 - 2.4 $-N(R_{11})_2$,

2.5 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$,

2.6 $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^{11}$, kde x je celé číslo 0, 1 nebo 2,

2.7 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$ nebo

2.8 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}-\text{NH}_2$,

4. heterocyklus s 5-ti až 12-ti členným kruhem, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty.

Obzvláště výhodné jsou sloučeniny vzorce I, kde substituenty R_1 , R_2 , R_3 a R_4 jsou stejné jako ve sloučenině vzorce II, kde

R^8 je vodíkový atom,

R^9 je 1. charakteristický zbytek aminokyseliny, nebo

2. $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený

a nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny obsahující pyrol jedenkrát nebo dvakrát substituovaný alkylem majícím 1 až 4 uhlíkové atomy, pyrazol, fenyl, imidazol, triazol, thiofen, thiazol, oxazol, isoxazol, pyridin, pyrimidin, indol, benzothiofen, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, azetidín, pyrrolin, pyrrolidin, piperidin, isothiazol, diazepin, thiomorfolin, -CN, morfolin, azepin, pyrazin, 1,3,4-oxadiazol, $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{-fenyl}$, kde R^{13} je stejný jako v níže uvedené definici, $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{-cykloalkyl}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NH}(\text{R}^{11})$, kde R^{11} je stejný jako ve výše uvedené definici, $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^{12}$, kde x je celé číslo 0, 1 nebo 2 a R^{12} je naftyl, pyrimidinyl, morfolinyl nebo fenyl, které jsou nesubstituované nebo substituované $-\text{OH}$, alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy, $-\text{CF}_3$, halogen, $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}$, $-\text{COOH}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}$, NH_2 nebo $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}$, nebo $\text{C}(\text{O})-\text{R}^{12}$, kde R^{12} je definován výše,

Z označuje $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{10}$, tetrazol, $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{-alkyl}$, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený a nesubstituovaný nebo substituovaný

jedním nebo dvěma substituenty fenyl nebo -OH, nebo 1,3,4-oxadiazol, kde 1,3,4-oxadiazol je nesubstituovaný nebo substituovaný substituentem vybraným ze skupiny obsahující -NH₂, -NH(C₁-C₄)-alkyl, -N-[(C₁-C₄)-alkyl]₂, -NH-C(O)-(C₁-C₄)-alkyl, -NHC(O)-NH-(C₁-C₄)-alkyl, -NH-C(O)-NH-(C₃-C₇)-cykloalkyl, -NH-C(O)-NH-aryl, -NH-C(O)-NH-fenyl, -NH-SO₂-aryl, -NH-SO₂-(C₁-C₄)-alkyl, -OH nebo -(C₁-C₄)-alkyl, R¹⁰ označuje -O-R¹¹, fenyl, pyrimidin, -OH, morfolinyl, -N(R¹¹)₂ nebo -NH₂,

R¹¹ označuje

1. -alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy,
2. R¹³ nebo
3. -N(R¹³)₂, kde R¹³ je nezávisle na jiných
 - a) vodíkový atom,
 - b) -(C₁-C₆)-alkyl,
 - c) -(C₁-C₄)-alkyl-O-(C₁-C₄)-alkyl,
 - d) -(C₁-C₆)-alkyl-N(R¹³)₂,
 - e) halogen nebo
 - f) -(C₀-C₄)-alkyl, jednou nebo dvakrát substituovaný substituentem aryl, imidazolyl, morfolinyl nebo fenyl, nebo

R⁸ a R⁹ tvoří společně s atomem dusíku a uhlíkovým atomem, ke kterým jsou vázány, kruh vzorce IIa, vybraný ze skupiny obsahující pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, pyridin, piperidin, piperylen, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, pyrazol, imidazol, pyrazolin, imidazolin, pyrazolidin, imidazolidin, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolidin, isoxazolidin, morfolin, isothiazol, thiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, oxadiazolon, isoxazon, triazon, oxadiazolidindion, triazol, který je substituovaný F, CN, CF₃ nebo COO-(C₁-C₄)-alkylem, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-oxadiazol, isothiazolidin,

thiomorpholin, indazol, thiadiazol, benzimidazol, chinolin, triazol, ftalazin, chinazolin, chinoxalin, purin, pteridin, indol, tetrahydrochinolin, tetrahydroisochinolin a isochinolin, nebo

R^9 a Z tvoří dohromady s uhlíkovými atomy, k nimž jsou připojeny, kruh obecného vzorce IIc, vybraný ze skupiny obsahující pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, pyridin, piperidin, piperilen, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, pyrazol, imidazol, pyrazolin, imidazolin, pyrazolidin, imidazolidin, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolidin, isoxazolidin, morfolin, isothiazol, thiazol, isothiazolidin, thiomorpholin, indazol, thiadiazol, benzimidazol, chinolin, triazol, ftalazin, chinazolin, chinoxalin, purin, pteridin, indol, tetrahydrochinolin, tetrahydroisochinolin, isochinolin, tetrazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, oxadiazolon, isoxazolon, triazolon, oxadiazolidindion, triazol, které mohou být substituovány s F, CN, CF_3 nebo $COO-(C_1-C_4)$ -alkyl substituenty, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 1,3,4-oxadiazol a 5-oxo-1,2,4-thiadiazol a

kde ostatní substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě

1. vodíkový atom,
2. halogen,
3. alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy,
4. -CN,
5. -NO₂,
6. -O-(C₀-C₄)-alkyl-aryl,
7. -O-(C₁-C₄)-alkyl,
8. -N-(C₀-C₄)-alkyl-aryl,
9. -N-(C₁-C₄)-alkyl, nebo
10. CF₃,

R^5 označuje 1. vodíkový atom,

2. -OH nebo

3. =O a

R⁶ označuje

1. fenyl, jedenkrát nebo dvakrát substituovaný pomocí

1.1 -CN,

1.2 -NO₂,

1.3 -O-(C₁-C₄)-alkyl,

1.4 -NH₂ nebo

1.5 -O-(C₁-C₄)-alkyl-NH₂ nebo

2. 5-ti až 14-ti členný heteroaryl, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním až třemi substituenty -N-R¹⁴, kde R¹⁴ je -(C₁-C₆)-alkyl, -(C₃-C₆)-cykloalkyl nebo fenyl, halogen, -OH nebo alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy, nebo

3. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, nesubstituovaný nebo substituovaný jedním až třemi substituenty -N-R¹⁴, kde R¹⁴ je -(C₁-C₆)-alkyl, -(C₃-C₆)-cykloalkyl nebo fenyl, halogen, -OH nebo alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy.

Pod pojmem „halogen“ rozumíme fluor, chlor, brom nebo jod. Pod pojmem „-(C₁-C₆)-alkyl“ je třeba rozumět uhlovodíkový zbytek, jehož uhlovodíkový řetězec je rovný nebo rozvětvený a obsahuje 1 až 6 uhlíkových atomů. Pod pojmem „C₀-alkyl“ se rozumí kovalentní vazba. Cyklické alkylové zbytky jsou například 3 až 6-ti členné monocykly jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl nebo cyklohexyl.

Pod pojmem „R⁸ a R⁹ tvoří společně s dusíkovým a uhlíkovým atomem, k němuž jsou připojeny, heterocyklický kruh obecného vzorce IIa“ rozumíme zbytek jakým je např. pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, imidazol, pyrazol, oxazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, triazolon, oxadiazolon, isoxazonon, 1,3,4-oxadiazol, oxadiazolidindion, triazol, které jsou

substituovány s F, CN, CF₃ nebo COO-(C₁-C₄)-alkyl substituenty, 3-hydroxypyrrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, isoxazol, indol, isoxazolin, isoxazolidin, morfolin, thiazol, isothiazol, isothiazolin, purin, isothiazolidin, thiomorfolin, pyridin, piperidin, pyrazin, piperazin, pyrimidin, pyridazin, isoindol, indazol, benzimidazol, ftalazin, chinolin, isochinolin, chinoxalin, chinazolin, cinnolin, pteridin, imidazolidin, karbolin a benzanelované deriváty těchto heterocyklů.

Pod pojmem aryl rozumíme aromatické uhlovodíkové zbytky se 6-ti až 14-ti členným kruhem. (C₆-C₁₄)-Arylové zbytky jsou například fenyl, naftyl, například 1-naftyl, 2-naftyl, bifenylyl, například 2-bifenylyl, 3-bifenylyl a 4-bifenylyl, anthryl nebo fluorenyl. Bifenylové, naftylové a obzvláště fenylové zbytky jsou preferované arylové zbytky. Arylové zbytky, obzvláště fenylové zbytky, mohou být jedenkrát nebo vícekrát substituované, s výhodou jednou, dvakrát nebo třikrát stejnými nebo různými substituenty, s výhodou substituenty jako jsou (C₁-C₈)-alkyl, obzvláště alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy, (C₁-C₈)-alkoxy, obzvláště (C₁-C₄)-alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluormethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl jako třeba hydroxymethyl nebo 1-hydroxyethyl nebo 2-hydroxyethyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, kyano, hydroxykarbonyl, aminokarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxykarbonyl, fenyl, fenoxo, benzyl, benzyloxy, tetrazolyl. Odpovídajícím způsobem totéž platí pro zbytky jako jsou alkylaryl nebo arylkarbonyl. Arylalkylové zbytky jsou obzvláště benzyl jako třeba 1- a 2-naftylmethyl, 2-, 3- a 4-bifenylylmethyl a 9-fluorenylmethyl. Substituované arylalkylové zbytky jsou například substituovány s jedním nebo více (C₁-C₈)-alkylovými zbytky, obzvláště (C₁-C₄)-

alkylovými zbytky, benzylové nebo naftylmethylové zbytky, například 2-, 3- a 4-methylbenzyl, 4-isobutylbenzyl, 4-terc.butylbenzyl, 4-oktylbenzyl, 3,5-dimethylbenzyl, pentamethylbenzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- a 8-methyl-1-naftylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- a 8-methyl-2-naftylmethyl, v arylové části substituované jedním nebo více (C₁-C₈)-alkoxyzbytky, obzvláště (C₁-C₄)-alkoxyzbytky, v arylové části substituované benzylové zbytky a naftylmethylové zbytky, například 4-methoxybenzyl, 4-neopentyloxybenzyl, 3,5-dimethoxybenzyl, 3,4-methylen-dioxybenzyl, 2,3,4-trimethoxybenzyl, nitrobenzylový zbytek, například 2-, 3- a 4-nitrobenzyl, halobenzylový zbytek, např. 2-, 3- a 4-chlor- a 2-, 3- a 4-fluorbenzyl, 3,4-dichlorbenzyl, pentafluorbenzyl, trifluormethylbenzylový zbytek, např. 3- a 4-trifluormethylbenzyl nebo 3,5-bis(trifluormethyl)benzyl.

U monosubstituovaných fenylových zbytků se mohou substituenty nacházet v poloze 2-, 3- nebo 4-. Dvojnásobně substituované fenylly mohou být substituovány v polohách 2,3, 2,4, 2,5, 2,6, 3,4 nebo 3,5. U trojnásobně substituovaných fenylových zbytků mohou být substituenty v polohách 2,3,4, 2,3,5, 2,4,5, 2,4,6, 2,3,6 nebo 3,4,5.

Vysvětlení arylových zbytků platí odpovídajícím způsobem pro dvojvazné arylové zbytky, jako jsou např. 1,4-fenylen nebo 1,3-fenylen.

Fenylen-(C₁-C₆)-alkyl je s výhodou fenylenmethyl (-C₆H₄-CH₂-) a fenylenethyl, (C₁-C₆)-alkylenfenyl je s výhodou methylenfenyl (-CH₂-C₆H₄-). Fenylen-(C₂-C₆)-alkenyl je s výhodou fenylenethenyl a fenylenpropenyl.

Termín „5-ti až 14-ti členný heteroaryl“ označuje monocyklický nebo polycyklický aromatický systém s 5-ti až 14-ti členy, obsahující 1, 2, 3, 4 nebo 5 heteroatomů jako členy kruhu. Příklady heteroatomů jsou N, O a S. Pokud obsahuje více heteroatomů, mohou být stejné nebo rozdílné. Heteroarylové zbytky mohou být jednou nebo vícenásobně, s výhodou jednou, dvojnásobně nebo trojnásobně substituovány se stejnými nebo rozdílnými zbytky vybranými ze skupiny obsahující (C₁-C₈)-alkyl, obzvláště alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy, (C₁-C₈)-alkoxy, obzvláště (C₁-C₄)-alkoxy, halogen, nitro, -N(R¹¹)₂, trifluormethyl, hydroxy, hydroxy-(C₁-C₄)-alkyl jako jsou hydroxymethyl nebo 1-hydroxyethyl nebo 2-hydroxyethyl, methylenedioxy, formyl, acetyl, kyano, hydroxykarbonyl, aminokarbonyl, (C₁-C₄)-alkoxykarbonyl, fenyl, fenoxo, benzyl, benzyloxy, tetrazolyl. Obzvláště preferovány jsou 5-ti až 14-ti členné heteroaryly jako monocyklické nebo bicyklické aromatické zbytky, mající 1, 2, 3 nebo 4, s výhodou 1, 2 nebo 3, stejné nebo rozdílné heteroatomy ze skupiny obsahující N, O a S a které jsou substituovány 1, 2, 3 nebo 4, s výhodou 1 až 3, stejnými nebo rozdílnými substituenty ze skupiny obsahující (C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-alkoxy, fluor, chlor, nitro, -N(R¹¹)₂, trifluormethyl, hydroxy, hydroxyalkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy, (C₁-C₄)-alkoxykarbonyl, fenyl, fenoxo, benzyloxy a benzyl. Obzvláště výhodné jsou heteroaryly mající monocyklický nebo bicyklický zbytek s 5 až 30 členy kruhu, obzvláště výhodné jsou 5-ti nebo 6-ti členné monocyklické aromatické zbytky, mající 1, 2 nebo 3, s výhodou 1 nebo 2, stejné nebo rozdílné heteroatomy ze skupiny obsahující N, O a S a které jsou substituovány s 1 nebo 2 stejnými nebo rozdílnými substituenty ze skupiny obsahující alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy, halogen,

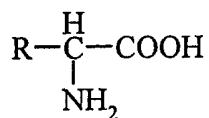
hydroxy, $-N(R^{11})_2$, (C_1-C_4) -alkoxy, fenyl, fenoxy, benzyloxy a benzyl.

Termín „5-ti až 12-ti členný heterocyklus“ označuje monocyklický nebo bicyklický 5-ti až 12-ti členný heterocyklický kruh, který je částečně nasycený nebo zcela nasycený. Příklady heteroatomů jsou N, O a S. Heterocyklus je nesubstituován nebo je substituován na jednom nebo více uhlíkových atomech nebo na jednom nebo více heteroatomů stejnými nebo rozdílnými substituenty. Tyto substituenty byly definovány výše u definice heteroarylových zbytků. S výhodou je heterocyklický kruh jednou nebo vícekrát, např. jednou, dvakrát, třikrát nebo čtyřikrát substituován na uhlíkových atomech pomocí stejných nebo rozdílných substituentů ze skupiny obsahující (C_1-C_8) -alkyl, například alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy, (C_1-C_8) -alkoxy, například (C_1-C_4) -alkoxy jako např. methoxy, fenyl- (C_1-C_4) -alkoxy, například benzyloxy, hydroxy, oxo, halogen, nitro, amino nebo trifluormethyl a/nebo je substituován na dusíkovém atomu heterocyklického kruhu alkylem majícím 1 až 4 uhlíkové atomy, např. alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy jako je methyl nebo ethyl, případně substituovaným fenylem nebo fenyl- (C_1-C_4) -alkylem, např. benzyl. Heterocykly obsahující dusíkové atomy mohou být také ve formě N-oxidů nebo kvartérních solí.

Příklady 5-ti až 14-ti členných heteroarylů nebo 5-ti až 12-ti členných heterocyklů jsou pyrrol, furan, thiofen, imidazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, tetrazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, triazolon, oxadiazolon, isoxazolon, oxadiazolidindion, triazol, které jsou substituovány s F, CN, CF_3 nebo $COO-(C_1-C_4)$ -alkyl, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, indol, isoindol, indazol,

ftalazin, chinolin, isochinolin, chinoxalin, chinazolin, cinnolin, -karbolin a benzo-anelované, cyklopenta-, cyklohexa- nebo cyklohepta-anelované deriváty těchto heterocyklů. Obzvláště výhodné jsou zbytky jako 2- nebo 3-pyrrolyl, fenylpyrrolyl jako 4- nebo 5-fenyl-2-pyrrolyl, 2-furyl, 2-thienyl, 4-imidazolyl, methyl-imidazolyl, například 1-methyl-2-, -4- nebo -5-imidazolyl, 1,3-thiazol-2-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl-N-oxid, 2-pyrazinyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2-, 3- nebo 5-indolyl, substituovaný 2-indolyl, například 1-methyl-, 5-methyl-, 5-methoxy-, 5-benzyloxy-, 5-chlor- nebo 4,5-dimethyl-2-indolyl, 1-benzyl-2- nebo -3-indolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-2-indolyl, cyklohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-chinolyl, 1-, 3- nebo 4-isochinolyl, 1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-chinoxaliny, 2-benzofuranyl, 2-benzothienyl, 2-benzoxazolyl nebo benzothiazolyl nebo dihydropyridinyl, pyrrolidinyl, například 2- nebo 3-(N-methylpyrrolidinyl), piperazinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, tetrahydrothienyl nebo benzodioxolanyl.

Obecný strukturní vzorec α -aminokyseliny je:



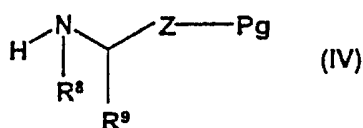
Aminokyseliny se odlišují navzájem substituenty R, který je v rámci této přihlášky označován jako „charakteristický zbytek“ aminokyseliny. V případě, že R⁹ označuje charakteristický zbytek aminokyseliny, označuje s výhodou charakteristický zbytek následujících přírodně se vyskytujících α -aminokyselin: glycin, alanin, valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, tyrosin, tryptofan, serin, threonin, cystein, methionin, asparagin, glutamin, lysin,

histidin, arginin, glutamová kyselina a asparagová kyselina. Obzvláště výhodné jsou histidin, tryptofan, serin, threonin, cystein, methionin, asparagin, glutamin, lysin, arginin, glutamová kyselina a asparagová kyselina. Dále mohou R^9 označovat charakteristické zbytky aminokyselin, které nepatří mezi přírodní aminokyseliny jako třeba 2-aminoadipová kyselina, 2-aminomáselná kyselina, 2-aminoisobutanová kyselina, 2,3-diaminopropionová kyselina, 2,4-diaminomáselná kyselina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-karboxylová kyselina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová kyselina, 2-aminopimelinová kyselina, fenylglycin, 3-(2-thienyl)-alanin, 3-(3-thienyl)-alanin, sarkosin, 2-(2-thienyl)-glycin, 2-aminoheptanová kyselina, pipekolinová kyselina, hydroxylysin, N-methylisoleucin, 6-N-methyllysin, N-methylvalin, norvalin, norleucin, ornithin, allo-isoleucin, 4-hydroxyprolin, allo-hydroxylysin, allo-threonin, 3-hydroxyprolin, 3-(2-naftyl)-alanin, 3-(1-naftyl)alanin, homofenylalanin, homocystein, 2-amino-3-fenylaminoethylpropionová kyselina, homocysteinová kyselina, homotryptofan, cysteinová kyselina, 3-(2-pyridyl)alanin, 3-(3-pyridyl)alanin, 3-(4-pyridyl)alanin, fosfinothricin, 4-fluorfenylalanin, 3-fluorfenylalanin, 4-fluorfenylalanin, 3-fluorfenylalanin, 2-fluorfenylalanin, 4-chlorfenylalanin, 4-nitrofenylalanin, 4-aminofenylalanin, cyklohexylalanin, citrullin, 5-fluortryptofan, 5-methoxytryptofan, 2-amino-3-fenylaminopropionová kyselina, methionin-sulfon, methionin-sulfoxid nebo $-NH-NR^{11}-CON(R^{11})_2$, které mohou být také případně substituované. U přírodních nebo nepřírodních aminokyselin mohou být funkční skupiny jako je amino, hydroxy, karboxy, merkapto, guanidyl, imidazolyl nebo indolyl také případně ochráněny.

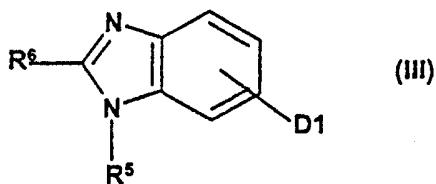
Jako vhodné chránicí skupiny jsou především takové, které se používají jako chránicí skupiny v peptidové chemii, například chránicí skupiny typu urethan, benzyloxykarbonyl (Z), t-butoxykarbonyl (Boc), 9-fluorenyloxykarbonyl (Fmoc), allyloxykarbonyl (Aloc), nebo typ amidu kyseliny, obzvláště formyl, acetyl nebo trifluoracetyl stejně jako alkylový typ, např. benzyl. V případě imidazolových zbytků je R⁹ např. sulfonový derivát vzorce IV tvořící sulfonamid jako chránicí skupina imidazolového dusíku, který může být opět odštěpen v přítomnosti báží jako je třeba hydroxid sodný. Výchozí sloučeniny pro chemické přeměny jsou známy nebo je lze snadno připravit pomocí publikovaných postupů.

Vynález se dále týká způsobu výroby sloučenin obecného vzorce I a/nebo stereoizomerní formy sloučeniny obecného vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelných solí sloučeniny obecného vzorce I, vyznačující se tím, že

a) sloučenina obecného vzorce IV,



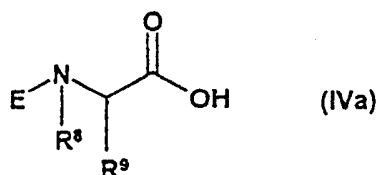
kde Pg je vhodná chránicí skupina (např. methylester), amidová skupina nebo hydroxyskupina a Z, R⁸ a R⁹ jsou definovány stejně jako u sloučeniny obecného vzorce II se nechá reagovat s chloridem kyseliny nebo aktivovaným esterem sloučeniny obecného vzorce III



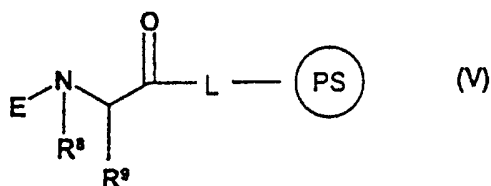
kde D1 označuje COOH nebo sulfonylhalogenovou skupinu a R⁵ a R⁶ jsou definovány stejně jako ve sloučenině vzorce I,

v přítomnosti báze nebo případně v roztoku bezvodého rozpouštědla a po odštěpení chránicí skupiny se převede na sloučeninu I, nebo

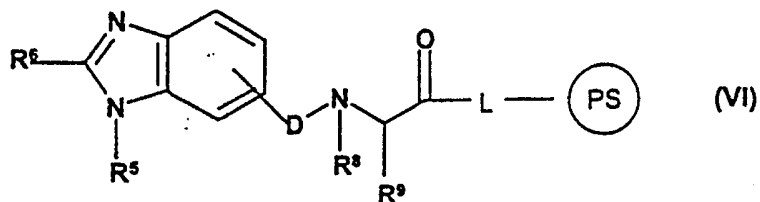
b) sloučenina obecného vzorce IVa



kde R₈ a R₉ jsou definovány stejně jako ve vzorci II a E označuje N-aminochránicí skupinu, se připojí přes její karboxylovou skupinu a spacer L na polymerní pryskyřici obecného vzorce PS, čímž vznikne sloučenina obecného vzorce V,

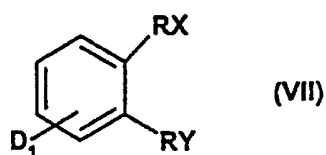


která se po selektivním odštěpení chránicí skupiny E nechá reagovat se sloučeninou vzorce III, kde R⁵ a R⁶ jsou definovány stejně jako ve vzorci I, v přítomnosti báze nebo popřípadě v bezvodých rozpouštědlech za vzniku sloučeniny vzorce VI,

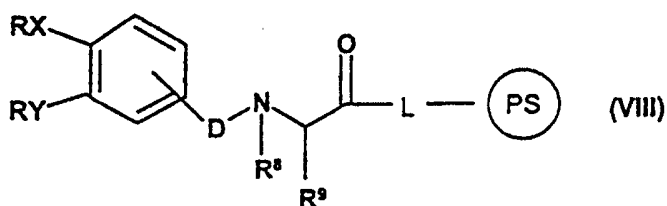


a sloučenina vzorce VI se po odštěpení od nosiče převede na sloučeninu vzorce I, nebo

c) se sloučenina vzorce V po selektivním odštěpení chránicí skupiny E nechá reagovat se sloučeninou vzorce VII,



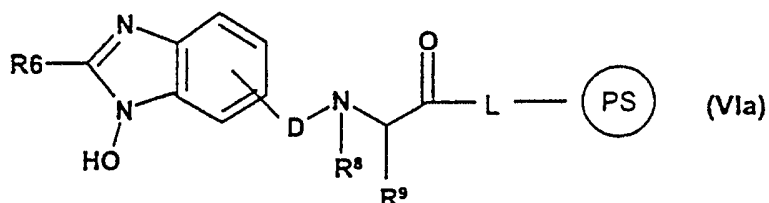
kde D₁ je -COOH nebo sulfonylhalogenová skupina a RX je halogen a RY je zbytek -NO₂ nebo -NHE a E je chránicí skupina, za vzniku sloučeniny vzorce VIII



a na závěr se sloučenina vzorce VIII nechá reagovat se sloučeninou vzorce IX



kde R⁶ je stejné jako v definici sloučeniny vzorce I, za vzniku meziprojektu obecného vzorce VIa,



a poté se meziprojekt vzorce VIa buď převede po odštěpení od nosiče na sloučeninu vzorce I nebo se např. působením tributylfosfínu redukuje na sloučeninu VI a po odštěpení od nosiče se převede na sloučeninu vzorce I, nebo
d) se sloučenina vzorce I převede na fyziologicky přijatelnou sůl.

Podle varianty provedení a) se kyselá funkce sloučeniny vzorce IVa opatří chránicí skupinou Pg, přičemž tato selektivní derivatizace karboxylových kyselin se provádí pomocí metod popsaných v Houben-Weyl „Methoden der Org.

Chemie", díl 15/1. Podle varianty způsobu výroby b) se aminofunkce výchozích sloučenin vzorce IVa opatří chránicí skupinou E, přičemž tyto selektivní derivatizace aminoskupiny se provádí podle metod popsanych v Houben-Weyl „Methoden der Org. Chemie“, díl 15/1.

Jako vhodné chránicí skupiny Pg jsou zejména použitelné chránicí skupiny karboxylové funkce, např. chránicí skupiny alkylesterového typu, jako třeba methyl-, ethyl-, terc.butyl-, isopropyl-, benzyl-, fluorenylmethyl-, allyl-, arylesterového typu, jako třeba fenyl-, amidového typu jako třeba amid- nebo benzhydrylamin. Jako vhodné chránicí skupiny E se používají především N-chránicí skupiny používané v peptidové chemii, například chránicí skupiny urethanového typu, jako třeba benzyloxykarbonyl (Z), terc.butoxykarbonyl (Boc), 9-fluorenylmethoxykarbonyl (Fmoc) a allyloxykarbonyl (Aloc) nebo typu amidu kyselin, obzvláště formyl, acetyl nebo trifluoracetyl nebo alkylového typu jako třeba benzyl.

Jako obzvláště vhodná se také osvědčila (trimethylsilyl)ethoxykarbonylová (Teoc) skupina (P. Kocienski, Protecting Groups, Thieme Verlag 1994).

Jako výchozí sloučeniny k přípravě benzimidazolových derivátů vzorce III slouží především 2,3- a 3,4-diaminobenzoová kyselina a aryl- nebo heteroarylaldehyd, které se spolu nechají reagovat v přítomnosti nitrobenzenu jako rozpouštědla při teplotě 145 °C. Dále byly jmenované kyseliny nechány reagovat s methyl- nebo ethylimidátem, získaným Pinnerovou reakcí z odpovídajících arylnitrilů nebo heteroarylnitrilů.

Ke kondenzaci sloučenin vzorce IV se sloučeninami vzorce III se s výhodou používají dobře známé kaplovací metody z oboru

peptidové chemie (viz. např. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, díl 15/1 a 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Jako kondenzační činidlo nebo kaplovací činidlo přicházejí v úvahu sloučeniny jako jsou karbonyldiimidazol, karbodiimidy jako třeba dicyklohexylkarbodiimid nebo diisopropylkarbodiimid (DIC), O-((kyano(ethoxykarbonyl)-metylen)amino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-tetrafluoroborát (TOTU) nebo anhydrid propanfosfonové kyseliny (PPA).

Kondenzace mohou být provedeny za standardních podmínek. Při kondenzacích je nezbytné pravidlo, že přítomná nereagující aminoskupina musí být ochráněna reversibilní chránicí skupinou. Totéž platí o karboxylových skupinách, které se nezúčastňují na reakci, jež se převádí na alkylestery mající 1 až 6 uhlíkových atomů, benzylester nebo terc.butylester. Chránění aminoskupiny můžeme ušetřit, když použijeme sminoskupinu ve formě předstupně jako je nitroskupina nebo kyanoskupina a poté se po kondenzaci hydrogenací vytvoří aminoskupina. Po kondenzaci se existující chránicí skupiny odštěpí odpovídajícím způsobem. Například NO₂ skupiny (guanidinové chránicí skupiny u aminokyselin), benzyloxykarbonylové skupiny a benzylové skupiny v benzylesterech mohou být odhydrogenovány. Chránicí skupiny terc.butylového typu se odštěpují kysele, zatímco 9-fluorenylmethyloxykarbonylový zbytek může být odstraněn sekundárními aminy.

Polymerní nosič PS znázorněný ve vzorcích V a VI je příčně zesíťovaná polystyrenová pryskyřice se spojovacím řetězcem označeným jako L. Tento spojovací řetězec nese vhodnou funkční skupinu, například amin, pryskyřice je pak známa

například jako Rinkova-amidová pryskyřice, nebo nese hydroxyskupinu, což je Wangova pryskyřice nebo Kaiserova oximová pryskyřice. Alternativně mohou být použity další polymerní nosiče jako je sklo, bavlna nebo celulóza s různými spojovacími řetězci L.

Spojovací řetězec L je připojen kovalentně na polymerní nosič a dovoluje reversibilní, amidické nebo esterové spojení se sloučeninou vzorce IVa, které během dalších přeměn na vázané sloučenině vzorce IVa zůstává stabilní; avšak za silně kyselých reakčních podmínek, např. mícháním s kyselinou trifluoroctovou, se skupina nacházející se na spojovacím článku opět odštěpí.

Odštěpení požadované sloučeniny obecného vzorce I od spojovacího řetězce může být provedeno v různých stupních reakčního schématu.

Příklady provedení vynálezu

A. Obecný postup připojování chráněných aminokyselin vzorce IVa k pevnému nosiči postupem b):

Syntéza byla prováděna v reaktorech s reakčním objemem 15 ml. Každý reaktor byl naplněn s 0,179 g Rink-Amid-AM pryskyřice (Fmoc-Rink-Amid AM/Nova-Biochem; zatížení 0,56 mmol/g, to jest 0,1 mmol/reaktor). Kvůli odštěpení Fmoc-chránící skupiny od pryskyřice byl do každého reaktoru nadávkován 30% piperidin/DMF roztok a směs byla míchána 45 minut. Na závěr byla směs zfiltrována a pryskyřice byla promyta třikrát s dimethylformamidem (DMF).

Ke spojování chráněných aminokyselin na předem připravenou pryskyřici bylo přidáno 0,5 molární roztok odpovídající Fmoc-aminokyseliny (0,3 mmol v DMF), roztok HOBt (0,33 mmol v DMF) a roztok DIC (0,33 mmol v DMF) a směs byla míchána 16 h při teplotě 35 °C. Na závěr byla pryskyřice několikanásobně promyta s DMF.

K přezkoušení kaplingu byl odebrán jeden kužílek pryskyřice a byl podroben KAISER testu, ve všech případech byl test negativní.

Odštěpení Fmoc-chránící skupiny bylo provedeno podle výše uvedeného postupu pomocí 30% roztoku piperidin/DMF.

Pro kapling benzimidazolových karboxylových kyselin byl nadávkován 0,1 molární roztok odpovídající 4- nebo 5-substituované kyseliny (0,4 mmol v DMF), 0,5 molární roztok kaplovacího činidla TOTU (0,44 mmol v DMF) a 0,5 molární roztok DIPEA (0,6 mmol v DMF) a směs byla 16 hod míchána při teplotě 40 °C. Na závěr byla pryskyřice promyta několikanásobně pomocí DMF.

Kvůli kontrole reakce byl odebrán jeden kužílek pryskyřice a byl podroben KAISER testu.

K odštěpní požadované látky od pevného nosiče byla pryskyřice několikanásobně promyta dichlormethanem. Poté byl přidán štěpící roztok (50% dichlormethan a 50% směs z 95% TFA, 2% H₂O a 3% triisopropylsilanu) a směs byla míchána 1 h při laboratorní teplotě. Směs byla zfiltrována a filtrát byl odpařen do sucha. Zbytek byl převeden do diethyletheru a zfiltrován.

Pevný zbytek obsahuje požadovaný produkt většinou ve vysoké čistotě nebo může být čištěn například pomocí preparativní

vysokotlaké kapalinové chromatografie na reverzní fázi (Eluční činidlo: A:H₂O/0,1% TFA, B: acetonitril/0,1% TFA). Lyofilizace získaných frakcí poskytla požadovaný produkt.

Příprava fyziologicky přijatelných solí ze sloučenin obecného vzorce I popřípadě z jejich stereoizomerů se provádí známým způsobem. Karboxylové kyseliny tvoří stabilní alkalické soli, soli alkalických zemin popř. substituované amoniové soli reakcí s bazickými činidly jako jsou hydroxidy, uhličitany, hydrogenuhlíčitany, alkoholáty popř. amoniak nebo organické báze, například trimethyl- nebo triethylamin, ethanolamin nebo triethanolamin nebo bazické aminokyseliny jako jsou Lysin, orhithin nebo arginin. pokud sloučeniny obecného vzorce I obsahují bazické skupiny, mohou poskytovat se silnými kyselinami stabilní adiční soli kyselin. Zde přicházejí v úvahu anorganické popř. organické kyseliny jako jsou chlorovodík, bromovodík, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina methansulfonová, kyselina benzensulfonová, kyselina p-toluensulfonová, kyselina 4-brom-benzensulfonová, kyselina cyklohexylamidodisulfonová, kyselina trifluormethylsulfonová, kyselina octová, kyselina šťavelová, kyselina vinná, kyselina jantarová nebo kyselina trifluorooctová.

Vynález popisuje také léčiva, vyznačující se tím, že jako aktivní látku obsahují sloučeninu obecného vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelnou sůl sloučeniny obecného vzorce I a/nebo popřípadě stereoizomerní formu sloučeniny obecného vzorce I, společně s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným nosičem, přídatnou látkou a/nebo další aktivní a pomocnou látkou.

Na základě farmakologických vlastností se sloučeniny podle tohoto vynálezu hodí pro profylaxi a terapii takových onemocnění, na jejichž průběh má vliv zvýšená aktivita I_kB kinázy. K těm patří například astma, revmatická artritida (při zápalu), osteoartritida, Alzheimerova nemoc, rakovinné onemocnění (potenciování cytotoxických látek), srdeční infarkt, srdeční nedostatečnost, akutní koronární syndrom (nestabilní angína pectoris, septický šok, akutní a chronické nervové selhání, mrtvice nebo atherosklerosa).

Léčiva podle tohoto vynálezu je obecně možné podávat orálně nebo parenterálně. Rektální, inhalační nebo transdermální podávání je také možné.

Vynález se také zabývá způsobem výroby léčiv, vyznačujícím se tím, že se vytvoří vhodná dávková forma tak, že se spojí alespoň jedna sloučenina obecného vzorce I společně s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným nosičem a popřípadě s další vhodnou aktivní látkou, přídatnou látkou nebo pomocnou látkou.

Vhodné pevné nebo galenické lékové formy představují např. granule, prášky, dražé, tabletové (mikro)kapsle, čípky, sirupy, šťávy, suspenze, emulze, kapky nebo injektovatelné roztoky, stejně jako preparáty s prodlouženým uvolňováním aktivní látky, při jejichž přípravě se používají obvyklé pomocné látky jako jsou nosiče, rozrušovací činidla, pojiva, povlakotvorné látky, bobtnací činidla, klouzky nebo mazadla, chuťové látky, sladidla a rozpouštědla. Jako hojně používané pomocné látky lze jmenovat uhličitan hořečnatý, oxid titaničitý, laktosu, mannitol a další cukry, talek, želatina, škrob, celulosu a její deriváty, živočišné a rostlinné oleje

jako jsou rybí tuk, slunečnicový olej, podzemnicový olej nebo sesamový olej, polyethylenglykol a rozpouštědla jako jsou sterilní voda a jednoduché nebo vícenásobné alkoholy jako je glycerín.

S výhodou se farmaceutické preparáty připravují a podávají v takových dávkových formách, kde každá jednotka obsahuje jako aktivní složku známé množství sloučeniny vzorce I podle tohoto vynálezu. U tuhých dávkových forem jako jsou tablety, kapsle, dražé nebo čípky může být tento obsah až 1000 mg, s výhodou od 50 do 300 mg a u injektovatelných roztoků v ampulové formě až 300 mg, s výhodou 10 mg až 100 mg.

Při léčení dospělých, 70 kg těžkých pacientů, se indikuje podle účinnosti sloučeniny vzorce I podle tohoto vynálezu, denní dávka mezi 20 mg a 1000 mg aktivní látky, s výhodou 100 mg až 500 mg. Podle okolností mohou být podávány vyšší nebo nižší denní dávky. Podávání denní dávky může být prováděno pomocí jedné dávkové formy nebo pomocí několika menších dávek několikrát denně v odpovídajících intervalech.

Koncové produkty byly určovány pomocí hmotově-spektroskopických metod (FAB, ESI-MS). Teplotní údaje jsou uvedeny ve stupních Celsia, RT označuje pokojovou teplotu (22-26 °C). Použité zkratky jsou buď vysvětleny nebo odpovídají obvyklým konvencím.

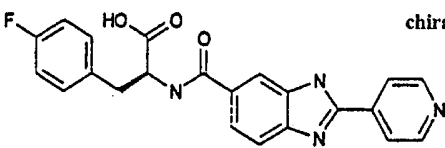
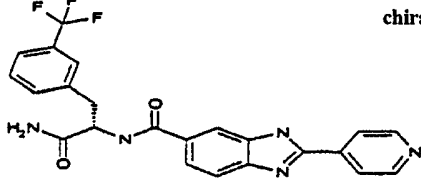
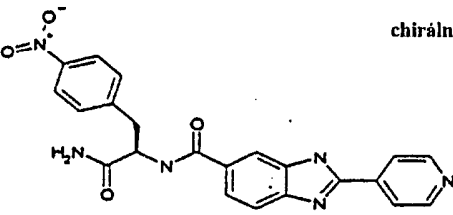
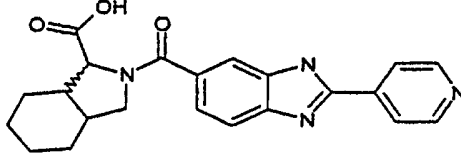
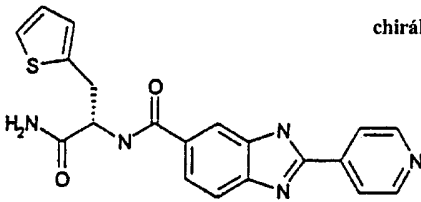
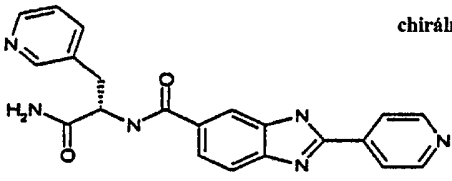
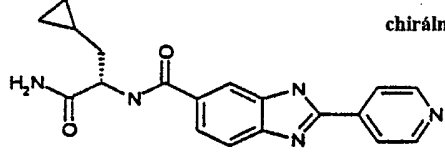
Příklad obecného postupu provedení podle varianty b)

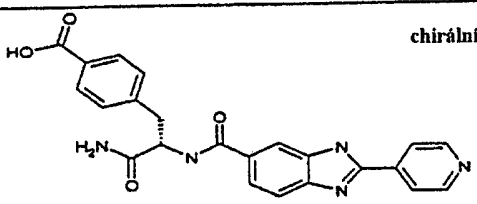
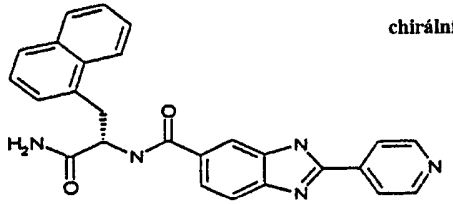
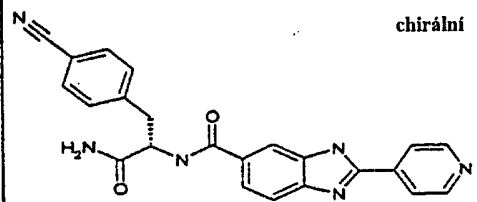
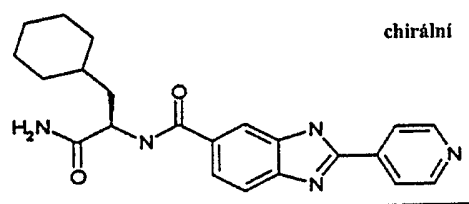
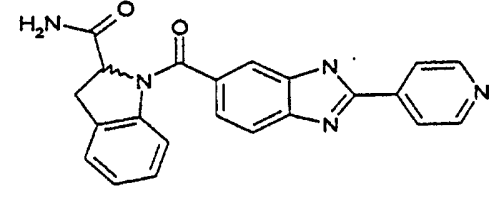
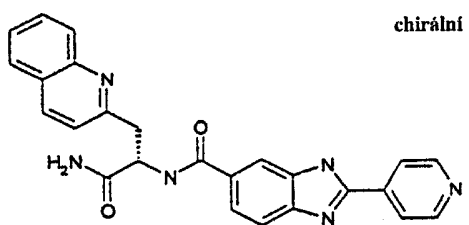
HPLC (RP 18, UV 210 nm): gradient 0-15 min, B = 5-75% (A = 100% H₂O/0,1% trifluoroctová kyselina, B = 100% acetonitril/0,1% trifluoroctová kyselina).

V tabulce 1 jsou uvedeny příklady sloučenin připravených analogicky podle obecného postupu provedení varianty b).

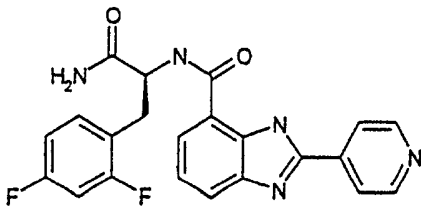
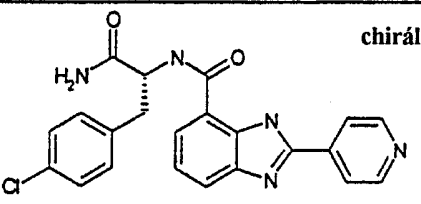
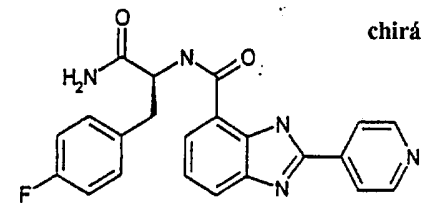
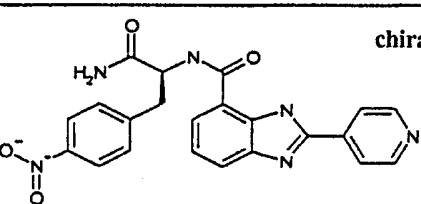
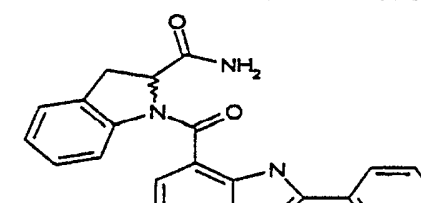
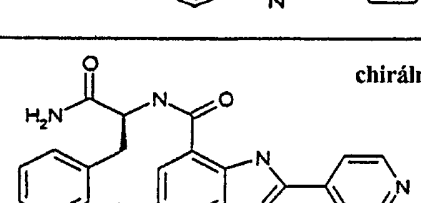
TABULKA 1

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
1	<p>chirální</p>	$C_{24}H_{23}N_5O_4$	446,12	b)
2	<p>chirální</p>	$C_{22}H_{18}FN_5O_2$	403,89	b)
3	<p>chirální</p>	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,90	b)
4	<p>chirální</p>	$C_{25}H_{24}N_4O_6$	476,1	b)
5	<p>chirální</p>	$C_{22}H_{16}F_2N_4O_3$	422,03	b)
6	<p>chirální</p>	$C_{22}H_{17}ClN_4O_3$	421,88 419,94	b)

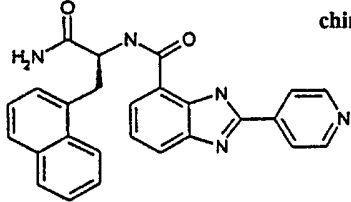
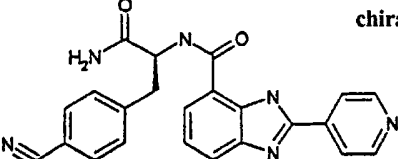
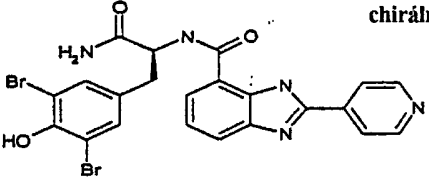
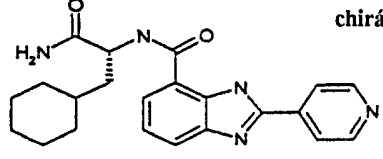
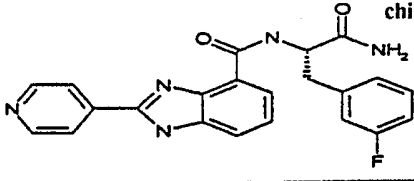
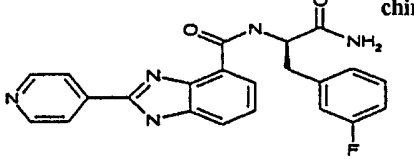
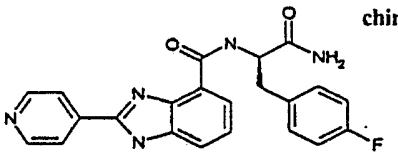
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
7	 chirální	$C_{22}H_{17}FN_4O_3$	403,87	b)
8	 chirální	$C_{23}H_{18}F_3N_5O_2$	453,91	b)
9	 chirální	$C_{22}H_{18}N_6O_4$	430,84	b)
10		$C_{22}H_{22}N_4O_3$	389,87	b)
11	 chirální	$C_{20}H_{17}N_5O_2S$	391,79	b)
12	 chirální	$C_{21}H_{18}N_6O_2$	387,22	b)
13	 chirální	$C_{19}H_{19}N_5O_2$	349,79	b)

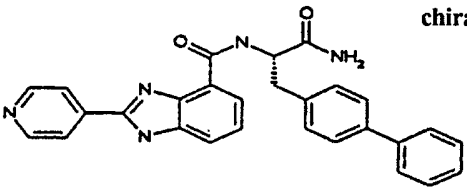
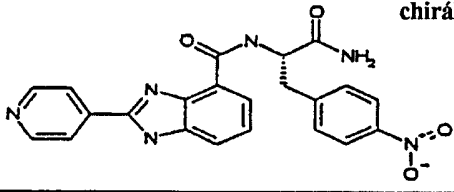
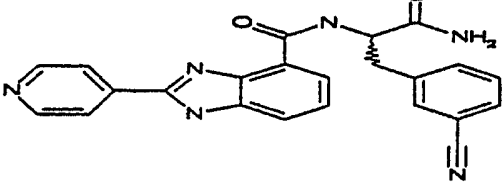
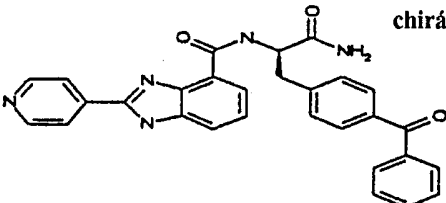
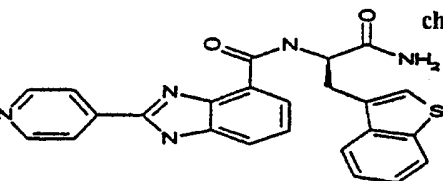
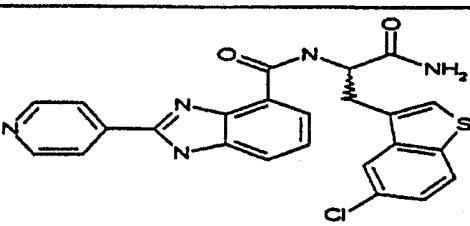
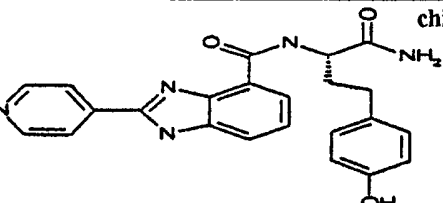
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
14	<p>chirální</p> 	$C_{23} H_{19} N_5 O_4$	430,04	b)
15	<p>chirální</p> 	$C_{26} H_{21} N_5 O_2$	435,89	b)
16	<p>chirální</p> 	$C_{23} H_{18} N_6 O_2$	410,4352	b)
18	<p>chirální</p> 	$C_{22} H_{25} N_5 O_2$	392,18	b)
19		$C_{22} H_{17} N_5 O_2$	383,86	b)
20	<p>chirální</p> 	$C_{25} H_{20} N_6 O_2$	437,10	b)

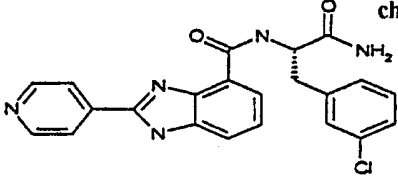
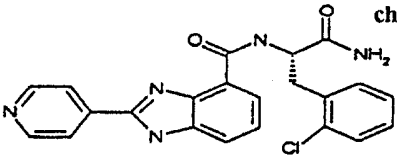
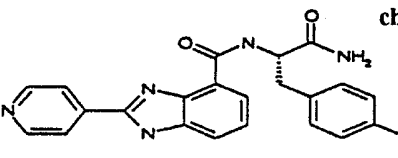
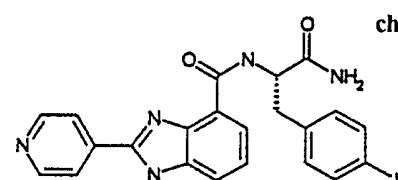
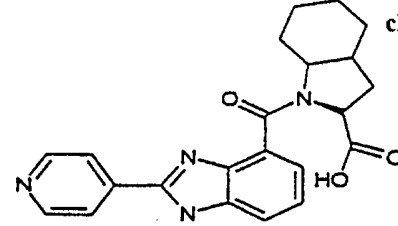
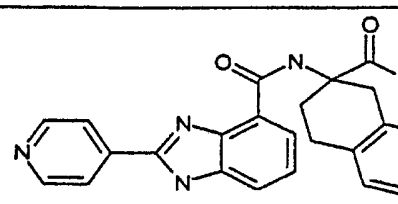
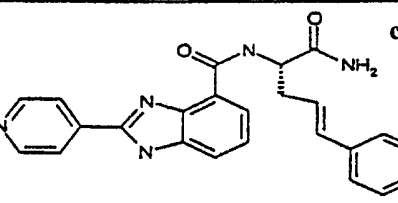
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	pozn.
21	<p>chirální</p>	$C_{22} H_{17} Br_2 N_5 O_3$	559,94 561,82	b)
22	<p>chirální</p>	$C_{24} H_{23} N_5 O_4$	446,12	b)
23		$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,96	b)
24	<p>chirální</p>	$C_{23} H_{18} F_3 N_5 O_2$	454,08	b)
25	<p>chirální</p>	$C_{23} H_{18} F_3 N_5 O_2$	453,99	b)
26	<p>chirální</p>	$C_{25} H_{25} N_5 O_5$	476,17	b)

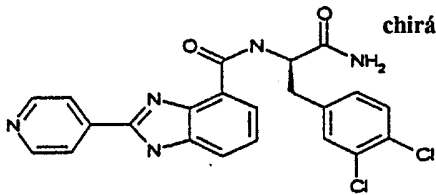
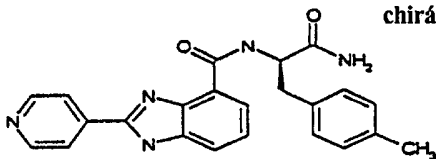
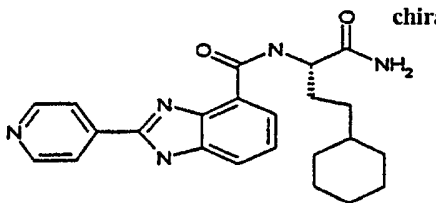
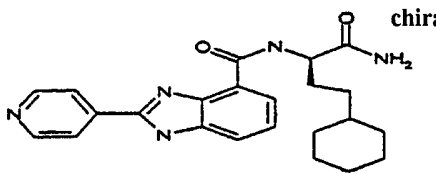
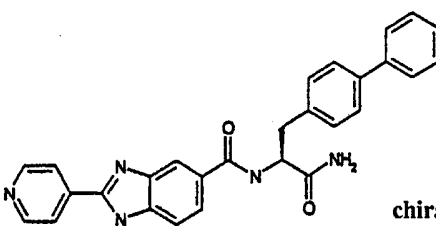
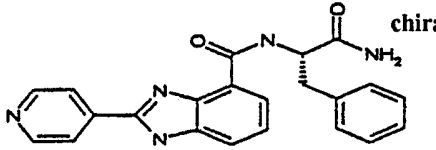
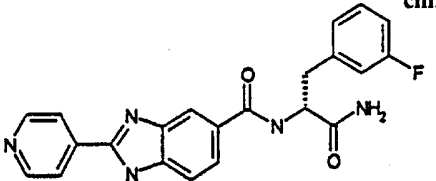
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
27	chirální 	$C_{22} H_{17} F_2 N_5 O_2$	421,31	b)
28	chirální 	$C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	419,94	b)
29	chirální 	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,80	b)
30	chirální 	$C_{22} H_{18} N_6 O_4$	431,07	b)
31		$C_{22} H_{17} N_5 O_2$	383,74	b)
32	chirální 	$C_{23} H_{18} F_3 N_5 O_2$	453,97	b)

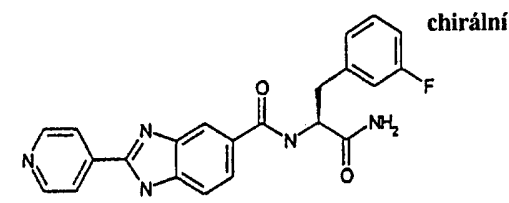
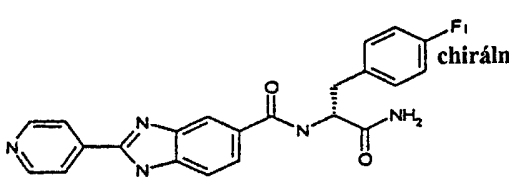
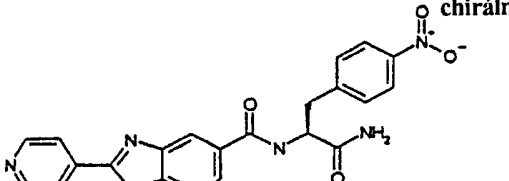
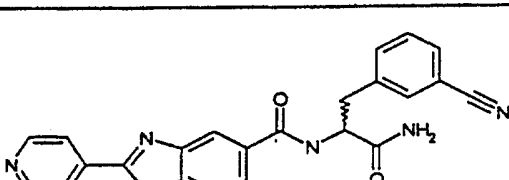
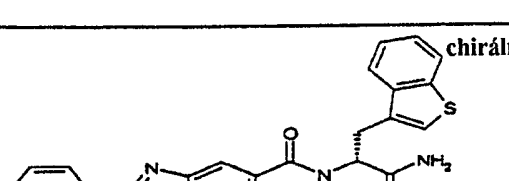
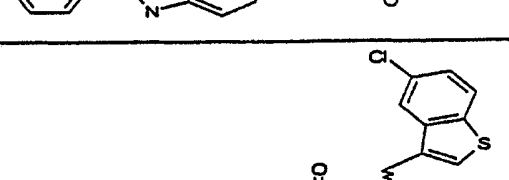
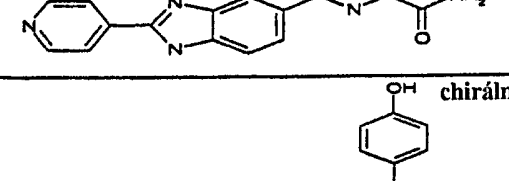
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
33	<p>chirální</p>	$C_{22} H_{18} N_6 O_4$	430,83	b)
34		$C_{22} H_{23} N_5 O_2$	389,95	b)
35	<p>chirální</p>	$C_{20} H_{17} N_5 O_2 S$	392,20	b)
36	<p>chirální</p>	$C_{21} H_{18} N_6 O_2$	387,04	b)
37	<p>chirální</p>	$C_{19} H_{19} N_5 O_2$	349,98	b)
38	<p>chirální</p>	$C_{23} H_{19} N_5 O_4$	429,74	b)

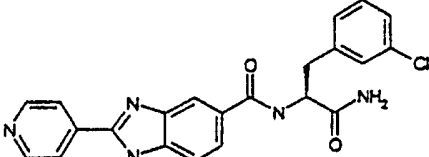
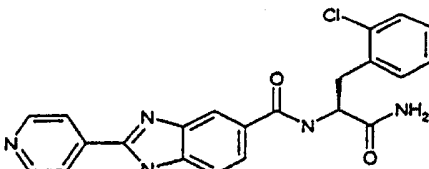
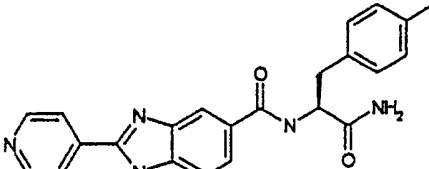
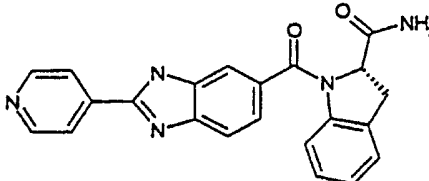
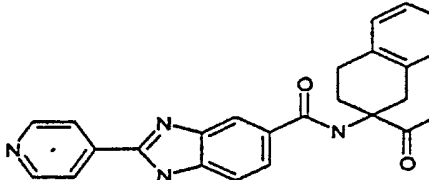
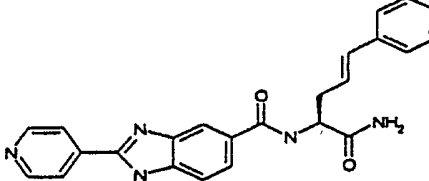
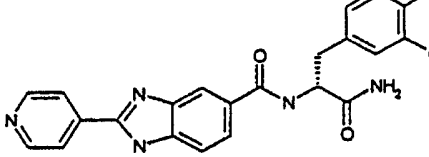
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
39	 <p style="text-align: right;">chirální</p>	$C_{26} H_{21} N_5 O_2$	435,90	b)
40	 <p style="text-align: right;">chirální</p>	$C_{23} H_{18} N_6 O_2$	410,44	b)
41	 <p style="text-align: right;">chirální</p>	$C_{22} H_{17} Br_2 N_5 O_3$	559,99 561,85	b)
42	 <p style="text-align: right;">chirální</p>	$C_{22} H_{25} N_5 O_2$	391,83	b)
43	 <p style="text-align: right;">chirální</p>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404,17	b)
44	 <p style="text-align: right;">chirální</p>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404,08	b)
45	 <p style="text-align: right;">chirální</p>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,88	b)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	pozn.
46	<p>chirální</p> 	$C_{28} H_{23} N_5 O_2$	462,18	b)
47	<p>chirální</p> 	$C_{22} H_{18} N_6 O_4$	431,03	b)
48		$C_{23} H_{18} N_6 O_2$	411,1	b)
49	<p>chirální</p> 	$C_{29} H_{23} N_5 O_3$	489,93	b)
50	<p>chirální</p> 	$C_{24} H_{19} N_5 O_2 S$	442,1	b)
51		$C_{24} H_{18} Cl N_5 O_2 S$	475,98	b)
52	<p>chirální</p> 	$C_{23} H_{21} N_5 O_3$	416,27	b)

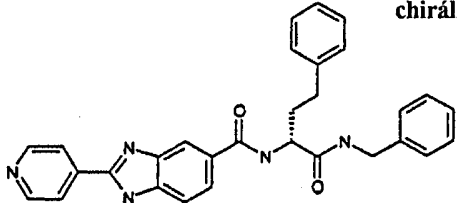
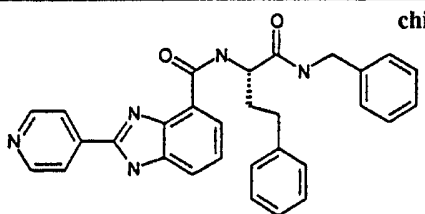
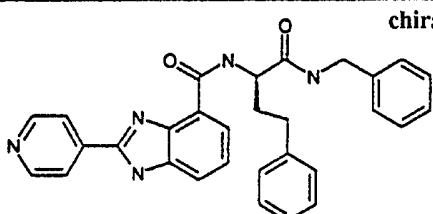
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
53	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	421,88 419,84	b)
54	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	421,91	b)
55	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{20} N_6 O_2$	400,94	b)
56	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{18} I N_5 O_2$	510,72	b)
57	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{22} N_4 O_3$	389,85	b)
58		$C_{24} H_{20} N_4 O_3$	411,88 413,14	b)
59	 <p>chirální</p>	$C_{24} H_{21} N_5 O_2$	412,01	b)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
60	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{17} Cl_2 N_5 O_2$	456,02 454,13	b)
61	 <p>chirální</p>	$C_{23} H_{21} N_5 O_2$	400,14	b)
62	 <p>chirální</p>	$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	406,21	b)
63	 <p>chirální</p>	$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	406,12	b)
64	 <p>chirální</p>	$C_{28} H_{23} N_5 O_2$	462,21	b)
65	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{19} N_5 O_2$	385,67	b)
66	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	403,92	b)

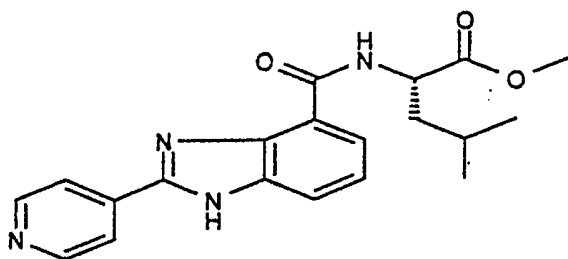
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
67	 chirální	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404,02	b)
68	 chirální	$C_{22} H_{18} F N_5 O_2$	404	b)
69	 chirální	$C_{22} H_{18} N_6 O_4$	430,96	b)
70		$C_{23} H_{18} N_6 O_2$	411,04	b)
71	 chirální	$C_{24} H_{19} N_5 O_2 S$	441,81	b)
72		$C_{24} H_{18} Cl N_5 O_2$ S	477,96 475,97	b)
73	 chirální	$C_{23} H_{21} N_5 O_3$	416,13	b)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
74	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	419,98 421,90	b)
75	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{18} Cl N_5 O_2$	420,12	b)
76	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{18} I N_5 O_2$	512,06	b)
77	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{17} N_5 O_2$	384,1	b)
78		$C_{24} H_{21} N_5 O_2$	412,1	b)
79	 <p>chirální</p>	$C_{24} H_{21} N_5 O_2$	412,07	b)
80	 <p>chirální</p>	$C_{22} H_{17} Cl_2 N_5 O_2$	456,05 453,89	b)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
81	<p>chirální</p>	$C_{23} H_{21} N_5 O_2$	399,95	b)
82	<p>chirální</p>	$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	406,04	b)
83	<p>chirální</p>	$C_{23} H_{27} N_5 O_2$	405,87	b)
84	<p>chirální</p>	$C_{22} H_{19} N_5 O_2$	385,78	b)
85	<p>chirální</p>	$C_{22} H_{19} N_5 O_2$	385,78	b)
86	<p>chirální</p>	$C_{29} H_{23} N_5 O_3$	490,1	b)
87	<p>chirální</p>	$C_{22} H_{20} N_6 O_2$	400,44	b)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
88		$C_{30} H_{27} N_5 O_2$	490,3	b)
89		$C_{30} H_{27} N_5 O_2$	490,27	b)
90		$C_{30} H_{27} N_5 O_2$	490,22	b)

Příklad 91 (2-(Pyrid-4-yl)-1H-benzoimidazol-4-karbonyl)-(L)-leucin-methylester (1)



Amonná sůl 3-nitroftalamidové kyseliny (1a)

Anhydrid 3-nitroftalové kyseliny (100 g, 518 mmol) byl při laboratorní teplotě rychle smíchán se 170 ml koncentrovaného roztoku hydroxidu amonného a směs byla míchána 1 h při laboratorní teplotě. Sraženina byla zfiltrována a sušena v exsikátoru. Výtěžek: 95,6 g (88%).

2-Amino-3-nitrobenzoová kyselina (1b)

Amonná sůl 3-nitroftalamidové kyseliny (1a) (22 g, 105,2 mmol) byla smíchána se 165 ml roztoku natrium-hypochloritu. Po 5 minutách byl přidán roztok 8,8 g hydroxidu sodného ve 22 ml vody a směs byla zahřívána 1 h na teplotu 70 °C. Suspenze byla za míchání nalita do 500 ml vody. Vzniklý čirý roztok byl okyselen pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Sraženina byla odfiltrována a sušena v exsikátoru. Výtěžek: 9,68 g (51%).

2,3-diaminobenzenová kyselina (1c)

2-amino-3-nitrobenzoová kyselina (1b) (14 g, 76,9 mmol) byla rozpuštěna v 500 ml methanolu a směs byla hydrogenována pomocí Pd/C a vodíku. Po 4 h byla směs zfiltrována od katalyzátoru a byla odpařena. Byla získána tuhá látka tmavě hnědé barvy. Výtěžek: 11,67 g (99%).

(2-pyridyl-4-yl)-1H-benzimidazol-4-karboxylová kyselina (1d)
2,3-diaminobenzoová kyselina (1c) (700 mg, 4,6 mmol) a 0,47 ml (4,95 mmol) 4-pyridylaldehydu byly rozpuštěny ve 40 ml nitrobenzenu a byly zahřívány 2 h na teplotu 145 °C. Poté byla směs ochlazená a sraženina byla zfiltrována. Sraženina byla poté promyta octanem ethylnatým a sušena v exsikátoru. Výtěžek: 800 mg (73%).

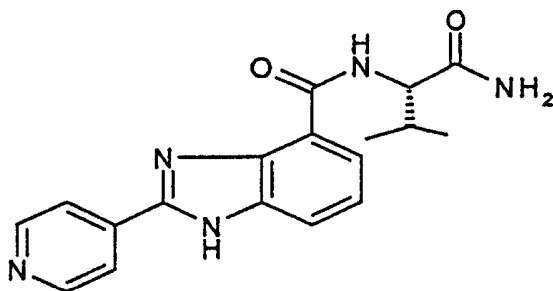
((2-Pyridyl-4-yl)-1H-benzimidazol-4-karbonyl)-(L)-leucin-methylester (1).

120 mg (0,5 mmol) ((2-Pyridyl-4-yl)-1H-benzimidazol-4-karboxylová kyselina (1d) a 84 mg (0,5 mmol) H-(L)-leucin-methylester bylo rozpuštěno v 5 ml DMF. Pak bylo přidáno 164 mg (0,5 mmol) TOTU (O-[(kyano(ethoxykarbonyl)methyliden)-amino-1,1,3,3,tetramethyl]uroniumtetrafluoro-borát) a 0,086 ml diisopropylethylaminu a směs byla 3 h míchána při laboratorní teplotě. Sraženina byla zfiltrována a filtrát byl odpařen. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu, promyt s vodou,

organická fáze byla sušena nad bezvodým síranem sodným a byla odpařena. Výtěžek: 180 mg (98%). $(M+H)^+ = 367,1$ (Cl^+)

Příklad 92

((2-Pyridyl-4-yl)-1H-benzimidazol-4-karbonyl)-(L)-valinamid

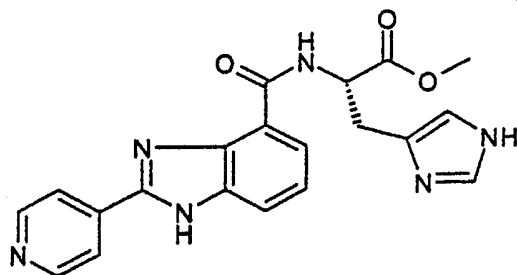


(2)

120 mg (0,5 mmol) ((2-pyridyl-4-yl)-1H-benzimidazol-4-karboxylové kyseliny (1d) a 76,4 mg (0.05 mol) H-(L)-valinamidu bylo rozpuštěno v 5 ml DMF. Pak bylo přidáno 164 mg (0,5 mmol) TOTU (O-[(kyano(ethoxykarbonyl)methyliden)-amino-1,1,3,3,-tetramethyl]uroniumtetrafluorborát) a 0,086 ml diisopropylethylaminu a směs byla míchána 3 h při laboratorní teplotě. Sraženina byla zfiltrována a filtrát byl odpařen. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu a byla promyta nasyceným roztokem chloridu sodného, organická fáze byla sušena bezvodým síranem sodným a odpařena. Výtěžek: 168 mg (99%). $(M+H)^+ = 338,2$ (Cl^-).

Příklad 93

((2-Pyridyl-4-yl)-1H-benzimidazol-4-karbonyl)-(S)-histidin-methylester (3)

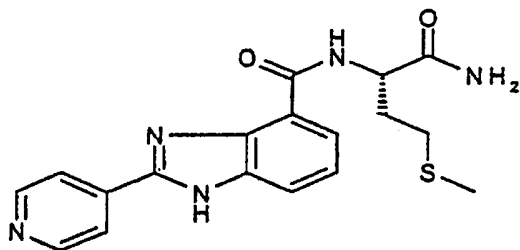


((2-Pyridyl-4-yl)-1H-benzimidazol-4-karbonyl)-(L)-histidin(Trt)-methylester (3a).

120 mg (0,5 mmol) (2-Pyridyl-4-yl)-1H-benzimidazol-4-karboxylové kyseliny (1d) a 242 mg (0,5 mmol) H-(L)-histidin(Trt)-methylesteru bylo rozpuštěno v 5 ml DMF. Pak bylo přidáno 164 mg TOTU a 0,172 ml diisopropylethylaminu a směs byla míchána 3 h při laboratorní teplotě. Čirý roztok byl odpařen. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu, promyt vodou, organická fáze byla sušena nad bezvodým síranem sodným a odpařena. Výtěžek: 380 mg surového produktu. $(M+H)^+ = 633,3$ (ES⁺).

Příklad 94

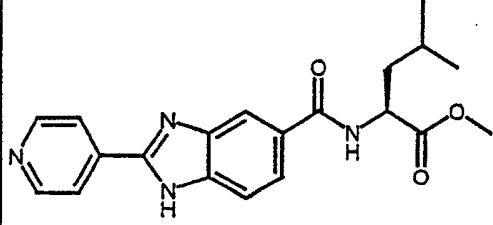
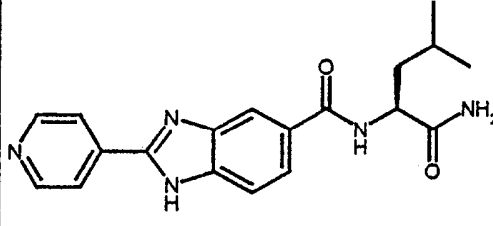
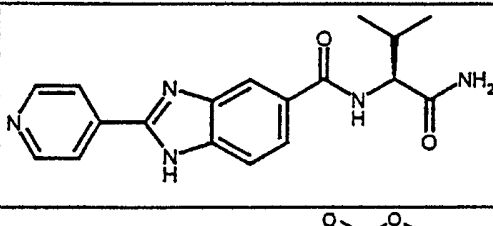
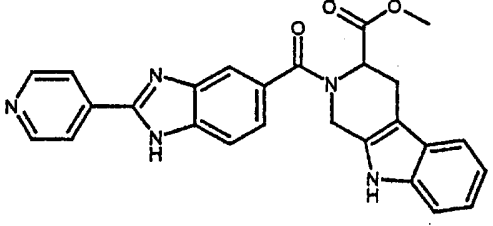
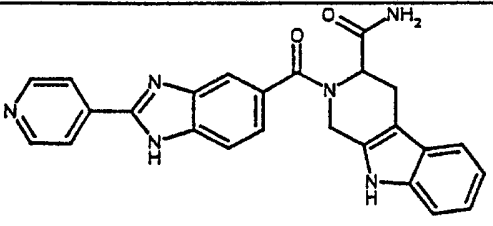
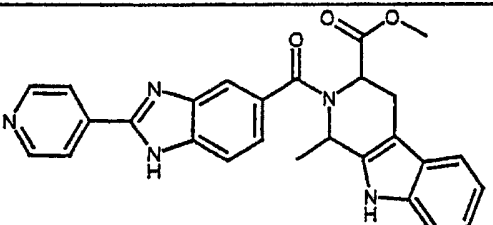
((2-Pyridyl-4-yl)-1 H-benzimidazol-4-karbonyl)-(L)-methioninamid (4)

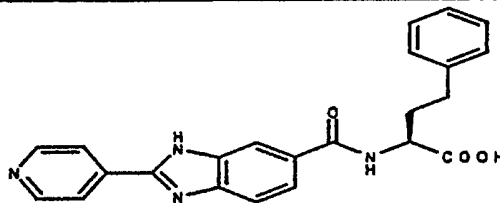
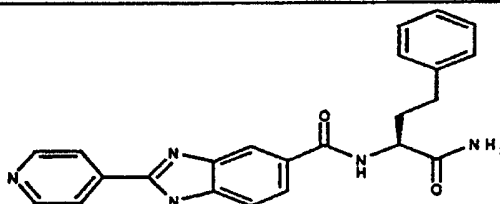
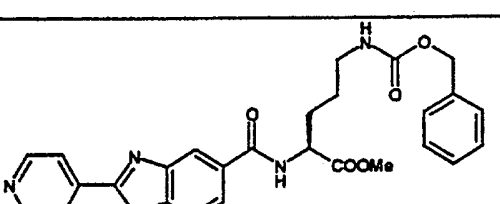
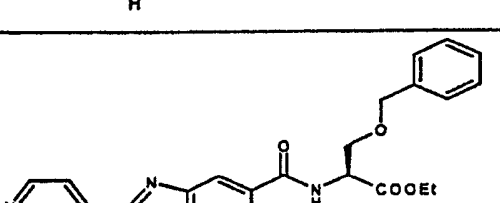
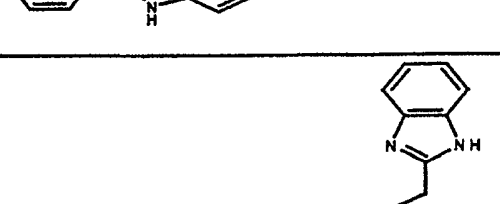
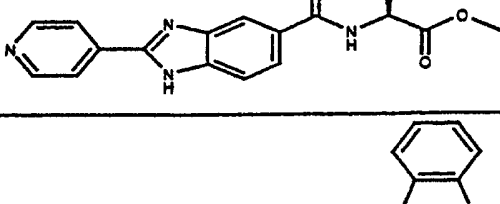


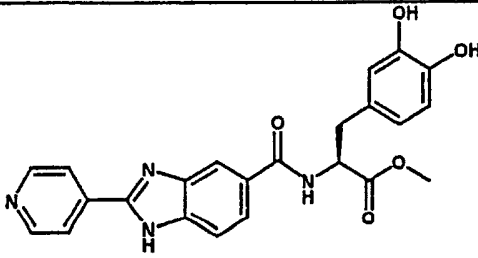
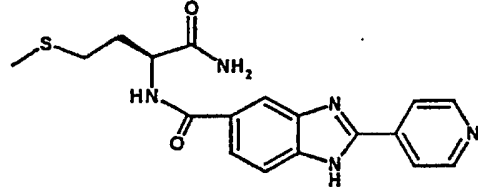
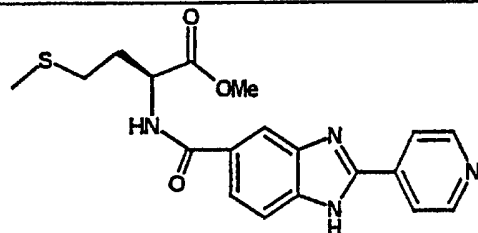
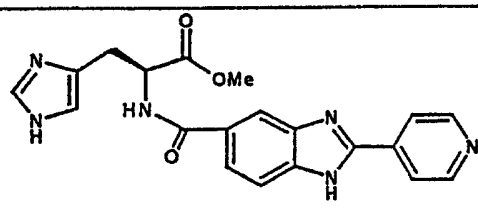
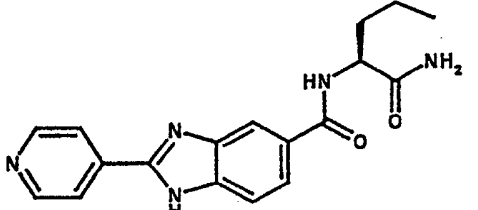
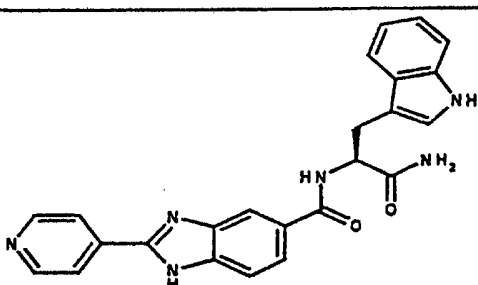
120 mg (0,5 mmol) (2-Pyridyl-4-yl)-1H-benzimidazol-4-karboxylové kyseliny (1d) a 74,2 mg (0,5 mmol) H-(L)-methioninamidu bylo rozpuštěno v 5 ml DMF. Pak bylo přidáno 164 mg TOTU a 0,086 ml diisopropylethylaminu a směs byla míchána 3 h při laboratorní teplotě. Čirý roztok byl odpařen. Zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu, promyt nasyceným roztokem chloridu sodného, organická fáze byla sušena nad bezvodým síranem sodným a odpařena. Výtěžek: 149 mg (81%). $(M+H)^+ = 370,2$ (ES⁺).

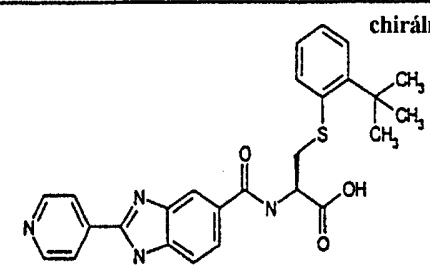
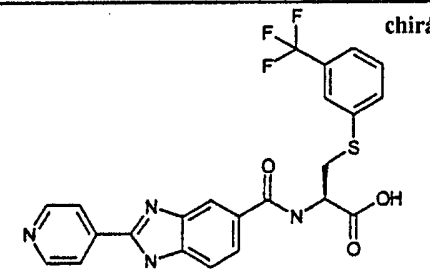
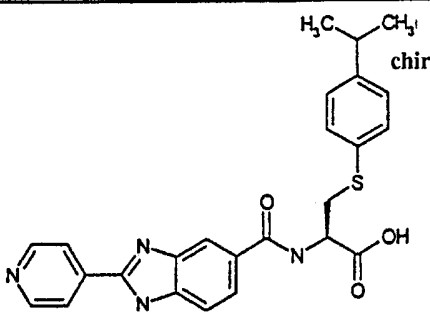
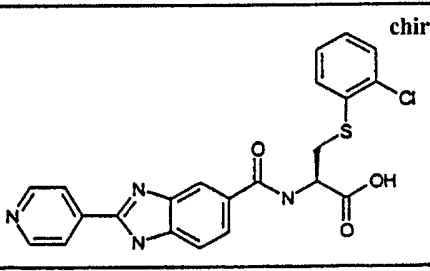
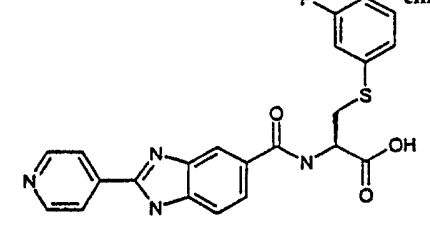
Příklady uvedené v následující Tabulce 2 byly připraveny analogicky k příkladům 91 až 94.

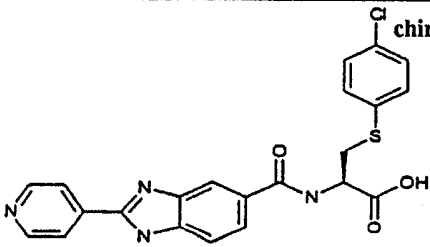
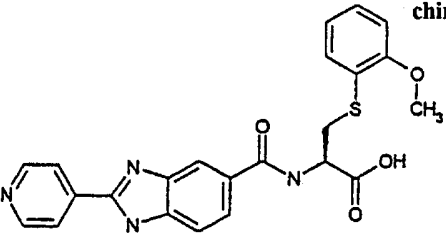
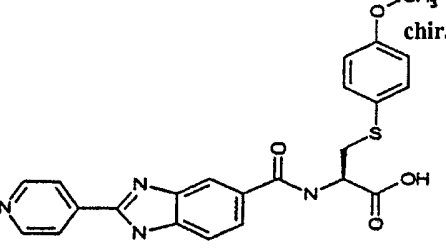
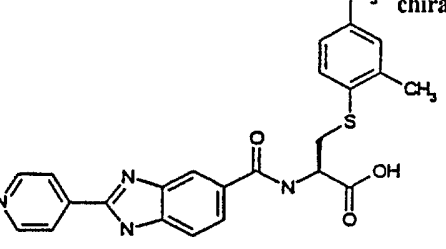
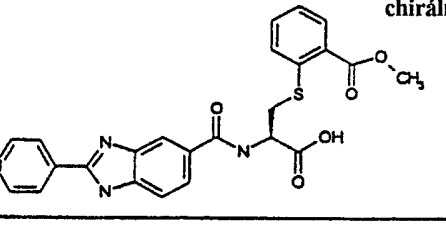
Tabulka 2

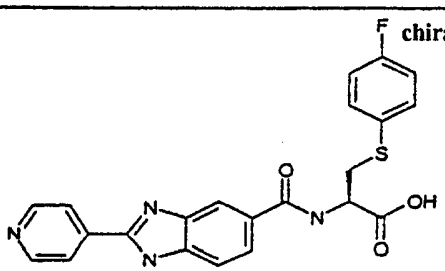
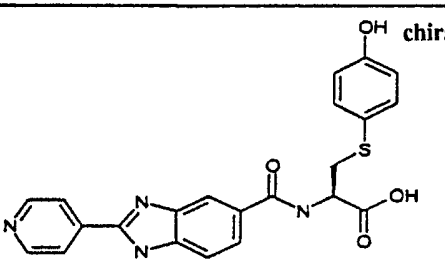
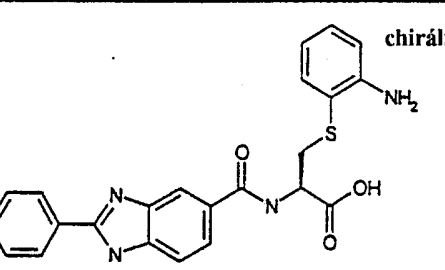
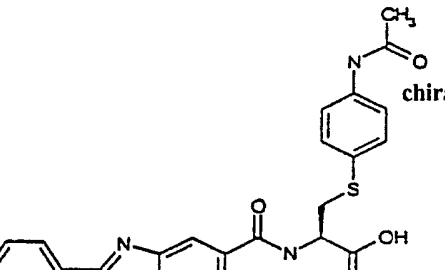
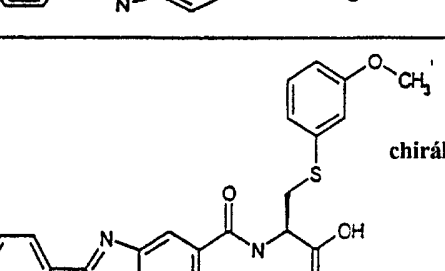
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
95		M.W. = 366.42 C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₃	367.1	varianta postupu přípravy a)
96		M.W. = 351.41 C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₂	352.2	a)
97		M.W. = 337.38 C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂	338.2	a)
98		M.W. = 451.49 C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₃	452.2	a)
99		M.W. = 436.48 C ₂₅ H ₂₀ N ₆ O ₂	437.2	a)
100		M.W. = 465.52 C ₂₇ H ₂₃ N ₅ O ₃	466.2	a)

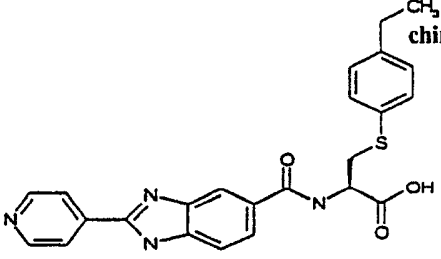
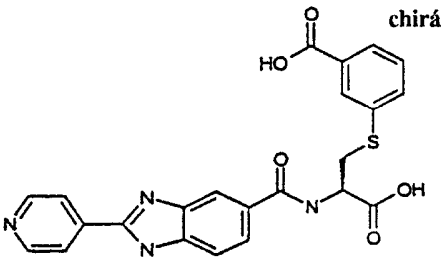
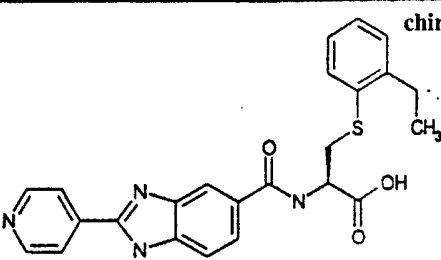
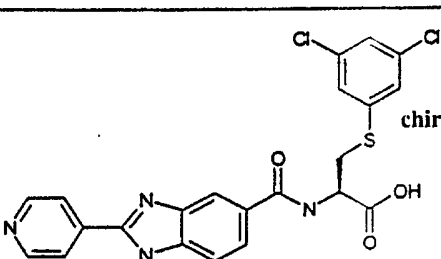
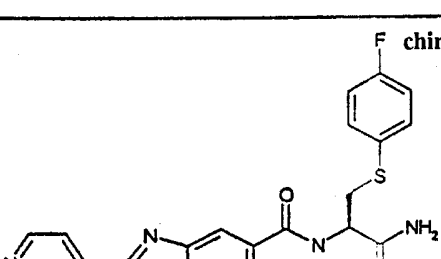
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
101		M.W. = 400.44 C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃	401.2	a)
102		M.W. = 399.46 C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂	400.2	a)
103		M.W. = 501.55 C ₂₇ H ₂₇ N ₅ O ₅	502.3	a)
104		M.W. = 444.49 C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₄	445.3	a)
105		M.W. = 454.49 C ₂₅ H ₂₂ N ₆ O ₃	455.1	a)
106		M.W. = 439.48 C ₂₄ H ₂₁ N ₇ O ₂	440.2	a)

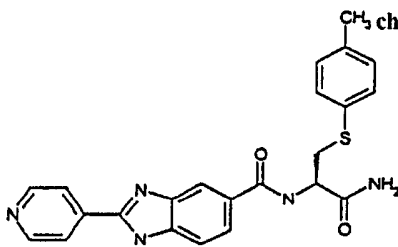
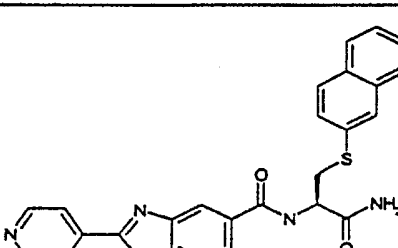
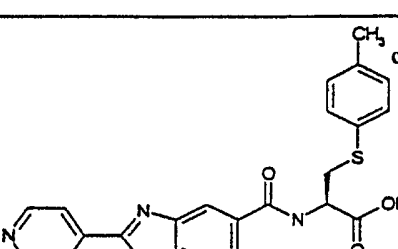
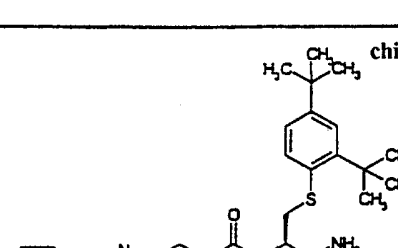
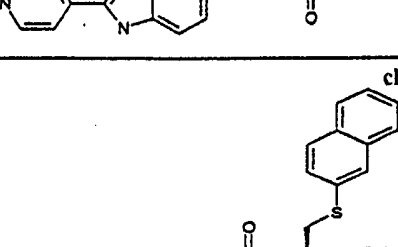
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
107		M.W. = 432.44 C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₅	433.2	a)
108		M.W. = 369.45 C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂ S	370.1	a)
109		M.W. = 384.46 C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	385.1	a)
110		M.W. = 390.40 C ₂₀ H ₁₈ N ₆ O ₃	391.1	a)
111		M.W. = 337.38 C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂	338.2	a)
112		M.W. = 424.47 C ₂₄ H ₂₀ N ₆ O ₂	425.2	a)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
113	 <p>chirální</p>	<p>M.W. = 474,59</p> <p>$C_{26} H_{26} N_4 O_3 S$</p>	476	a)
114	 <p>chirální</p>	<p>M.W. = 486,48</p> <p>$C_{23} H_{17} F_3 N_4 O_3 S$</p>	487	a)
115	 <p>chirální</p>	<p>M.W. = 460,56</p> <p>$C_{25} H_{24} N_4 O_3 S$</p>	462	a)
116	 <p>chirální</p>	<p>M.W. = 452,92</p> <p>$C_{22} H_{17} Cl N_4 O_3 S$</p>	454	a)
117	 <p>chirální</p>	<p>M.W. = 436,47</p> <p>$C_{22} H_{17} F N_4 O_3 S$</p>	437	a)

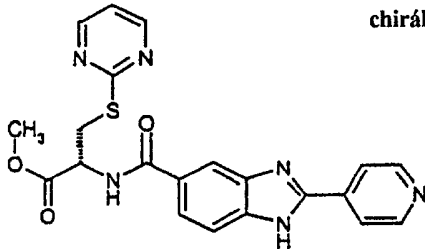
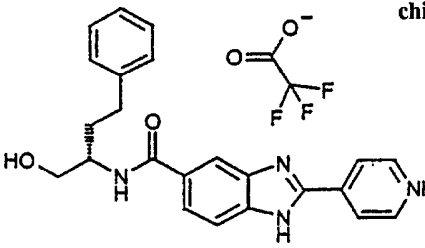
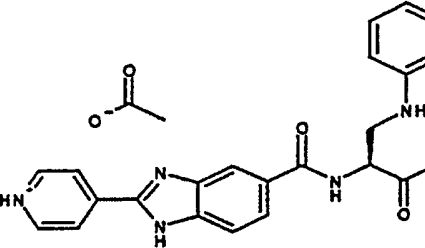
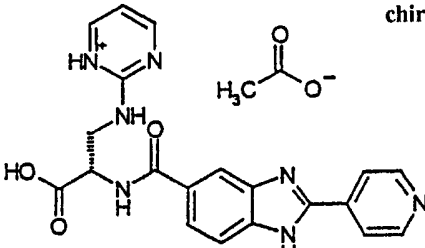
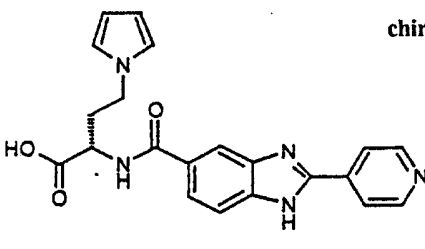
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
118	 <p>chirální</p>	M.W. = 452,92 $C_{22} H_{17} Cl N_4 O_3 S$	454	a)
119	 <p>chirální</p>	M.W. = 448,50 $C_{23} H_{20} N_4 O_4 S$	449	a)
120	 <p>chirální</p>	M.W. = 448,50 $C_{23} H_{20} N_4 O_4 S$	449	a)
121	 <p>chirální</p>	M.W. = 446,53 $C_{24} H_{22} N_4 O_3 S$	447	a)
122	 <p>chirální</p>	M.W. = 476,51 $C_{24} H_{20} N_4 O_5 S$	477	a)

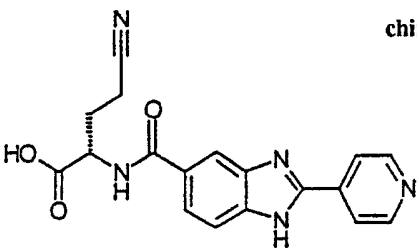
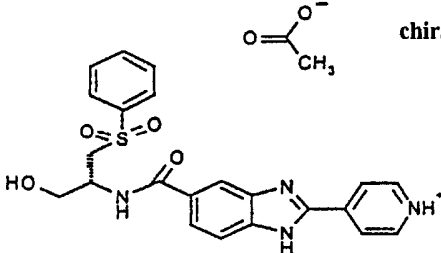
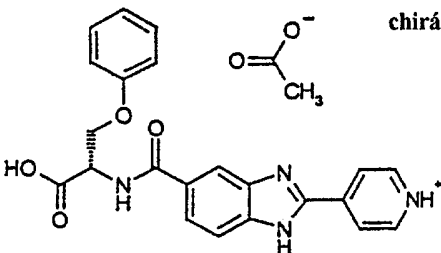
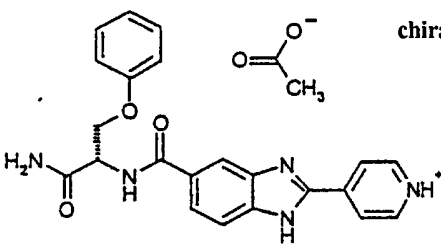
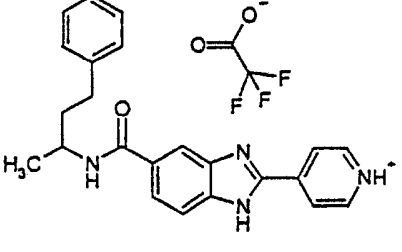
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
123		M.W. = 436,47 $C_{22} H_{17} F N_4 O_3 S$	437	a)
124		M.W. = 434,48 $C_{22} H_{18} N_4 O_4 S$	435	a)
125		M.W. = 433,49 $C_{22} H_{19} N_5 O_3 S$	434	a)
126		M.W. = 475,53 $C_{24} H_{21} N_5 O_4 S$	476	a)
127		M.W. = 448,50 $C_{23} H_{20} N_4 O_4 S$	449	a)

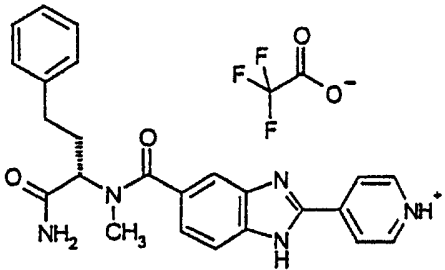
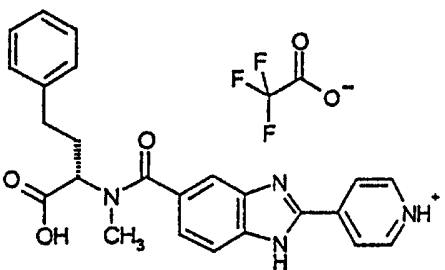
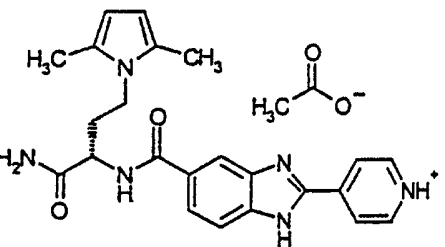
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
128	 <p>chirální</p>	M.W. = 446,53 $C_{24} H_{22} N_4 O_3 S$	447	a)
129	 <p>chirální</p>	M.W. = 462,49 $C_{23} H_{18} N_4 O_5 S$	463	a)
130	 <p>chirální</p>	M.W. = 446,53 $C_{24} H_{22} N_4 O_3 S$	447	a)
131	 <p>chirální</p>	M.W. = 487,37 $C_{22} H_{16} Cl_2 N_4 O_3 S$	488	a)
132	 <p>chirální</p>	M.W. = 435,48 $C_{22} H_{18} F N_5 O_2 S$	436	a)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
133	 <p>CH₃ chirální</p>	M.W. = 431,52 C ₂₃ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	432	a)
134	 <p>chirální</p>	M.W. = 467,55 C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₂ S	468	a)
135	 <p>CH₃ chirální</p>	M.W. = 432,50 C ₂₃ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	433	a)
136	 <p>CH₃ CH₃ CH₃ chirální</p>	M.W. = 529,71 C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₂ S	531	a)
137	 <p>chirální</p>	M.W. = 468,54 C ₂₆ H ₂₀ N ₄ O ₃ S	469	a)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
138	<p>chirální</p>	<p>M.W. = 433,49 C₂₂ H₁₉ N₅ O₃ S</p>	434	a)
139		<p>M.W. = 417,47 C₂₃ H₂₃ N₅ O₃</p>	418,3	a)
140	<p>chirální</p>	<p>M.W. = 418,48 C₂₂H₁₈N₄O₃S</p>	419,2	a)
141		<p>M.W. = 400,44 C₂₂ H₂₀ N₆ O₂</p>	401,2	a)
142	<p>chirální</p>	<p>M.W. = 448,50 C₂₃ H₂₀ N₄ O₄ S</p>	449,3	a)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
143	<p>chirální</p> 	<p>M.W. = 434,48 C₂₁ H₁₈ N₆ O₃ S</p>	435,5	a)
144	<p>chirální</p> 	<p>M.W. = 386,46 C₂₃ H₂₂ N₄ O₂</p>	387,2	a)
145		<p>M.W. = 401,43 C₂₂ H₁₉ N₅ O₃</p>	402,2	a)
146	<p>chirální</p> 	<p>M.W. = 403,40 C₂₀ H₁₇ N₇ O₃</p>	404,2	a)
147	<p>chirální</p> 	<p>M.W. = 389,42 C₂₁ H₁₉ N₅ O₃</p>	390,2	a)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
148	<p>chirální</p> 	<p>M.W. = 349,35 C₁₈ H₁₅ N₅ O₃</p>	350,3	a)
149	<p>chirální</p> 	<p>M.W. = 436,49 C₂₂ H₂₀ N₄ O₄ S</p>	437,0	a)
150	<p>chirální</p> 	<p>M.W. = 402,41 C₂₂ H₁₈ N₄ O₄</p>	403,0	a)
151	<p>chirální</p> 	<p>M.W. = 401,43 C₂₂ H₁₉ N₅ O₃</p>	402,0	a)
152		<p>M.W. = 370,46 C₂₃ H₂₂ N₄ O</p>	371,2	a)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
153		M.W. = 413,48 C ₂₄ H ₂₃ N ₅ O ₂	414	a)
154		M.W. = 414,47 C ₂₄ H ₂₂ N ₄ O ₃	415,2	a)
155		M.W. = 416,49 C ₂₃ H ₂₄ N ₆ O ₂	417,3	a)

Příklad 156

Následující sloučeniny byly připraveny pomocí varianty přípravy a):

a) Příprava 2-fluorisonikotinové kyseliny

5,00 g (45 mmol) 2-Fluor-4-methylpyridinu a 1,00 g (17 mmol) KOH bylo vloženo do 50 ml pyridinu a bylo zahříváno k refluxu. Pak bylo při této teplotě během 30 minut po částech přidáno 20,00 g (127 mmol) manganistanu draselného a směs byla zahřívána k refluxu další 1,5 hod. Nakonec byla směs ochlazená v ledové lázni, bylo přilito 100 ml vody a směs byla okyselena na pH 1 pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Po přidání 100 ml ethylacetátu byl

nerozpuštěný zbytek odfiltrován a vodná fáze byla dvakrát extrahována se 100 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové fáze byly sušeny nad síranem hořečnatým byly odpařeny za sníženého tlaku. bylo získáno 2,70 g 2-fluorisonikotinové kyseliny. Výtěžek: 42%.

b) Příprava (2-fluorpyridin-4-yl)methanolu

12,60 g (89 mmol) 2-fluorisonikotinové kyseliny bylo uvedeno společně se 13,3 ml (95 mmol) triethylaminu do 300 ml toluenu a bylo přidáno 9,08 ml (95 mmol) ethylchloromravenčanu a směs byla 1 h míchána při teplotě 20 °C až 23 °C. Poté byl odfiltrován triethylamonium chlorid a toluenová fáze byla odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl dán do 200 ml absolutního THF a byl ochlazen na -78 °C. Při této teplotě byla přikapána suspenze lithiualuminum hydridu (3,55 g, 95 mmol) v THF a směs byla míchána dalších 30 minut. Poté byla reakční směs ponechána zahřát na laboratorní teplotu a byla nalita do 1 l studené vody. Směs byla extrahována 4 x 300 ml ethylacetátu, ethylacetátové extrakty byly sušeny nad síranem hořečnatým a byly odpařeny. Surový produkt byl čištěn střednětlakou chromatografií ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 9:1) za vzniku 5,10 g (40 mmol) požadovaného produktu. Výtěžek: 45%.

c) Příprava 2-fluorpyridin-4-karbaldehydu

K roztoku 4,6 ml (54 mmol) oxalylchloridu a 7,6 ml (106 mmol) dimethylsulfoxidu (DMSO) ve 450 ml dichlormethanu byl při -78 °C přikapán roztok 5 g (39 mmol) (2-fluorpyridin-4-yl)methanolu v dichlormethanu a směs byla poté míchána 15 minut. Na závěr bylo přidáno 24 ml (180 mmol) triethylaminu a reakční směs byla pomalu zahřáta na laboratorní teplotu. Směs byla vylita do 500 ml vody a byla promyta 10% citronovou kyselinou (200 ml) a 10% roztokem uhličitanu sodného. Dichlormethanové vrstvy byly sušeny nad síranem hořečnatým a

poté odpařeny do sucha za sníženého tlaku. Výtěžek: 4,60 g (37 mmol) 94%.

d) Příprava 2-(2-fluorpyridin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-karboxylová kyselina

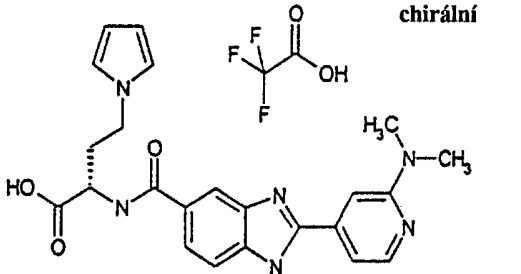
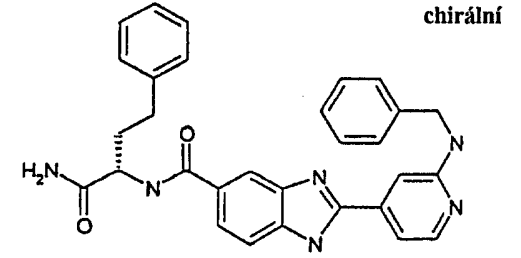
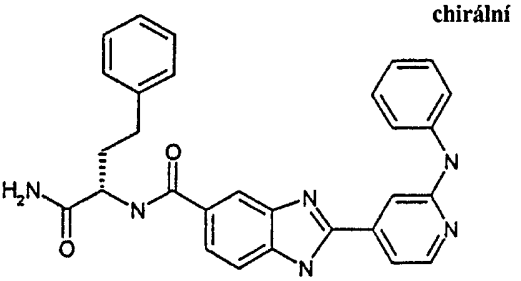
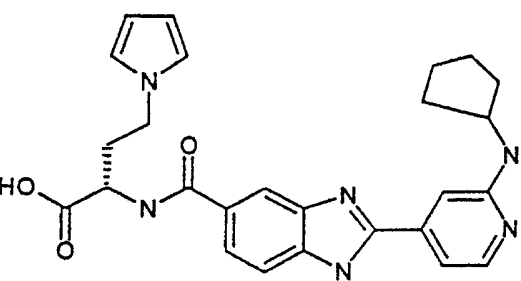
2,00 g (15 mmol) 2-Fluorpyridin-4-karbaldehyd byl suspendován společně s 2,40 g (15 mmol) 3,4-dDiaminobenzoovou kyselinou ve 100 ml nitrobenzenu a směs byla 3 h zahřívána na 145 °C. Pak byla reakční směs ochlazena na 0 °C a pomalu vzniklé krystaly byly odfiltrovány. Bylo získáno 2,53 g (9,8 mmol) požadovaného benzimidazolu. Výtěžek 62%.

e) Příprava 2-(2-methylaminopyridin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-karboxylové kyseliny:

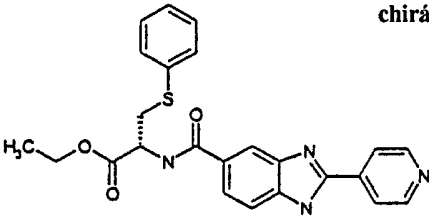
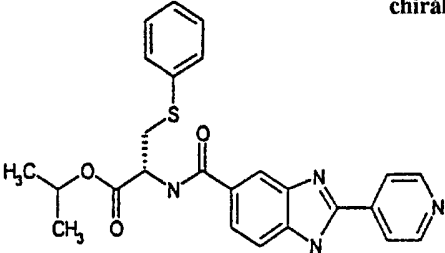
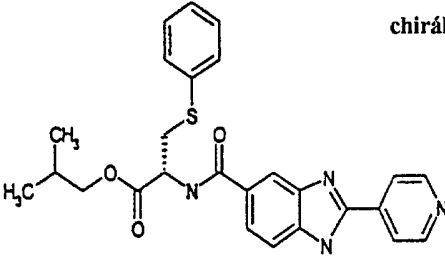
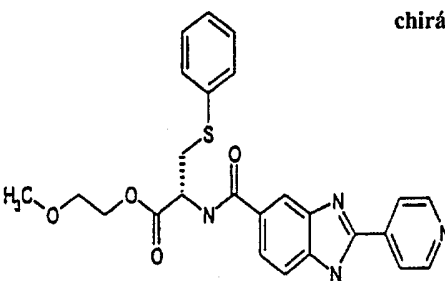
100 mg (0,38 mmol) 2-(2-fluorpyridin-4-yl)-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny bylo rozpuštěno v 5 ml methanol. Poté byl roztok sycen plynným methylaminem a reakční směs byla zahřívána 10 h pod tlakem v autoklávu na teplotu 120 °C. Středně-tlaková chromatografie (CH₂Cl₂:MeOH = 2:1) poskytla 56 mg (0,21 mmol) substitučního produktu. Výtěžek 55%.

f) Příprava 2-(S)-{[2-(2-methylamino-pyridin-4-yl)-1H-benzoimidazol-5-karbonyl]-amino}-4-pyrrol-1-yl-másledná kyseliny-trifluoracetátu:

50 mg (0,186 mmol) 2-(2-fluorpyridin-4-yl)-1H-Bbenzimidazol-5-karboxylové kyseliny bylo rozpuštěno ve 3 ml DMF a bylo ochlazeno na 0 °C. Pak bylo přidáno 100 µl (0,58 mmol) diisopropylethylaminu a 64 mg (0,195 mmol) TOTU. Poté bylo přidáno 33 mg (0,196 mmol) 2-(S)-amino-4-pyrrol-1-yl máselné kyseliny a směs byla ponechána zahřát na laboratorní teplotu. Směs pak byla míchána 18 hodin a byla vylita do 20 ml 10% roztoku hydrogenuhličitanu sodného a byla třikrát extrahována s n-butanolem (50 ml). Po odpaření butanolu byl

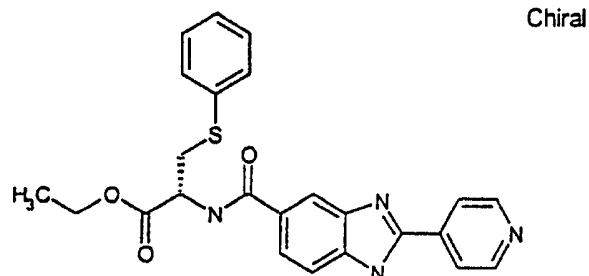
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
159	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	$C_{25}H_{25}F_3N_6O_5$	433,0	a)
160	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	$C_{30}H_{28}N_6O_2$	505,2	a)
161	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	$C_{29}H_{26}N_6O_2$	491,2	a)
162		$C_{26}H_{28}N_6O_3$	473,3	a)

Sloučeniny uvedené v následující Tabulce 4 byly připraveny analogicky:

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
164	<p>chirální</p> 	$C_{24}H_{22}N_4O_3S$	447,1	a)
165	<p>chirální</p> 	$C_{25}H_{24}N_4O_3S$	461,3	a)
166	<p>chirální</p> 	$C_{26}H_{26}N_4O_3S$	475,2	a)
167	<p>chirální</p> 	$C_{25}H_{24}N_4O_4S$	477,3	a)

Příklad 163

Následující sloučenina byla připravena způsobem přípravy a):



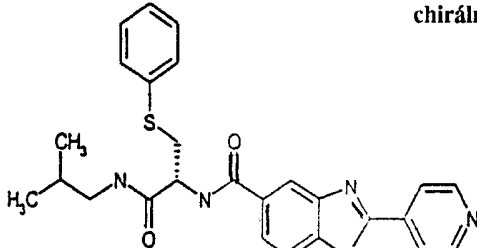
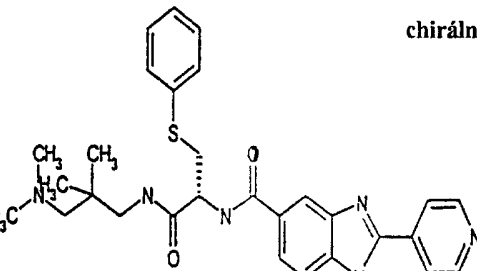
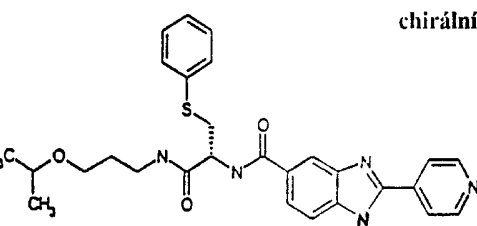
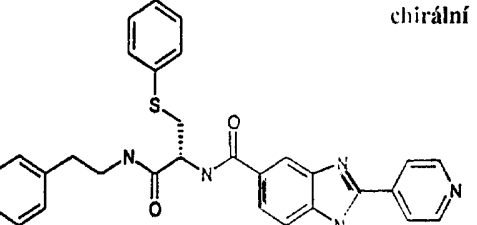
a) Příprava [1-(2-morfolin-4-yl-ethylkarbamoyl)-2-fenylsulfanyl-ethyl]amidu 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny

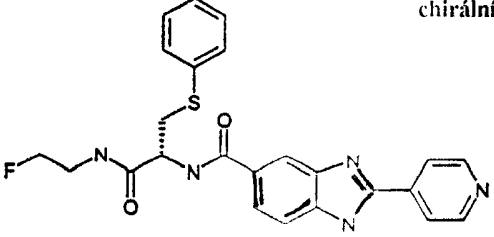
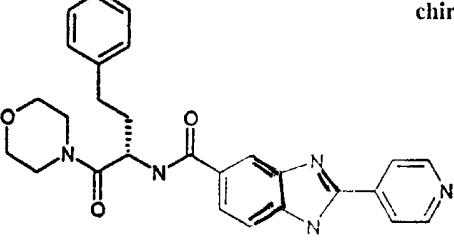
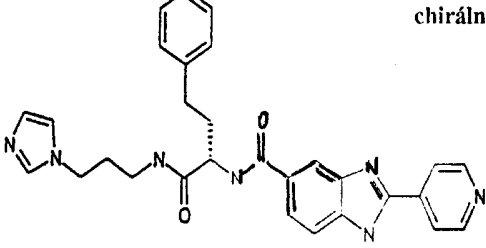
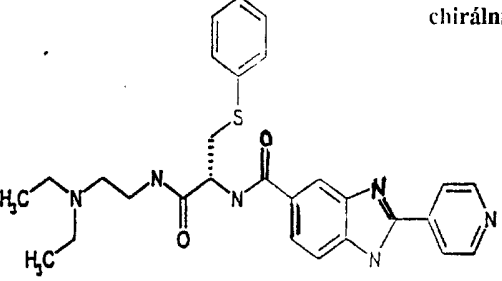
100 mg (0,24 mmol) 3-Fenyldulfanyl-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karbonyl)amino]propionové kyseliny bylo rozpuštěno v 10 ml DMF. Pak bylo při 0 °C přidáno 68 µl (0,39 mmol) diisopropylethylaminu a 248 mg (0,48 mmol) benzotriazol-1-yloxy-tripyrrolidinfoafonium hexafluorofosfát. Pak byla reakční směs nechána zahřát na laboratorní teplotu a byla míchána 24 h. Rozpouštědlo bylo odstraněno ve vysokém vakuu při laboratorní teplotě a zbytek byl čištěn pomocí středně-tlakové chromatografie (CH₂Cl₂:MeOH = 8:2). Výtěžek 73 mg (0,1376 mmol), 57 %.

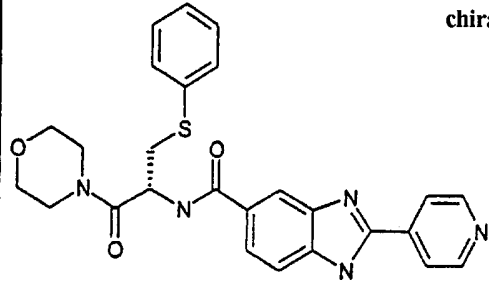
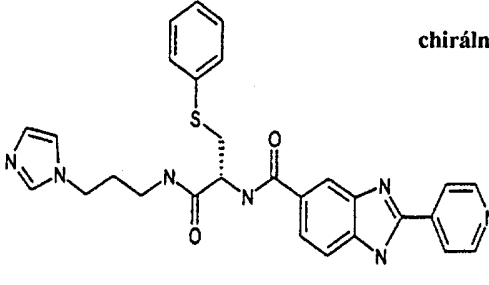
Sloučeniny uvedené v následující Tabulce 5 byly připraveny analogicky:

Tabulka 5

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
169		C ₂₈ H ₃₀ N ₆ O ₃ S	531,2	a)

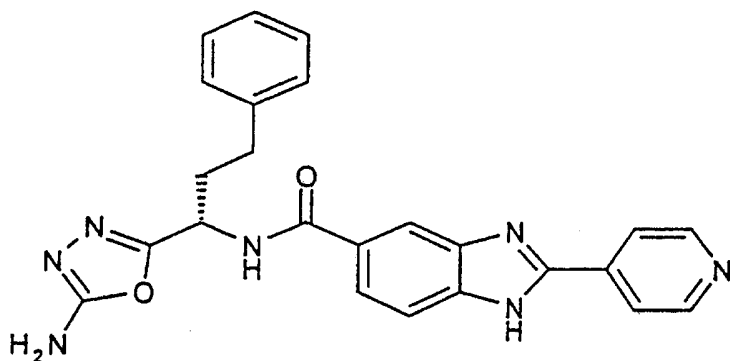
Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	pozn.
170	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	474,2	a)
171	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	C ₂₉ H ₃₄ N ₆ O ₂ S	531,2	a)
172	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₃ S	518,2	a)
173	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	C ₃₀ H ₂₇ N ₅ O ₂ S	522,7	a)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
174	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	$C_{24}H_{22}FN_5O_2S$	464,1	a)
175	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	$C_{27}H_{27}N_5O_3$	470,2	a)
176	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	$C_{29}H_{29}N_7O_2$	508,2	a)
177	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	$C_{28}H_{32}N_6O_2S$	517,3	a)

Příklad	Struktura	Sumární vzorec	MS (M+ H)	Pozn.
178	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	C ₂₆ H ₂₅ N ₅ O ₃ S	488,2	a)
179	<p style="text-align: right;">chirální</p> 	C ₂₈ H ₂₇ N ₇ O ₂ S	526,2	a)

Příklad 180:

Následující sloučenina byla připravena postupem a):



a) Příprava Z-homofenylalaninhydrazidu

5 g (16 mmol) Z-homofenylalaninu bylo rozpuštěno při laboratorní teplotě ve 100 ml methyl-terc.butyletheru, bylo přidáno 3,3 g (°6 mmol) N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 50 mg dimethylaminopyridinu a směs byla 2 h míchána při laboratorní teplotě. Na závěr byla reakční směs zfiltrována přes skládaný filtr a filtrát byl promyt 1M hydrogesíranem draselným,

nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Organická fáze byla sušena nad síranem hořečnatým zfiltrována a odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl rozpuštěn ve 20 ml suchého ethanolu, bylo přidáno 0,78 ml (16 mmol) hydrazinhydrátu a směs byla míchána 2 h při laboratorní teplotě. Průběh reakce byl sledován pomocí tenkovrstvé chromatografie (DC) a po ukončení reakce byla směs odpařena za sníženého tlaku. Zbytek byl krystalizován ze směsi ethylacetát/n-heptan = 1:1 za vzniku Z-homofenylalaninhydrazidu, který byl použit do další reakce.

b) Příprava benzylesteru [1-(5-amino-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl)-3-fenyl-propyl]karbamové kyseliny:

0,66 g Z-Homofenylalaninhydrazidu bylo suspendováno při laboratorní teplotě v 10 ml vody, bylo přidáno 200 mg hydrogenuhličitanu draselného a poté byl přikapán roztok bromkyanu (5 M roztok v acetonitrilu). Směs byla míchána 3 h při laboratorní teplotě a poté byla několikanásobně extrahována s ethylacetátem. Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým, zfiltrovány a odpařeny za sníženého tlaku. Zbytek byl míchán s methyl(terc.butyl)-etherem, odsát a sušen za sníženého tlaku. Takto získaný benzylester [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenyl-propyl]-karbamové kyseliny byl použit bez dalšího čištění v následujícím kroku.

c) Příprava 5-(1-Amino-3-fenylpropyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylaminu:

0,33 g benzylesteru [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenyl-propyl]-karbamové kyseliny bylo rozpuštěno při laboratorní teplotě v 50 ml suchého methanolu, pak byl pod

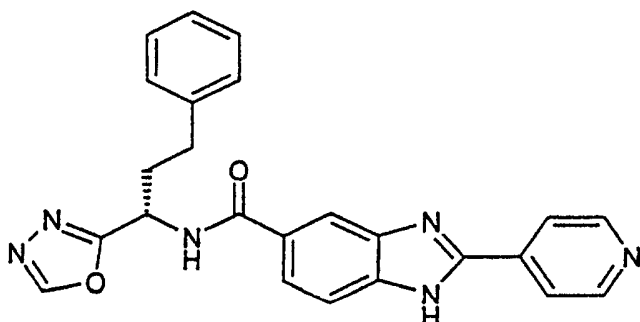
argonovou atmosférou přidán hydrogenační katalyzátor (10% paladium na uhlíku) a směs byla hydrogenována 3 hod za laboratorní teploty. Reakční směs byla zfiltrována přes cellit, filtrát byl odpařen za sníženého tlaku a zbytek byl sušen ve vysokém vakuu. Byl získán 5-(1-amino-3-fenylpropyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylaminu, který byl použit v dalším kroku bez následného čištění.

d) Příprava [1-(5-amino[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenylpropyl]-amidu 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny:

0,18 g 5-(1-Amino-3-fenylpropyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylaminu bylo rozpuštěno za laboratorní teploty v 10 ml suchého dimethylformamidu, bylo přidáno 200 mg 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny, 270 mg TOTU a 0,12 ml diisopropylethylaminu a směs byla míchána 4 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla odpařena, zbytek byl dán do ethylacetátu a postupně promyt s vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organické fáze byly sušeny nad síranem hořečnatým, zfiltrovány a odpařeny. Zbytek byl míchán s methyl(terc.butyl)etherem, zfiltrován a sušen ve vysokém vakuu. Byl získán [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenylpropyl]-amidu 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny, který tál za rozkladu při 160 °C.

Příklad 181

Následující sloučenina byla připravena postupem a):



a) Z-homofenylalaninhydrazid byl připraven podle postupu v příkladu 180.

b) Příprava benzylesteru (1-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-3-fenylpropyl)karbamové kyseliny

1 g Z-homofenylalaninhydrazid byl za laboratorní teploty suspendován společně s 8 ml orthomravenčanu ethylnatého a byl 4 h zahříván k varu. Ochlazená reakční směs byla zpracována s methyl(terc.butyl)etherem, sraženina byla zfiltrována a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn chromatograficky na silikagelu s využitím ethylacetát/n-heptan 1/1 za vzniku benzylesteru (1-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-3-fenylpropyl)karbamové kyseliny, který byl použit do dalšího kroku.

c) Příprava 1-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-3-fenylpropylaminu byla provedena analogicky k přípravě 5-(1-amino-3-fenylpropyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-ylaminu jak bylo popsáno v příkladu 180.

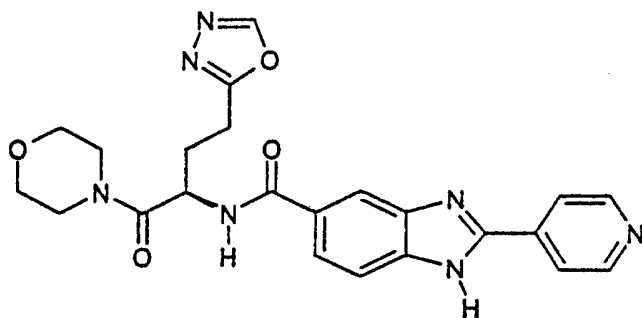
d) Příprava 1-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-3-fenylpropyl)amidu 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny:

220 mg 1-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-3-fenylpropylaminu bylo při pokojové teplotě rozpuštěno v 10 ml suchého dimethylformamidu, pak bylo přidáno 260 mg 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny, 350 mg TOTU a 0,15 ml diisopropylethylaminu a směs byla 4 h míchána při laboratorní teplotě. Reakční směs byla odpařena, zbytek byl dán do ethylacetátu a byl postupně promyt s vodou, nasyceným

roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze byla sušena nad síranem hořečnatým, zfiltrována a odpařena. Zbytek byl chromatografován se směsí dichlormethan/methanol 8/1 na silikagelu za vzniku (1-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-3-fenylpropyl)amidu 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny, který taje za rozkladu při 103 °C.

Příklad 182

Následující sloučenina byla připravena podle postupu a):



a) Příprava L-N-benzyloxykarbonyl-4-([1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2-aminobutanové kyseliny

1 g γ -hydrazidu Z-glutaminové kyseliny byl společně se 30 mg p-toluensulfonové kyseliny suspendován ve 20 ml orthomravenčanu triethylnatého a byl míchán při laboratorní teplotě. Suspenze se vyčeřila po 30 min, takto vzniklý roztok byl zfiltrován a naředěn se 100 ml vody. Po přidání 20 ml 2N kyseliny chlorovodíkové byla směs pětikrát extrahována s ethylacetátem a spojené organické fáze byly sušeny nad síranem sodným. Filtrací byl získán roztok, který odpařením za sníženého tlaku poskytl vazkou průsvitnou hmotu.

b) Příprava morfolidu L-N-benzyloxykarbonyl-4-([1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2-aminobutanové kyseliny

300 mg L-N-benzyloxykarbonyl-4-([1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2-aminobutanové kyseliny a 200 mg EDC-hydrochloridu bylo

rozpuštěno ve 20 ml dichlormethanu a poté bylo přidáno 2 ml morfolinu. Po dvoudenním míchání při laboratorní teplotě byl roztok 3x promyt nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 3x promyta roztokem kyseliny citronové a jednou promyta nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze byla sušena síranem sodným a po filtraci byla odpařena za sníženého tlaku. Byl získán žlutavý průhledný zbytek.

c) Příprava morfolidu L-4-([1,3,4]Oxadiazol-2-yl)-2-aminobutanové kyseliny

70 mg morfolidu L-N-benzyloxykarbonyl-4-([1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2 aminobutanové kyseliny bylo rozpuštěno ve 20 ml methanolu a bylo přidáno 5% paladium na aktivním uhlí (na špičku špachtle) a suspenze byla míchána pod vodíkovou atmosférou. Po třech hodinách byl katalyzátor zfiltrován přes celit a filtrát byl po filtraci přes 0,45 µm filtr odpařen za sníženého tlaku.

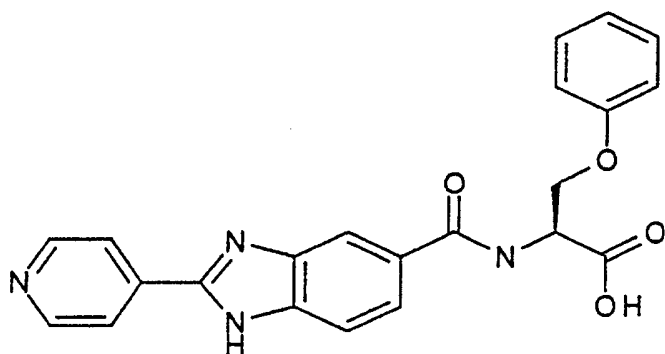
d) Příprava [1-(morfolin-4-karbonyl)-3-[1,3,4]oxadiazol-2-yl-propyl]-amid 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny

43 mg 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny, 75 mg HATU a 51 mg diisopropylethylaminu bylo rozpuštěno v 1 ml N,N-dimethylformamidu a směs byla míchána 10 min a bylo přidáno 40 mg morfolidu L-4-([1,3,4]oxadiazol-2-yl)-2-aminobutanové kyseliny ve 0,4 ml N,N-dimethylformamidu. Po 7 h míchání při laboratorní teplotě bylo přidáno 200 mg aminomethylpolystyrenu (1,37 mmol/g) a 20 ml N,N-dimethylformamid. Po 1 h byla směs zfiltrována a N,N-dimethylformamid byl oddestilován za sníženého tlaku. Zbytek byl rozmíchan se studeným acetonitrilem. Nerozpuštěný zbytek byl rozdrcen a acetonitrilový roztok byl podroben gradientové

filtraci přes RP18-silikagel se směsí voda/acetonitril. Byla izolována sklovitá žlutavá pevná látka.

Příklad 183

Příprava hydrogenacetátu 3-fenoxy-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxyl)-amino]propionové kyseliny



a) 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylová kyselina
(dále nazývaná sloučeninou I)

15,2 g (0,1 mol) 3,4-diaminobenzenové kyseliny bylo suspendováno v 1 l nitrobenzenu a bylo přidáno 11,2 g (0,104 mol) pyridin-4-aldehydu. Směs pak byla zahřívána za silného míchání na teplotu 145 °C až 155 °C po dobu 8 h. Po ochlazení roztoku byla vzniklá sraženina odsáta a velmi dobře promyta s ethylacetátem a dichlormethanem. Kvůli čištění byl surový produkt zahříván k varu ve směsi 300 ml methanolu, 100 ml dichlormethanu a 10 ml DMF. Po ochlazení byl nerozpuštěný produkt zfiltrován a promyt s dichlormethanem. Získaný materiál byl dán do 200 ml DMSO a zahříván až ke vzniku homogenního roztoku, poté ochlazen na 50 °C a bylo přidáno 200 ml methanolu. Produkt vykrytalizoval po přibližně 30 minutách při laboratorní teplotě. Sraženina byla zfiltrována a promyta dobře s methanolem. Výtěžek: 19,4 g.

b) Hydrochlorid (S) 2-amino-3-fenylpropionové kyseliny (M.w. 217,6)

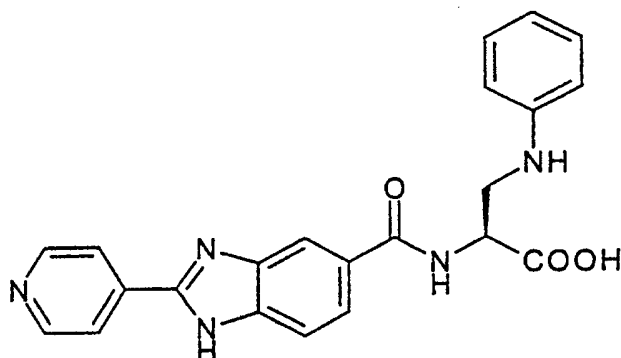
2,8 g Trt-Ser-OMe (Bachem), 0,75 g fenolu a 2,25 g trifenylfosfínu bylo rozpuštěno v 60 ml absolutního THF a při 0 °C bylo během 30 minut přikapáno 1,49 g diethylesteru azodikarboxylové kyseliny. Reakční směs byla 30 min míchána při 0°C, pak byla zahřáta na laboratorní teplotu (asi 1 h). Ke zpracování bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku a surový produkt byl čištěn chromatograficky na silikagelu (heptan:EE = 1,5:1). Takto získaný methylester kyseliny (S)-2-tritylamino-3-fenoxypropionové vykrytalizoval pomalu ve formě dlouhých jehlic a chránicí skupina byla odštěpena zahříváním s 5N HCl pod refluxem po dobu 5 hod. Reakční roztok byl pod vakuem opakovaně odpařen s toluenem dosucha a zbytek byl krystalizován z malého množství terc.butanolu.

reakční krok c)

239 mg 2-Pyridin-4-yl-1H-benzoimidazol-5-karboxylové kyseliny z kroku a) bylo suspendováno v 10 ml DMF a poté bylo přidáno 328 mg TOTU a 0,17 ml ethyldiisopropylaminu. Směs byla míchána 45 minut při laboratorní teplotě a ke vzniklému čirému roztoku bylo přidáno 217,6 mg hydrochloridu (S)-amino-3-fenoxypropionové kyseliny z kroku b) a 0,34 ml ethyldiisopropylaminu. Po 4 h míchání byla směs odpařena za sníženého tlaku a titulní sloučenina byla izolována pomocí flash chromatografie na silikagelu (DCM:MeOH:AcOH:voda = 70:10:1:1). Získaná titulní sloučenina vykazovala molekulovou hmotnost 402,41, molekulová hmotnost 402; Sumární vzorec $C_{22}H_{18}N_4O_4$.

Příklad 184

Hydrogenacetát 3-fenylamino-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karbonyl)-amino]propionové kyseliny



a) L-2-Amino-3-fenylaminopropionová kyselina

2,74 g Trifenylfosfinu bylo rozpuštěno po zahřátí ve 30 ml acetonu a s vyloučením vzdušné vlhkosti byl roztok ochlazen na $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ (kvůli tomu byl trifenylfosfin jemně namlet) a pak bylo při této teplotě přikapáno 1,82 ml diethylesteru azodikarboxylové kyseliny. Směs byla míchána 15 min při teplotě $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. K této směsi byl přikapán roztok 2,5 g N-benzyloxykarbonyl-L-serin v 5 ml acetonitrilu a 2 ml THF, přičemž teplota nepřesáhla $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. Pak byla směs míchána 1 h při teplotě $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté byla teplota zvýšena na laboratorní teplotu. Reakční roztok byl odpařen za sníženého tlaku a surový produkt byl čištěn pomocí středně tlakové chromatografie na silikagelu. (DCM/AcCN:20/1) Po odstranění rozpouštědla bylo získáno 1,4 g čistého N-benzyloxykarbonyl-L-serin- β -laktonu (viz. také Org. Synth. 1991 (70) 1) ve formě jemných jehliček. Tento lakton (1,2 g) byl rozpuštěn v 10 ml acetonitrilu a byl zahříván s 0,51 g anilinu pod refluxem. Po odstranění rozpouštědla byl produkt izolován pomocí chromatografie na silikagelu (DCM/MeOH/AcOH = 100/5/1). Bylo získáno 1,1 g (68%) L-benzyloxykarbonylamino-3-fenylaminopropionové kyseliny.

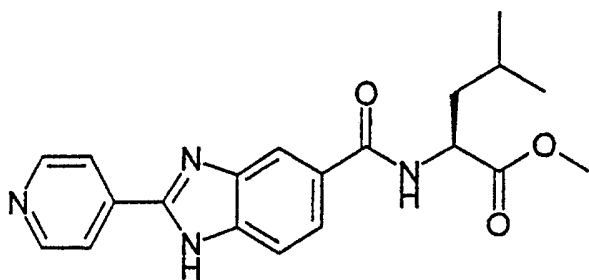
K odstranění chránicí skupiny byl tento Z-chráněný derivát rozpuštěn v methanolu, pod inertním plynem bylo přidáno 80 mg katalyzátoru (10%Pd-C) a poté byl zaváděn vodík až do úplného

odštěpení Z-chránící skupiny. Po odfiltrování katalyzátoru a odpaření filtrátu bylo získáno 0,58 g L-2-amino-3-fenylaminopropionové kyseliny (92%) ve formě žlutavých jemných jehliček.

Reakční krok b)

239 mg 2-Pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny získané v příkladu 183 bylo suspendováno v 10 ml DMF a poté bylo přidáno 328 mg TOTU a 0,17 ml ethyldiisopropylaminu. Směs byla míchána 45 min při laboratorní teplotě a ke vzniklému čirému roztoku byl přidán roztok 180,2 mg (S) 2-amino-3-fenylaminopropionové kyseliny a 0,34 ml ethyldiisopropylaminu. Po 4 hod byla směs odpařena za sníženého tlaku a titulní sloučenina byla izolována pomocí flash chromatografie na silikagelu (DCM:MeOH:AcOH:voda = 70:10:1:1). Vzniklá titulní sloučenina vykazovala m. hm. 401,43. Sumární vzorec $C_{22}H_{19}N_5O_3$.

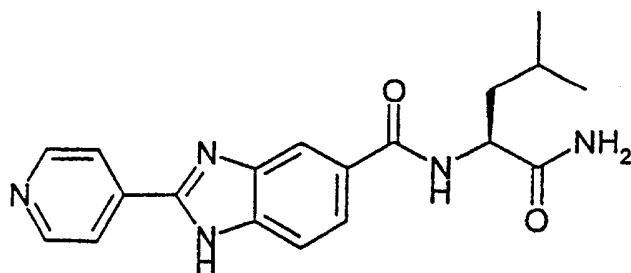
Příklad 185



239,2 mg (1 mmol) sloučeniny I připravené jako v příkladu 183 bylo rozpuštěno v 8 ml DMF, poté bylo přidáno 182,7 mg (1 mmol) H-Leu-OMe.HCl, 328 mg (1 mmol) TOTU a 0,34 ml (2 mmol) ethyldiisopropylaminu. Po 6 hod míchání při laboratorní teplotě bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku, zbytek byl dán do ethyletheru a směs byla promyta třikrát s vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze byla sušena a odpařena za sníženého tlaku do sucha. Zbytek

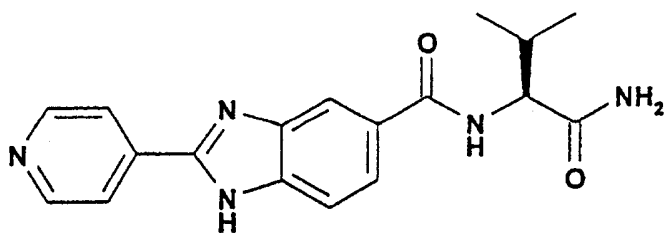
byl čištěn pomocí flash chromatografie na silikagelu (DCM/MeOH : 15/1). Výtěžek: asi 200 mg.

Příklad 186



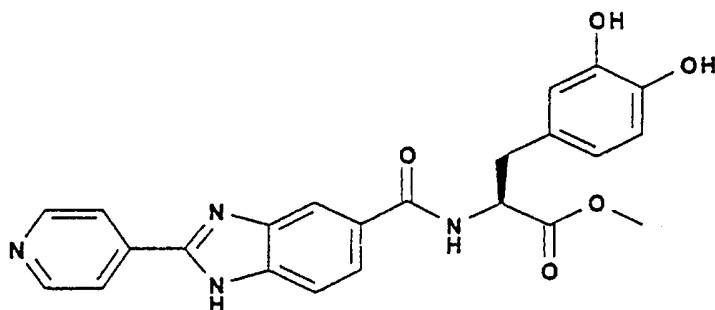
239,2 mg (1 mmol) sloučeniny I připravené jako v příkladu 183 bylo rozpuštěno v 8 ml DMF, poté bylo přidáno 166,6 mg (1 mmol) H-Leu-NH₂·HCl, 328 mg (1 mmol) TOTU a 0,34 ml (2 mmol) ethyldiisopropylaminu. Po 6 hod míchání při laboratorní teplotě bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku, zbytek byl dán do ethyletheru a směs byla promyta s vodou. Vodná fáze byla promyta dvakrát promyta s nasyceným roztokem chloridu sodného a EE/THF = 1/1. Spojené organická fáze byly promyty jednou nasyceným roztokem chloridu sodného, sušeny a odpařeny za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl zpracován s dichlormethanem a zfiltrován. Surový produkt byl povařen s DCM/EE = 1:1, zfiltrován a pořádně promyt s DCM/ether. Výtěžek: asi 200 mg.

Příklad 187



239,2 mg (1 mmol) sloučeniny I připravené jako v příkladu 183 bylo rozpuštěno v 8 ml DMF, poté bylo přidáno 152,6 mg (1 mmol) H-Val-NH₂.HCl, 328 mg (1 mmol) TOTU a 0,34 ml (2 mmol) ethyldiisopropylaminu. Po 6 hod míchání při laboratorní teplotě bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku, zbytek byl dán do ethyletheru a směs byla promyta s vodou. Vodná fáze byla promyta dvakrát promyta s nasyceným roztokem chloridu sodného a EE/THF = 1/1. Spojené organická fáze byly promyty jednou nasyceným roztokem chloridu sodného, sušeny a odpařeny za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl zpracován s dichlormethanem a zfiltrován. Surový produkt byl povařen s DCM/EE = 1:1, zfiltrován a pořádně promyt s DCM/ether. Výtěžek: asi 200 mg.

Příklad 188

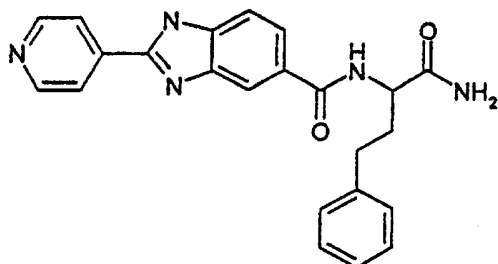


239,2 mg (1 mmol) sloučeniny I připravené jako v příkladu 183 bylo rozpuštěno v 8 ml DMF, poté bylo přidáno 247,7 mg (1 mmol) H-Dopa-OMe.HCl, 328 mg (1 mmol) TOTU a 0,34 ml (2 mmol) ethyldiisopropylaminu. Po 6 hod míchání při laboratorní teplotě bylo rozpouštědlo odstraněno za sníženého tlaku, zbytek byl dán do ethyletheru a směs byla promyta třikrát s vodou a nasyceným roztokem chloridu sodného. Organická fáze byla sušena a odpařena za sníženého tlaku do sucha. Zbytek byl zpracován s dichlormethanem a zfiltrován. Surový produkt

byl povařen s DCM/EE = 1:1, zfiltrován a pořádně promyt s DCM/ether. Výtěžek: asi 200 mg.

Příklad 189

Následující sloučenina byla připravena postupem c):



2,0 g polystyrenové pryskyřice-Am RAM, 160-200 mikronů (0,64 mmol/g; Rapp Polymere) bylo dáno do plastové stříkačky, byla ponechána máčet 20 min v DMF a poté byla ponechána 20 minut s roztokem DMF/piperidin (1:1). Po promytí s DMF, DCM a ještě jednou s DMF byla pryskyřice uvedena do dalšího syntetického kroku.

Reakční krok a)

K roztoku Fmoc-homoPheOH (0,71 g, 3,84 mmol) a HOBt-hydrát (0,59 g, 3,84 mmol) v DMF byl přidán DIC /0,59 ml, 3,84 mmol). Vzniklý roztok byl převeden do výše zmíněné stříkačky a směs byla třepána 16 h při laboratorní teplotě. Pryskyřice byla poté promyta s DMF (10x15 ml), DCM (4 x 15 ml) a DMF (2 x 15 ml) a byla uchovávána při 4 °C. Kvůli kontrole reakce byl pro KAISER test odebrán jeden kousek pryskyřice.

Reakční krok b)

Pryskyřice byla podle výše uvedeného postupu odchráněna a promyta. K roztoku 4-fluor-3-nitrobenzoové kyseliny (0,71 g, 3,84 mmol) a HOBt hydrát (0,59 g, 3,84 mmol) v DMF (asi 15 ml) byl přidán DIC (0,59 ml, 3,84 mmol). Tento roztok byl přidán do stříkačky k připravené pryskyřici a směs byla 16 hodin třepána při laboratorní teplotě. Pryskyřice byla

promyta s DMF (10x15 ml) a uchována při 45 °C. Pro kontrolu reakce byl pro KAISER test odebrán malý kousek pryskyřice.

Reakční krok c)

Roztok 4-(aminomethyl)pyridinu (1,4 ml, 12,8 mmol) v DMF (10 ml) byl přidán k připravené pryskyřici a směs byla nechána třepat 2 dny při laboratorní teplotě. Pryskyřice byla promyta s DMF (8 x 15 ml), DCM (4 x 15 ml) a DMF (2 x 15 ml). Poznámka: Dále bylo shledáno, že jednoduché zahřívání pryskyřice v DMA (dimethylacetamid namísto DMF) po dobu 16 h dává požadovaný hydroxybenzimidazol, čímž lze urychlit danou syntézu.

Reakční krok d)

Roztok pryskyřice v DMA byl naplněn do uzavíratelného skleněného reaktoru a reakční směs byla 16 h zahřívána na teplotu 125 °C za pomalého míchání. Následná cyklizace může být sledována pomocí GC/MS (po odštěpení alikvotu látky od pryskyřice). Po promytí s DMA (5 x 15 ml) byla pryskyřice uvedena do reakčního kroku e).

Reakční krok e)

K roztoku pryskyřice (0,5 g) z reakčního kroku d) v 0,5 ml DMA byl přidán tributylfosfín (0,6 ml) a směs byla 6 h zahřívána na 150 °C za slabého míchání. Pryskyřice byla promyta s DMF (20 x 10 ml), MeOH (10 x 10 ml) a DCM (10 x 10 ml).

Reakční krok f)

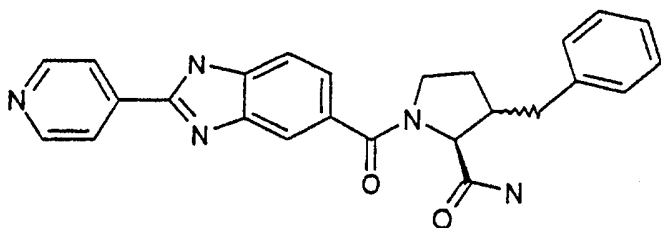
Odštěpení a čištění

Pryskyřice z bodu e) byla zpracována s TFA/H₂O (95/5) 3 h při laboratorní teplotě. TFA/H₂O byla odstraněna za sníženého tlaku a byla získána hnědá sklovitá látka jako surový produkt. Surový produkt byl chromatografován na silikagelu (flash-chromatografie, eluent: 95/5 DCM/2,0 M NH₃ v MeOH, potom 92/8 DCM/2,0 M NH₃ v MeOH. Požadované frakce byly

sebrány a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Produkt byl získán ve formě bílé tuhé látky. MS (ES, $M+H^+ = 400$). 1H NMR odpovídá výše uvedené struktuře.

Příklad 190

Následující sloučenina byla připravena postupem c):



A) Syntéza 3(R/S)-vinyl-2(S)-azido-3-fenylpropionové kyseliny

a) K roztoku ethylesteru 3-vinyl-4-fenylmásečné kyseliny (0,129 mol) ve vodném THF (120 ml/20 ml vody) byl přidán hydroxid lithný (monohydrát, 21 g, 645 mmol). Reakční směs byla míchána přes noc a poté byla zkoncentrována za sníženého tlaku. Zbytek byl rozdělen mezi AcOEt a vodný HCl (1M), fáze byly odděleny a vodná fáze byla dvakrát promyta s AcOEt. Spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného, sušeny nad $MgSO_4$, zfiltrovány a odpařeny za sníženého tlaku. Bylo získáno 15,6 g (výtěžek 62%) kyseliny, která byla použita v následujícím kroku.

b) K ochlazenému roztoku ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) výše získané kyseliny (1,74 g, 9,16 mmol) ve vodném THF (10 ml) byl přidán triethylamin (1,27 ml) a po 15 min byl přidán pivaloylchlorid (1,18 ml). Směs byla 1 h míchána při $0\text{ }^\circ\text{C}$ a byla ochlazená na $-78\text{ }^\circ\text{C}$. V oddělené baňce byl k ochlazenému roztoku ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) S-fenylloxazolidinonu (1,64 g) v THF (36 ml) pomalu přidán roztok b-butyllithia (5,7 ml, 1,6 M v hexanu). Roztok byl míchán 1 h při $-78\text{ }^\circ\text{C}$, zahřát na $0\text{ }^\circ\text{C}$ a pomocí kanuly přikapán k výše získanému roztoku. Po ukončení přidavku byl

roztok míchán přes noc při laboratorní teplotě a roztok byl odpařen na 1/3 objemu za sníženého tlaku. Vodný roztok byl extrahován třikrát s dichlormethanem, spojené organické fáze byly promyty hydroxidem sodným, sušeny nad MgSO_4 , zfiltrvány a odpařeny. Zbytek byl čištěn pomocí flash-chromatografie (silikagel, 5-20% AcOEt/hexan). Bylo získáno 2,06 g (67% výtěžek) imidu jako směs obou diastereoizomerů.

c) K ochlazenému roztoku ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) imidu (1,88 g, 5,61 mmol) ve vodném THF (15 ml) byla po kapkách přidána draselná sůl 1,1,1,3,3,3-hexamethyldisilazanu (14,6 ml, 0,5 M roztok v toluenu). Po 40 min byl přidán ochlazený ($-78\text{ }^\circ\text{C}$) roztok trimethylsilylazidu (2,51 g) v THF. Po dalších 35 min byla přidána kyselina octová (1,46 ml) a roztok byl ponechán míchat přes noc při laboratorní teplotě. Poté byla reakční směs rozdělena mezi dichlormethan a nasycený roztok chloridu sodného, organická fáze byla sušena nad MgSO_4 , zfiltrována a odpařena. Zbytek byl chromatografován na silikagelu pomocí flash-chromatografie (eluent: a) DCM/MeOH/vodný amoniak = 95/5/1; b) DCM; počáteční obsah a:b = 1:10 až do čistého DCM). Bylo získáno 2,5 g (95% výtěžek) azidového derivátu.

d) K ochlazenému roztoku ($0\text{ }^\circ\text{C}$) výše získaného azidoderivátu (2,5 g) v THF (20 ml) bylo přidáno 4 ml vody a hydroxid lithný monohydrát (558 mg) a 3 ml peroxidu vodíku (30%). Směs byla 3 h míchána při laboratorní teplotě a pak bylo přidáno 19 ml 10% roztoku síranu sodného. Roztok byl odpařen za sníženého tlaku na 1/10 původního objemu, získaný zbytek byl třikrát extrahován s ethylacetátem, spojené organické fáze byly sušeny nad MgSO_4 , zfiltrvány a odpařeny dosucha za sníženého tlaku. Zbytek byl čištěn pomocí flash chromatografie na silikagelu (eluent: 1-5% MeOH v 1% vodném amoniaku/99% DCM). Bylo získáno 912 mg požadované kyseliny (74% výtěžek).

B) Syntéza 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karbonyl-3-R,S-benzyl-S-prolinamidu

0,4 g Polystyrenové Knorr-pryskyřice (0,61 mmol/g) bylo dáno do plastové stříkačky, bylo ponecháno 20 minut bobtnat s DMF a poté bylo 20 minut ponecháno s roztokem DMF/piperidin (1:1). Po promytí s DMF, DCM a ještě jednou s DMF byla pryskyřice převedena do dalšího kroku.

Reakční krok a)

K výše získané pryskyřici byl přidán roztok 3(R/S)-vinyl-2(S)-azido-3-fenylpropionová kyselina (viz též kroky a) až d); 0,28 mmol), PyBOP (0,28 mmol) a DIPEA (0,32 mmol). Vzniklá směs byla třepána 16 h při laboratorní teplotě. Pryskyřice byla promyta (3 x 15 ml) a DCM (4 x 15 ml) a sušena ve vakuu. Pro kontrolu reakce pomocí KAISER testu byl odebrán kousek pryskyřice.

Reakční krok b)

Cyklohexen (23 mmol) byl přidán pod inertní atmosférou k 2M roztoku dicyklohexylboran/dimethylsulfid komplexu (11,6 mmol) ve vodném diethylatheru. Po jedné hodině byla získána bílá tuhá látka. Rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a byla přidána výše získaná pryskyřice společně s 10 ml DCM. Heterogenní směs byla lehce míchána 2,5 h až do ukončení vývoje plynu. Pryskyřice byla promyta s MeOH a odpařena za sníženého tlaku. Pryskyřice byla promyta s methanolem a sušena za sníženého tlaku. Poté byla pryskyřice míchána 1 h s 50/50 (obj./obj.) směsí ethanolaminu a DMF a poté byla promyta s MeOH a DCM (každý třikrát), na závěr byla vysušena.

Reakční krok c)

K roztoku 4-fluor-3-nitrobenzoové kyseliny (0,69 mmol) a HOAt (0,69 mmol) v DMF (asi 5 ml) byl přidán DIC (0,69 mmol). Tento roztok byl přidán do stříkačky k výše připravené pryskyřici a směs byla 16 hodin třepána při laboratorní

teplotě. Pryskyřice byla promyta s DMF (10x15 ml) a vysušena za vakua. Pro kontrolu reakce byl pro KAISER test odebrán malý kousek pryskyřice.

Reakční krok d)

Roztok 4-(aminomethyl)pyridinu (4,6 mmol) v DMF (4 ml) byl přidán k výše připravené pryskyřici a směs byla třepána 32 dní při laboratorní teplotě. Pryskyřice byla promyta s MeOH a DCM (každý 3 x 15 ml) a byla vysušena.

Reakční krok e)

Roztok pryskyřice v DMA byl naplněn do uzavíratelného skleněného reaktoru a reakční směs byla 16 h zahřívána na teplotu 125 °C za pomalého míchání. Následná cyklizace může být sledována pomocí GC/MS (po odštěpení alikvotu látky od pryskyřice). Po promytí s MeOH a DMA (každý 3 x 15 ml) byla pryskyřice vysušena.

Reakční krok f)

K roztoku pryskyřice (0,021 mmol) z reakčního kroku e) v DMA (3,0 ml) byl přidán tributylfosfin (0,5 ml) a směs byla 5 h mírně míchána při teplotě 125 °C. Pryskyřice pak byla promyta s DMF (2 x 10 ml), MeOH (2 x 10 ml) a DCM (3 x 10 ml) a byla sušena za sníženého tlaku.

Reakční směs g)

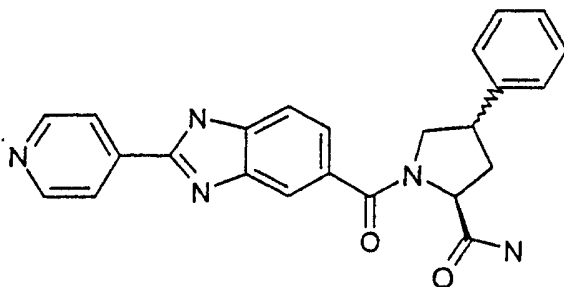
Odštěpení a čištění

Pryskyřice z bodu f) byla zpracována s TFA/H₂O (97/3) 1 h při laboratorní teplotě. TFA/H₂O byla odstraněna za sníženého tlaku a byla získána hnědá sklovitá látka jako surový produkt. Surový produkt byl chromatografován na silikagelu (flash-chromatografie, eluent: 95/5 DCM/2,0M NH₃ v MeOH, potom 92/8 DCM/2,0M NH₃ v MeOH. Požadované frakce byly spojeny a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Produkt byl získán jako bílá tuhá látka.

MS (ES, $M+H^+ = 426$) 1H NMR odpovídá výše uvedenému strukturnímu vzorci.

Příklad 191

Následující sloučenina byla připravena postupem c):



1,5 g Polystyrenové Knorr pryskyřice (0,64 mmol/g) bylo dáno do plastové stříkačky, bylo ponecháno bobtnat s DMF po dobu 20 min a poté bylo zpracováno 20 min směsí DMF/piperidin (1:1). Po promytí s DMF, DCM a ještě jednou s DMF byla pryskyřice použita v dalším reakčním kroku.

Reakční krok a)

Roztok Fmoc-3R,S-fenyl-S-prolinu (1,5 mmol), PyBOP (1,5 mmol) a DIPEA (2,1 mmol) v DCM byl přidán k pryskyřici. Vzniklá směs byla 16 h třepána při laboratorní teplotě. Pryskyřice byla promyta s DCM (4 x 15 ml), MeOH (2 x 15 ml) a DCM a byla sušena za sníženého tlaku. Pro kontrolu reakce byl proveden KAISER test na odebraném kousíčku pryskyřice.

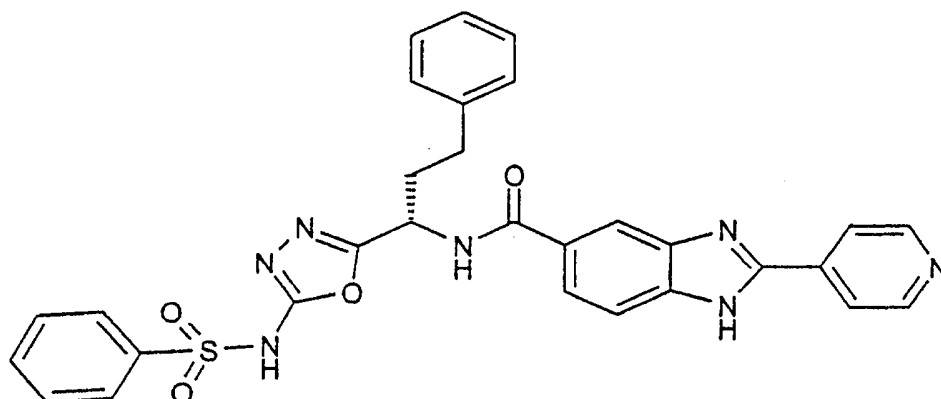
Reakční krok b)

Pryskyřice byla převedena na požadovanou sloučeninu podobně jako bylo popsáno v Příkladu 190.

MS (ES, $M+H^+ = 412$) 1H NMR odpovídá výše uvedené struktuře.

Příklad 192

Následující sloučenina byla připravena postupem a):



a) Příprava Z-homofenylalaninhydrazidu

Z-Homofenylalaninhydrazid byl připraven podle popisu v Příkladu 180a.

b) Příprava benzylesteru [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenylpropyl]karbamové kyseliny

Benzylester [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenylpropyl]karbamové kyseliny byl připraven podle popisu v Příkladu 180b.

c) Příprava benzylesteru [1-(5-benzensulfonfylamino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenylpropyl]karbamové kyseliny

0,35 g sloučeniny z příkladu 192b bylo rozpuštěno za laboratorní teploty v 5 ml pyridinu, bylo přidáno 0,13 ml benzensulfonylchloridu a směs byla 4 h míchána při 80 °C. Pak bylo přidáno dalších 0,13 ml benzensulfonylchloridu a směs byla míchána další 2 h při 80 °C. Reakční směs byla odpařena ve vakuu, zbytek byl rozpuštěn v ethylacetátu a byl promyt dvakrát s vodou a jednou s nasyceným roztokem chloridu sodného, sušen nad síranem hořečnatým, zfiltrován a odpařen ve vakuu. Byl získán benzylester [1-(5-benzensulfonfylamino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenylpropyl]karbamové kyseliny, který byl použit bez dalšího čištění do následné reakce.

d) Příprava N-[5-(1-amino-3-fenylpropyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzensulfonamidu:

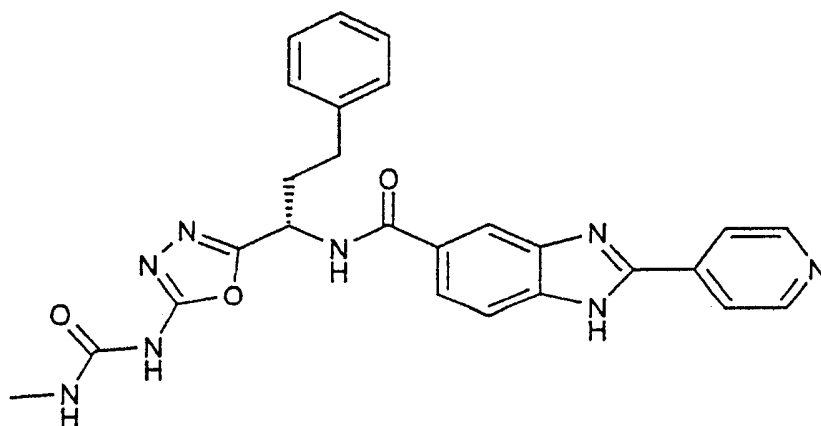
0,18 g sloučeniny 192c bylo rozpuštěno za laboratorní teploty ve 30 ml suchého methanolu, pod argonem byl přidán katalyzátor Pd/Ca směs byla hydrogenována 4 h. Po filtraci, promytí zbytku s methanolem a odpaření filtrátu byl získán N-[5-(1-amino-3-fenylpropyl)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-benzen-sulfonamid, který byl použit do dalšího kroku.

e) Příprava [1-(5-benzensulfonylamino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenylpropyl]amidu 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny

70 mg sloučeniny podle příkladu 192d bylo rozpuštěno při laboratorní teplotě v 5 ml suchého DMF, bylo přidáno 30 μ l diisopropylaminu, 48 mg 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny a 66 mg TOTU. Po 4 h míchání při laboratorní teplotě byla reakce ukončena a reakční směs byla odpařena. Zbytek byl zpracován s ethylacetátem a vodou. Rozpouštědlo bylo dekantováno, olejový zbytek byl zpracován s horkým acetonem, ochlazen a krystalický produkt byl oddělen filtrací, promyt s acetonem a vysušen. Byl získán [1-(5-benzensulfonylamino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenylpropyl]amid 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny, který taje při 220 °C za rozkladu.

Příklad 193

Následující sloučenina byla připravena postupem a):



a) Příprava Z-homofenylalalninhydrazidu

Z-Homofenylalaninhydrazid byl připraven podle popisu v Příkladu 180a.

b) Příprava benzylesteru [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenylpropyl]karbamové kyseliny

Benzylester [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenylpropyl]karbamové kyseliny byl připraven podle popisu v Příkladu 180b.

c) Příprava benzylesteru {1-[5-(3-Methylureido)[1,3,4]-oxadiazol-2-yl]-3-fenylpropyl}karbamové kyseliny

350 mg Benzylesteru [1-(5-amino-[1,3,4]oxadiazol-2-yl)-3-fenylpropyl]karbamové kyseliny bylo rozpuštěno v 5 ml suchého dimethylsulfoxidu, bylo přidáno 140 mg uhličitanu draselného a 140 mg methylisokyanátu a směs byla 16 h míchána při 80 °C. Reakční směs byla ochlazená, byl přidán ethylacetát a směs byla promyta dvakrát s vodou a jednou s nasyceným roztokem chloridu sodného. Roztok byl pak sušena nad síranem hořečnatým, zfiltrován a odpařen ve vakuu. Byl získán benzylester {1-[5-(3-methylureido)[1,3,4]-oxadiazol-2-yl]-3-fenylpropyl}karbamové kyseliny, který byl bez dalšího čištění použit v následujícím kroku (hydrogenolýza).

d) Příprava 1-[5-(1-amino-3-fenylpropyl)[1,3,4]-oxadiazol-2-yl]močoviny

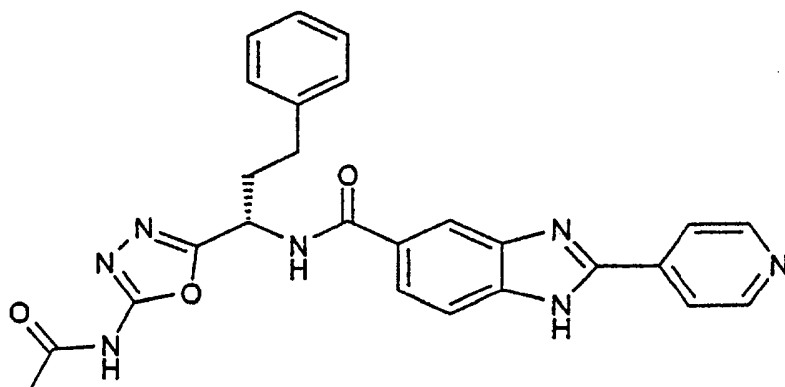
120 mg sloučeniny z předchozího kroku bylo při laboratorní teplotě rozpuštěno ve 20 ml suchého methanolu, pod argonovou atmosférou byl přidán katalyzátor Pd/C a směs byla 4 h hydrogenována za laboratorní teploty. Reakční směs byla zfiltrována, zbytek byl promyt methanolem a filtrát byl odpařen ve vakuu. Byla získána 1-[5-(1-amino-3-fenylpropyl)-[1,3,4]-oxadiazol-2-yl]močovina, která byla použita bez dalšího čištění v následném kroku.

e) Příprava {1-[5-(3-methylureido)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-3-fenylpropyl}amidu kyseliny 3-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové

30 mg sloučeniny z předchozího kroku bylo za laboratorní teploty rozpuštěno ve 3 ml suchého DMF a bylo přidáno 33 mg 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové kyseliny, 20 μ l diisopropylaminu a 40 mg TOTU a směs byla míchána 4 h při laboratorní teplotě. Reakční směs byla odpařena ve vakuu, zbytek byl zpracován se směsí ethylacetát/tetrahydrofuran 1/1, roztok byl promyt s vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, sušen nad síranu hořečnatého, zfiltrován a odpařen ve vakuu. Byl získán {1-[5-(3-methylureido)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-3-fenylpropyl}amid kyseliny 3-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové, který vykazoval hmotnostní spektrum $m/z = 497,3$ ($=MH^+$).

Příklad 104

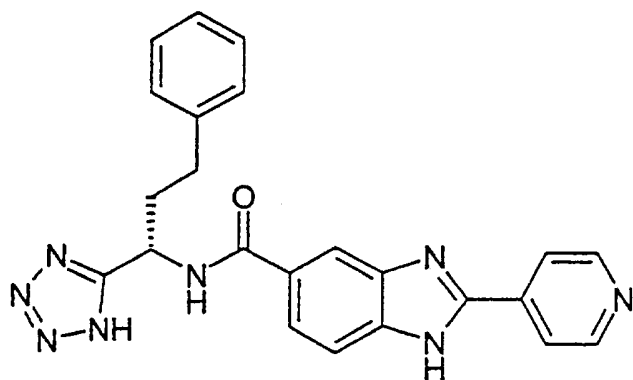
Následující sloučenina byla připravena postupem a):



[1-(5-acetylamino)-[1,3,4]oxadiazol-2-yl]-3-fenylpropyl amid kyseliny 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové byl připraven v podstatě analogickým způsobem, s tou výjimkou, že byl použit acetylchlorid namísto methylisokynátu. Sloučenina vykazuje bod tání 183-186 °C za rozkladu.

Příklad 195

Následující sloučenina byla připravena postupem a):



a) Příprava benzylesteru (1-kyano-3-fenylpropyl)-karbamové kyseliny:

2,78 g Benzylesteru (1-karbamoyl-3-fenylpropyl)karbamové kyseliny, vyrobené z L-homofenylalaninamid hydrochloridu a N-Cbz-sukcinimidu, bylo rozpuštěno ve 30 ml suchého pyridinu a bylo přidáno 6 ml acetanhydridu. Reakční směs byla míchána 24 h při teplotě 75 °C. Ochlazený roztok byl odpařen ve vakuu, bylo přidáno 100 ml ethylacetátu a roztok byl promyt třikrát

s 50 ml 5% roztoku kyseliny citronové a nasyceného roztoku chloridu sodného. Organický extrakt byl sušen nad síranem hořečnatým, zfiltrován, odpařen ve vakuu a chromatografován na silikagelu se směsí n-heptan/ethylacetát 1/1. Byl získán benzylester (1-kyano-3-fenylpropyl)-karbamové kyseliny, který byl použit v následujícím kroku bez dalšího čištění.

b) Příprava benzylesteru [3-fenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)propyl]-karbamové kyseliny:

0,15 g sloučeniny z příkladu 195b bylo společně s 0,115 g trimethylzinkazidu suspendováno v 5 ml suchého toluenu a byl míchán 6 h pod refluxem. Ochlazená reakční směs byla okyselena etherickým chlorovodíkem a byla ponechána stát přes noc v lednici. Druhý den byla směs odpařena ve vakuu a byla chromatografována na silikagelu s využitím směsi dichlormethan/methanol 9/1. Takto získaný benzylester [3-fenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)propyl]-karbamové kyseliny byl použit v dalším reakčním kroku bez následného čištění.

c) Příprava 3-fenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)propylamin:

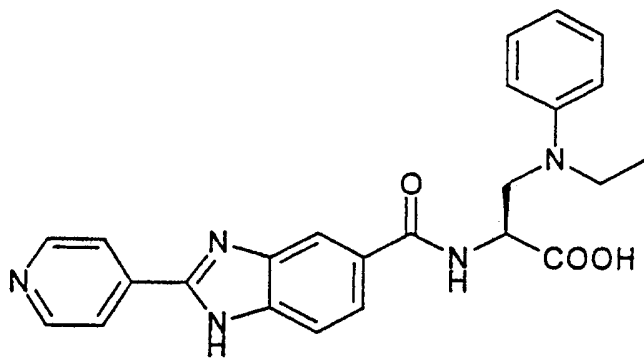
337 mg sloučeniny z příkladu 195b bylo rozpuštěno ve 2 ml acetonu, bylo přidáno 0,477 ml triethylsilanu, jedna kapka triethylaminu a špička špachtle chloridu paladnatého a směs byla míchána 3 h pod refluxem. Ochlazený roztok byl zfiltrován, odpařen ve vakuu a zbytek byl sušen ve vysokém vakuu. Takto získaný 3-fenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)propylamin byl použit v další syntéze.

d) Příprava [3-fenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)propyl]amidu kyseliny 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové:

0,9 mmol sloučeniny z příkladu 195c bylo rozpuštěno v 5 ml suchého DMF a bylo přidáno 0,9 mmol 2-pyridin-4-yl-1H-

benzimidazol-5-karboxylové kyseliny, 0,365 ml diisopropylaminu a 415 mg TOTU a směs byla míchána 20 h při laboratorní teplotě a další 4 h při 50 °C. Reakční směs byla odpařena ve vakuu, zbytek byl dán do ethylacetátu, promyt s vodou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, sušen nad síranem hořečnatým, zfiltrován a odpařen ve vakuu. Takto získaný surový produkt byl chromatografován na silikagelu pomocí směsi dichlormethan/methanol/voda/kyselina octová 60/10/1/1. Byl získán [3-fenyl-1-(1H-tetrazol-5-yl)propyl]amid kyseliny 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karboxylové, který se rozkládal při 87 °C a který vykazoval molekulový pík $m/z = 425,2$ (MH^+).

Příklad 196 Trifluoracetát 3-fenylaminoethyl-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karbonyl)-amino]propionové kyseliny



a) L-2-amino-3-fenylaminoethylpropionová kyselina

54,8 g (0,209 mol) Trifenylfosfinu bylo suspendováno v 600 ml acetonitrilu a s vyloučením vlhkosti byla směs ochlazena na -35 °C až -45 °C. Poté bylo při této teplotě během 50 min přikapáno 36,4 g (0,209 mol) diethylesteru azodikarboxylové kyseliny. Směs byla míchána 15 min při -35 °C. K této směsi byl přikapán roztok 50 g (0,209 mol) N-benzyloxykarbonyl-L-serinu v 500 ml acetonitrilu, tak aby přitom teplota

nepřestoupila $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$. Směs pak byla ponechána 12 h při teplotě $5\text{ }^{\circ}\text{C}$ a poté byla zahřáta na laboratorní teplotu. Reakční roztok byl odpařen za sníženého tlaku a surový produkt byl čištěn na silikagelu pomocí středně tlakové chromatografie. (DCM/AcCN : 25/1). Po odstranění rozpouštědla bylo získáno 20,8 g (výtěžek 45%) čistého N-benzyloxykarbonyl-L-serin- β -laktonu (viz také Org. Synth. 1991 (70), 1) ve formě jemných jehliček. Strukturální vzorec: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{NO}_4$; Mol.hm. = 221,2; MS(M+H) 222,1.

K 7,3 ml (57,36 mmol) N-ethylanilinu ve 250 ml acetonitrilu bylo pod argonovou atmosférou přidáno 15,5 ml (63,51 mmol) N,O-bis-(trimethylsilyl)acetamidu a směs byla míchána 3 h při $50\text{ }^{\circ}\text{C}$. Poté byl k roztoku při $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ přidán roztok výše uvedeného laktonu (10,7 g, 48,37 mmol) ve 250 ml acetonitrilu a směs byla 17 h zahřívána k refluxu. Po odstranění rozpouštědla byl zbytek zpracován s nasyceným roztokem uhličitanu sodného tak, aby hodnota pH nepřestoupila 9. Vodná suspenze byla promyta trochou diethyletheru a poté bylo pH nastaveno na hodnotu 6 až 7 pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové a s NaHPO_4^- bylo pH nastaveno na hodnotu 5. Vodný roztok byl několikrát extrahován s ethylacetátem. Po odpaření rozpouštědla byl získán požadovaný produkt ve výtěžku 45% (7,4 g). Sumární vzorec: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$; Mol. hm. = 342,4; MS (M+H) 343,2

K 75 ml methanolu bylo při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ přikapáno 6,5 ml (89,1 mmol) thionylchloridu a směs byla míchána 30 min. Pak byla přidána L-2-aminoethyl-3-fenylaminopropionová kyselina (8,6 g, 25,12 mmol) rozpuštěná v 75 ml methanolu během 30 min při $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ a směs byla míchána další 3 h při laboratorní teplotě. Po odpaření rozpouštědla byl zbytek rozpuštěn v ethylacetátu

a byl promyt s roztokem uhličitanu sodného. Po odpaření rozpouštědla a čištění pomocí flash-chromatografie (n-heptan/ethylacetát 7:3) bylo získáno 4,43 g (50% výtěžek) methylesteru L-2-aminoethyl-3-fenylaminopropionové kyseliny. Sumární vzorec: $C_{20}H_{24}N_2O_4$; Mol. hm. = 356,4; MS (M+H) 357,3.

K odštěpení chránicí skupiny bylo rozpuštěno 4,4 g (12,35 mmol) Z-chráněného derivátu v 500 ml methanolu. Pak bylo pod inertním plynem přidáno 100 mg katalyzátoru (10% Pd(OH)₂-C) a byl přiváděn vodík až do úplného odštěpení Z-chránicí skupiny. Po odfiltrování katalyzátoru a odpaření filtrátu bylo získáno 2,8 g L-2-aminoethyl-3-fenylaminopropionové kyseliny (kvant.). Sumární vzorec: $C_{12}H_{18}N_2O_2$; Mol. hm. = 222,3; MS (M+H) 223,1.

Reakční krok b)

2,4 g (10,03 mmol) 2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5 karboxylová kyselina připravená podle Příkladu 183 bylo suspendováno ve 350 ml DMF a poté bylo přidáno 4,2 g (12,80 mmol) TOTU a 2,3 ml (13,52 mmol) ethyldiisopropylaminu. Směs byla míchána 20 min při laboratorní teplotě a ke vzniklému čirému roztoku bylo přidáno 2,8 g (12,60 mmol) methylesteru (S)-2-amino-3-fenylaminethylpropionové kyseliny z bodu a). Směs byla míchána 2 h a poté byla odpařena za sníženého tlaku a methylester titulní sloučeniny byl izolován pomocí flash chromatografie na silikagelu (DCM:MeOH = 9:1). Výtěžek: 4,36 g (98%). Sumární vzorec: $C_{25}H_{25}N_5O_3$; Mol. hm. = 443,5; MS (M+H) 444,3.

4,3 g (9,7 mmol) takto získaného methylesteru byl hydrolyzován ve 400 ml methanolu přidavkem 200 ml 1M hydroxidu sodného 2 h při laboratorní teplotě. Po odpaření

methanolu bylo pH získané suspenze nastaveno pomocí NaH_2PO_4 na hodnotu 5. Při tom se produkt vyloučil z roztoku. Čištění pomocí flash chromatografie na silikagelu ($\text{DCM}:\text{MeOH} = 4:1$) a preparativní HPLC (acetonitril/0,1%/TFA) poskytlo 2,92 g (výtěžek 70%) trifluoracetátu 3-fenylaminoethyl-2-[(2-pyridin-4-yl-1H-benzimidazol-5-karbonyl)-amino]propionové kyseliny. Sumární vzorec: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$; Mol. hm. = 429,5; MS ($\text{M}+\text{H}$) 430,3. Bod tání: přibližně 258 °C (za rozkladu).

Farmakologické příklady

Filtr-test I_κB -kinázy

Aktivita I_κB -kinázy byla určena pomocí „Signa TECT™ Protein Kinase Assay System“ (Promega katalog 1998, str. 330; analogický k Signa TECT™ DNA-Dependent Protein Kinase předpis). Kináza byla čištěna podle Z. J. Chen (Cell 1996, vol. 84, str. 853-862) z HeLa buněčného extraktu a byla inkubována se substrátovým peptidem (Biotin-(CH_2)₆-DRHDSGLDSMKD-CONH₂) (20 μM). Reakční pufr obsahoval 50 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl_2 , 5 mM dithiothreitol (DTT), 10 mM β -glycerofosfát, 10 mM 4-nitrofenylfosfát, 1 μM mikrocystin-LR a 50 μM ATP (obsahující 1 mCi γ -³³P-ATP).

Metoda PKA, PKC, CK II

cAMP-závislé Proteinkináza A (PKA), proteinkináza C (PKC) a kaseinkináza II (CK II) byly určeny pomocí odpovídajících testovacích souprav Upstate Biotechnology podle předpisu výrobce při koncentraci ATP 50 μM . Rozdíl spočívá v tom, že byla namísto fosfocelulosového filtru použita MultiScreen destička (Millipore, Phosphocellulose MS-PH, Kat. MAPHNOB10) s odpovídajícím odsávacím systémem. Destičky nebo membrány (I_κB -kináza) byla nakonec proměřena na Wallac MicroBeta

scintilačním počítači. Bylo nasazeno 100 μM testované sloučeniny.

Každá sloučenina byla testována v dvojitém pokusu. Od střední hodnoty (enzym se sloučeninou nebo bez ní) byla odečtena střední hodnota slepého pokusu (bez enzymu) a byla spočtena % inhibice. Výpočet IC_{50} byl proveden pomocí softwarového balíčku GraFit 3.0. Následující Tabulka 6 shrnuje výsledky.

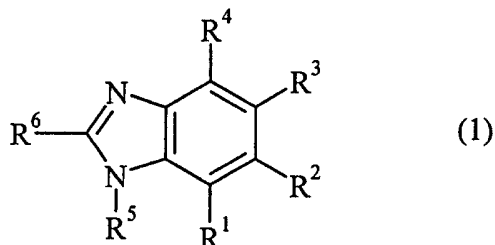
Tabulka 6: Kinázová inhibice sloučeninou o koncentraci 100 μM nebo IC_{50} v μM .

Příklad číslo:	IkB-Kináza IC_{50}	PKA %- inhibice	PKC %- inhibice	CK II %- inhibice
5	25	0	16	19
6	72	0	46	14
7	22	0	15	10
8	4	0	9	7
11	7	0	16	0
12	42	0	16	0
14	7	0	0	0
16	9	0	11	4
20	1	36	63	70
21	34	26	31	60
35	16	n.b.	n.b.	n.b.
37	36	n.b.	n.b.	n.b.
108	1	0	13	92
113	25	24 %	7 %	17 %
180	0,43	n.b.	n.b.	n.b.
181	0,62	n.b.	n.b.	n.b.
192	0,12	n.b.	n.b.	n.b.
193	0,36	n.b.	n.b.	n.b.
196	0,07	31	40	50

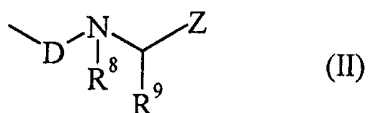
n.b. = nebylo stanoveno

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina vzorce I



a/nebo stereoizomerní forma sloučeniny vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelná sůl sloučeniny I, kde substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 označují zbytek vzorce II,



kde

D označuje $-C(O)-$, $-S(O)-$ nebo $-S(O)_2-$,

R^8 označuje vodíkový atom nebo alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy,

R^9 označuje

1. charakteristický zbytek aminokyseliny, vybraný ze skupiny přirozeně se vyskytujících α -aminokyselin alanin, valin, leucin, isoleucin, fenylalanin, tyrosin, tryptofan, serin, threonin, cystein, methionin, asparagin, glutamin, lysin, histidin, arginin, glutamová kyselina a asparagová kyselina.

2. charakteristický zbytek aminokyseliny, která nepatří mezi přírodní aminokyseliny jako třeba 2-aminoadipová kyselina, 2-aminomáselná kyselina, 2-aminoisobutanová kyselina, 2,4-diaminomáselná kyselina, 2,3-diamino-propionová kyselina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-1-karboxylová kyselina, 1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-3-karboxylová kyselina, 2-amino-

pimelinová kyselina, 3-(2-thienyl)-alanin, 3-(3-thienyl)-alanin, sarkosin, pipekolinová kyselina, 2-aminoheptanová kyselina, hydroxylysin, N-methylisoleucin, 6-N-methyllysin, norleucin, N-methylvalin, norvalin, ornithin, allo-isoleucin, 4-hydroxyprolin, allo-hydroxylysin, allo-threonin, 3-hydroxyprolin, 3-(2-naftyl)-alanin, 3-(1-naftylalanin), homocystein, homofenylalanin, homocysteinová kyselina, 2-amino-3-fenylaminoethyl-propionová kyselina, 2-amino-3-fenylaminopropionová kyselina, homotryptofan, cysteinová kyselina, 3-(2-pyridyl)alanin, 3-(3-pyridyl)alanin, 3-(4-pyridyl)alanin, fosfinothricin, 4-fluorfenylalanin, 3-fluorfenylalanin, 2-fluorfenylalanin, 4-chlorfenylalanin, 4-nitrofenylalanin, cyklohexylalanin, 4-aminofenylalanin, citrullin, 5-fluortryptofan, 5-methoxytryptofan, methionin-sulfon, methionin-sulfoxid, nebo $-NH-NR^{11}-CON(R^{11})_2$, kde R^{11} je definováno níže,

3. Aryl, který je nesubstituovaný nebo substituovaný, a je vybrán ze skupiny obsahující naftyl jako třeba 1-naftyl, 2-naftyl, bifenylyl jako 2-bifenylyl, 3-bifenylyl a 4-bifenylyl, anthryl a fluorenyl,

4. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný, a je vybrán ze skupiny obsahující pyrrol, imidazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, tetrazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, triazolon, oxadiazolon, isoxazolon, oxadiazolidindion, triazol, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, pyrazin, pyrimidin, indol, isoindol, indazol, ftalazin, chinolin, isochinolin, chinoxalin, chinazolin, cinnolin, -karbolin a benzo-anelované, cyklopenta-, cyklohexa- nebo cyklohepta-anelované deriváty těchto heterocyklů, nebo zbytek 2- nebo 3-pyrrolyl, fenylpyrrolyl jako 4- nebo 5-fenyl-2-pyrrolyl, 4-imidazolyl,

methyl-imidazolyl, jako 1-methyl-2-, -4- nebo -5-imidazolyl, 1,3-thiazol-2-yl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl-N-oxid, 2-pyrazinyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2-, 3- nebo 5-indolyl, substituovaný 2-indolyl, jako 1-methyl-, 5-methyl-, 5-methoxy-, 5-benzyloxy-, 5-chlor- nebo 4,5-dimethyl-2-indolyl, 1-benzyl-2- nebo -3-indolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-2-indolyl, cyklohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-chinolyl, 1-, 3- nebo 4-isochinolyl, 1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-chinoxaliny, 2-benzofuranyl, 2-benzothienyl, 2-benzoxazolyl, piperazinyl, benzothiazolyl, dihydropyridinyl, pyrrolidinyl, jako 2- nebo 3-(N-methylpyrrolidinyl), morfolinyl, thiomorfolinyl, tetrahydrothienyl nebo benzodioxolanyl.

5. (C₁-C₆)alkyl, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený a nesubstituovaný nebo substituovaný jedním, dvěma nebo třemi navzájem nezávislými substituenty:

5.1 aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný

5.2 heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, který je nesubstituovaný nebo substituovaný,

5.3 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, který je být nesubstituovaný nebo substituovaný,

5.4 -O-R¹¹,

5.5 =O,

5.6 halogen,

5.7 -CN,

5.8 -CF₃,

5.9 -S(O)_x-R¹¹, kde x je celé číslo 0, 1 nebo 2,

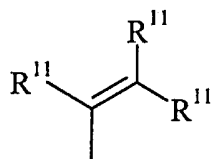
5.10 -C(O)-O-R¹¹,

5.11 -C(O)-N(R¹¹)₂,

5.12 -N(R¹¹)₂,

5.13 (C₃-C₆)-cykloalkyl,

5.14 zbytek vzorce



5.15. zbytek vzorce $\text{---}\equiv\text{---R}^{11}$

kde

R^{11} označuje

- a) vodíkový atom,
 - b) $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl, kde alkyl je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty:
 1. aryl, kde aryl je substituovaný nebo nesubstituovaný,
 2. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem,
 3. heterocyklus s 5-ti až 12-ti členným kruhem,
 4. halogen,
 5. $\text{-N-(C}_1\text{-C}_6)_n\text{-alkyl}$, kde n je celé číslo 1 nebo 2 a alkyl je nesubstituovaný nebo je substituovaný jedním, dvěma nebo třemi navzájem nezávislými substituenty halogen nebo -COOH ,
 6. $\text{-O-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ nebo
 7. -COOH ,
 - c) aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
 - d) 5-ti až 14-ti členný heteroaryl,
 - e) 5-ti až 12-ti členný heterocyklus a pro případ $(\text{R}^{11})_2$ má R^{11} nezávisle význam a) až e)
- Z je 1. aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

2. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

3. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus je nesubstituovaný nebo substituovaný,

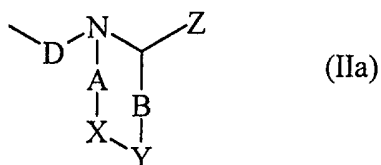
4. alkyl mající jeden až šest atomů uhlíku, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený a je jednou nebo dvakrát substituovaný s fenylem nebo OH,

5. $-C(O)-R^{10}$, kde R^{10} označuje

1. $-O-R^{11}$ nebo

2. $-N(R^{11})_2$ nebo

R^8 a R^9 tvoří společně s dusíkovým a uhlíkovým atomem, ke kterým jsou připojeny, heterocyklický kruh vzorce IIa,



kde D, Z a R^{10} jsou definovány stejně jako ve vzorci II,

A označuje dusíkový atom nebo zbytek $-CH_2-$,

B označuje kyslíkový, sírový, dusíkový atom nebo zbytek $-CH_2-$,

X označuje kyslíkový, sírový, dusíkový atom nebo zbytek $-CH_2-$,

Y chybí nebo označuje kyslíkový, sírový, dusíkový atom nebo zbytek $-CH_2-$, nebo

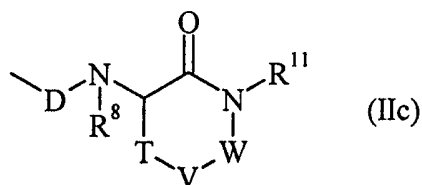
X a Y společně tvoří fenyl, 1,2-diazin, 1,3-diazin nebo 1,4-diazinový zbytek,

kde kruhový systém tvořený N, A, X, Y, B a uhlíkovým atomem neobsahuje více než jeden kyslíkový atom, X nepředstavuje kyslíkový, sírový nebo dusíkový atom, když A je dusík, neobsahuje více než jeden atom síry, 1, 2, 3 nebo 4 atomy dusíku a kde se zároveň nevyskytuje atom kyslíku a síry,

kde kruhový systém tvořený N, A, X, Y, B a uhlíkovým atomem je nesubstituovaný nebo je substituovaný jedním, dvěma nebo třemi navzájem nezávislými alkyly mající mi jeden až 6 atomů uhlíku, kde alkyl je nesubstituovaný nebo je jednou či dvakrát substituovaný následujícími substituenty

- 1.1. -OH,
- 1.2. (C₁-C₈)-alkoxy,
- 1.3. halogen,
- 1.4. -NO₂,
- 1.5. -NH₂,
- 1.6. -CF₃,
- 1.6. -OH,
- 1.7. methyldioxy,
- 1.8. -C(O)-CH₃,
- 1.9. -CH(O),
- 1.10. -CN,
- 1.11. -COOH,
- 1.12. -C(O)-NH₂,
- 1.13. (C₁-C₄)-alkoxykarbonyl,
- 1.14. fenyl,
- 1.15. fenoxy,
- 1.16. benzyl,
- 1.17. benzyloxy nebo
- 1.18. tetrazolyl nebo

R₉ a Z tvoří společně s uhlíkovým atomem, k němuž jsou připojeny, heterocyklický kruh vzorce IIc



kde D, R⁸ a R¹¹ jsou definovány stejně jako ve vzorci II,

T označuje atom kyslíku, atom síry, dusíkový atom nebo zbytek $-\text{CH}_2-$,

W označuje atom kyslíku, atom síry, dusíkový atom nebo zbytek $-\text{CH}_2-$,

V chybí nebo označuje atom kyslíku, atom síry, dusíkový atom nebo zbytek $-\text{CH}_2-$,

T a V nebo V a W společně tvoří fenyl, 1,2-diazin, 1,3-diazin nebo 1,4-diazinový zbytek, kde kruhový systém, tvořený N, T, V, W a dvěma uhlíkovými atomy, neobsahuje více než jeden kyslíkový atom, neobsahuje více než jeden atom síry a 1, 2, 3 nebo 4 dusíkové atomy, kde zároveň neobsahuje atom kyslíku a síry a kde kruhový systém, tvořený N, T, V, W a dvěma uhlíkovými atomy, je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním, dvěma nebo třemi navzájem nezávislými substituenty, které jsou definovány stejně jako výše uvedené substituenty 1.1 až 1.18, a kde ostatní substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě

1. vodíkový atom
2. halogen
3. alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy
4. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
5. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus je nesubstituovaný nebo substituovaný,
6. alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku,
7. $-\text{CN}$,
8. $-\text{O}-(\text{C}_0-\text{C}_4)\text{-alkyl-aryl}$,
9. $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}$,
10. $-\text{OR}^{11}$,
11. $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$,
12. $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^{11}$, kde x je celé číslo 0, 1 nebo 2,
13. $-\text{NO}_2$ nebo

14. $-\text{CF}_3$,

R^5 označuje

1. vodíkový atom,
2. $-\text{OH}$ nebo
3. $=\text{O}$, a

R^6 označuje

1. aryl, ze skupiny obsahující naftyl, 1-naftyl, 2-naftyl, fenyl, bifenylyl, 2-bifenylyl, 3-bifenylyl, 4-bifenylyl, anthryl nebo fluorenyl, kde aryl je nesubstituovaný nebo jedenkrát, dvakrát nebo třikrát substituovaný stejnými nebo různými substituenty, ze skupiny obsahující (C_1-C_8) -alkyl, (C_1-C_8) -alkoxy, halogen, nitro, amino, trifluormethyl, hydroxy, hydroxy- (C_1-C_4) -alkyl jako hydroxymethyl nebo 1-hydroxyethyl nebo 2-hydroxyethyl, methylenedioxy, ethylenedioxy, formyl, acetyl, kyano, hydroxykarbonyl, aminokarbonyl, (C_1-C_4) -alkoxykarbonyl, fenyl, fenoxyl, benzyl, benzyloxy nebo tetrazolyl.

2. fenyl, substituovaný jedním nebo dvěma substituenty

- 2.1 $-\text{CN}$,
- 2.2 $-\text{NO}_2$,
- 2.3 $-\text{O}-\text{(C}_1-\text{C}_4\text{)}-\text{alkyl}$,
- 2.4 $-\text{N}(\text{R}^{11})_2$,
- 2.5 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$,
- 2.6 $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^{11}$, kde x je celé číslo 0, 1 nebo 2,
- 2.7 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$ nebo

3. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný, a je vybrán ze skupiny obsahující pyrrol, furan, thiofen, imidazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, tetrazol, 1,3,4-oxadiazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, triazolon,

oxadiazolon, isoxazon, oxadiazolidindion, triazol, 3-hydroxypyrrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, indol, isoindol, indazol, ftalazin, chinolin, isochinolin, chinoxalin, chinazolin, cinnolin, -karbolin a benzo-anelované, cyklopenta-, cyklohexa- nebo cyklohepta-anelované deriváty těchto heterocyklů, nebo zbytek 2- nebo 3-pyrrolyl, fenylpyrrolyl jako 4- nebo 5-fenyl-2-pyrrolyl, 2-furyl, 2-thienyl, 4-imidazolyl, methylimidazolyl, jako 1-methyl-2-, -4- nebo -5-imidazolyl, 1,3-thiazol-2-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl-N-oxid, 2-pyrazinyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2-, 3- nebo 5-indolyl, substituovaný 2-indolyl, jako např. 1-methyl-, 5-methyl-, 5-methoxy-, 5-benzyloxy-, 5-chlor- nebo 4,5-dimethyl-2-indolyl, 1-benzyl-2- nebo -3-indolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-2-indolyl, cyklohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-chinolyl, 1-, 3- nebo 4-isochinolyl, 1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-chinoxaliny, 2-benzofuranyl, 2-benzothienyl, 2-benzoxazolyl nebo benzothiazolyl nebo dihydropyridinyl, pyrrolidinyl, např. 2- nebo 3-(N-methylpyrrolidinyl), piperazinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, tetrahydrothienyl nebo benzodioxolanyl, kde zbytek je nesubstituovaný nebo substituovaný jednou, dvakrát nebo třikrát.

2. Sloučenina vzorce I podle nároku 1, kde jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 představuje zbytek vzorce II, kde R^8 označuje vodíkový atom, R^9 označuje

1. charakteristický zbytek aminokyseliny, vybraný ze skupiny histidin, serin, tryptofan, threonin, cystein, methionin, asparagin, glutamin, lysin, arginin, glutamová kyselina a asparagová kyselina.

2. (C₁-C₆)alkyl, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený a nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny obsahující pyrol, pyrol jedenkrát nebo dvakrát substituovaný alkylem majícím 1 až 4 uhlíkové atomy, pyrazol, fenyl, imidazol, triazol, thiofen, thiazol, oxazol, isoxazol, pyridin, pyrimidin, indol, benzothiofen, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, azetidin, pyrrolin, pyrrolidin, piperidin, isothiazol, diazepin, thiomorfolin, -CN, morfolin, azepin, 1,3,4-oxadiazol, pyrazin, -N(R¹³)-fenyl, (C₃-C₆)-cykloalkyl, -OR¹¹, -NH(R¹¹), kde R¹¹ je stejný jako v definici v nároku 1, -S(O)_x-R¹², kde x je 0, 1 nebo 2 a R¹² je naftyl, pyrimidinyl, morfolinyl nebo fenyl, které jsou nesubstituované nebo substituované -OH, alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy, -CF₃, halogen, -O-(C₁-C₄)-alkyl, -COOH, -C(O)-O-(C₁-C₄)-alkyl, NH₂ nebo -NH-C(O)-(C₁-C₄)-alkyl, nebo C(O)-R¹², kde R¹² je definován výše,

Z označuje -C(O)-R¹⁰, tetrazol, alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený a nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty fenyl nebo -OH, nebo 1,3,4-oxadiazol, kde 1,3,4-oxadiazol je nesubstituovaný nebo substituovaný substituentem vybraným ze skupiny obsahující

-NH₂, -NH(C₁-C₄)-alkyl, -N-[(C₁-C₄)-alkyl]₂, -NH-C(O)-(C₁-C₄)-alkyl, -NHC(O)-NH-(C₁-C₄)-alkyl, -NH-C(O)-NH-(C₃-C₇)-cykloalkyl, -NH-C(O)-NH-aryl, -NH-C(O)-NH-fenyl, -NH-SO₂-aryl, -NH-SO₂-(C₁-C₄)-alkyl, -OH nebo -(C₁-C₄)-alkyl,

R¹⁰ označuje -O-R¹¹, fenyl, pyrimidin, -OH, morfolinyl, -N(R¹¹)₂ nebo -NH₂,

- R¹¹ označuje
1. -alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy,
 2. R¹³ nebo
 3. -N(R¹³)₂, kde

R^{13} je nezávisle na jiných

- a) vodíkový atom,
- b) $-(C_1-C_6)$ -alkyl,
- c) $-(C_1-C_4)$ -alkyl-O- (C_1-C_4) -alkyl,
- d) $-(C_1-C_6)$ -alkyl-N(R^{13})₂,
- e) halogen nebo
- f) $-(C_0-C_4)$ -alkyl, jednou nebo dvakrát

substituovaný substituentem aryl, imidazolylyl, morfolinyl nebo fenyl, nebo

R^8 a R^9 tvoří společně s atomem dusíku a uhlíkovým atomem, ke kterým jsou vázány, kruh vzorce IIa, vybraný ze skupiny obsahující pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, pyridin, piperidin, piperiden, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, pyrazol, imidazol, pyrazolin, imidazolin, pyrazolidin, imidazolidin, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolidin, isoxazolidin, morfolin, isothiazol, thiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, oxadiazolon, isoxazolon, triazolon, oxadiazolidindion, triazol, který je substituovaný F, CN, CF₃ nebo COO- (C_1-C_4) -alkylem, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-oxadiazol, isothiazolidin, thiomorfolin, indazol, thiadiazol, benzimidazol, chinolin, triazol, ftalazin, chinazolin, chinoxalin, purin, pteridin, indol, tetrahydrochinolin, tetrahydroisochinolin a isochinolin, nebo

R^9 a Z tvoří dohromady s uhlíkovými atomy, k nimž jsou připojeny, kruh obecného vzorce IIc, vybraný ze skupiny obsahující pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, pyridin, piperidin, piperiden, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, pyrazol, imidazol, pyrazolin, imidazolin, pyrazolidin, imidazolidin, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolidin, isoxazolidin, morfolin, isothiazol, thiazol, isothiazolidin, thiomorfolin, indazol,

thiadiazol, benzimidazol, chinolin, triazol, ftalazin, chinazolin, chinoxalin, purin, pteridin, indol, tetrahydrochinolin, tetrahydroisochinolin, isochinolin, tetrazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, oxadiazolon, isoxazolon, triazolon, oxadiazolidindion, triazol, které mohou být substituovány F, CN, CF₃ nebo COO-(C₁-C₄)-alkyl substituenty, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 1,3,4-oxadiazol a 5-oxo-1,2,4-thiadiazol a kde ostatní substituenty R¹, R², R³ a R⁴ jsou nezávisle na sobě

1. vodíkový atom,
2. halogen,
3. alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy,
4. -CN,
5. -NO₂,
6. -O-(C₀-C₄)-alkyl-aryl,
7. -O-(C₁-C₄)-alkyl,
8. -N-(C₀-C₄)-alkyl-aryl,
9. -N-(C₁-C₄)-alkyl, nebo
10. CF₃,

R⁵ označuje

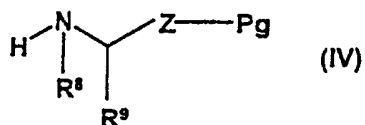
1. vodíkový atom,
2. -OH nebo
3. =O a

R⁶ označuje

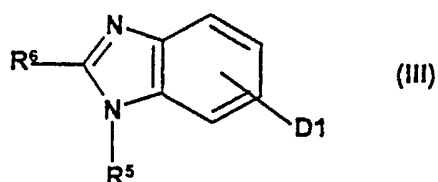
1. fenyl, jedenkrát nebo dvakrát substituovaný pomocí
 - 1.1 -CN,
 - 1.2 -NO₂,
 - 1.3 -O-(C₁-C₄)-alkyl,
 - 1.4 -NH₂ nebo
2. Zbytek vybraný ze skupiny obsahující pyrrol, furan, thiofen, imidazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, tetrazol, 1,3,4-oxadiazol, oxadiazolon, 1,2,3,5-

oxathiadiazol-2-oxid, triazolon, isoxazolon, ftalazin, oxadiazolidindion, triazol, které jsou substituovány F, CN, CF₃ nebo COO-(C₁-C₄)-alkyl, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, indol, isoindol, indazol, chinolin, isochinolin, chinoxalin, chinazolin, cinnolin, -karbolin a benzo-anelované, cyklopenta-, cyklohexa- nebo cyklohepta-anelované deriváty těchto heterocyklů, nebo 2- nebo 3-pyrrolyl, fenylpyrrolyl jako 4- nebo 5-fenyl-2-pyrrolyl, 2-furyl, 2-thienyl, 4-imidazolyl, methyl-imidazolyl, například 1-methyl-2-, -4- nebo -5-imidazolyl, 1,3-thiazol-2-yl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl-N-oxid, 2-pyrazinyl, 2-, 4- nebo 5-pyrimidinyl, 2-, 3- nebo 5-indolyl, substituovaný 2-indolyl, například 1-methyl-, 5-methyl-, 5-methoxy-, 5-benzyloxy-, 5-chlor- nebo 4,5-dimethyl-2-indolyl, 1-benzyl-2- nebo -3-indolyl, 4,5,6,7-tetrahydro-2-indolyl, cyklohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- nebo 4-chinolyl, 1-, 3- nebo 4-isochinolyl, 1-oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-chinoxaliny, 2-benzofuranyl, 2-benzothienyl, 2-benzoxazolyl nebo benzothiazolyl nebo dihydropyridinyl, pyrrolidinyl, například 2- nebo 3-(N-methylpyrrolidinyl), piperazinyl, morfolinyl, thiomorfolinyl, tetrahydrothienyl nebo benzodioxolanyl, kde zbytek je nesubstituovaný nebo jednou až dvakrát substituovaný -N-R¹⁴, kde R¹⁴ je alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkyl mající 3 až 6 atomů uhlíku nebo fenyl, halogen, -OH nebo alkyl mající 1 až 4 atomy uhlíku.

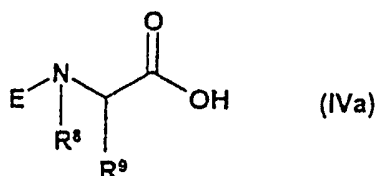
3. Použití sloučeniny vzorce I podle nároků 1 až 2,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že
a) sloučenina obecného vzorce IV,



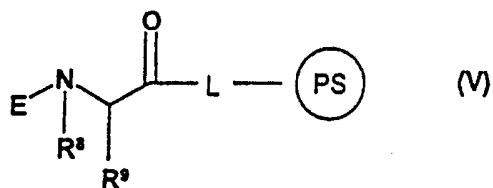
kde Pg je vhodná chránicí skupina (např. methylester), amidová skupina nebo hydroxyskupina a Z, R⁸ a R⁹ jsou definovány stejně jako ve vzorci II se nechá reagovat s chloridem kyseliny nebo aktivovaným esterem sloučeniny obecného vzorce III



kde D1 označuje -COOH nebo sulfonylhalogenovou skupinu a R⁵ a R⁶ jsou definovány stejně jako ve vzorci I, v přítomnosti báze nebo případně v roztoku bezvodého rozpouštědla a po odštěpení chránicí skupiny se převede na sloučeninu I, nebo b) sloučenina obecného vzorce IVa

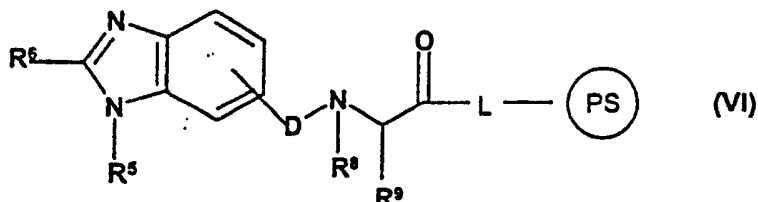


kde R⁸ a R⁹ jsou definovány stejně jako ve vzorci II a E označuje N-aminochránicí skupinu, se připojí přes její karboxylovou skupinu a spojovací řetězec L na polymerní pryskyřici obecného vzorce PS, čímž vznikne sloučenina obecného vzorce V,



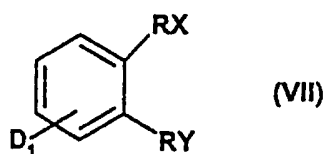
která se po selektivním odštěpení chránicí skupiny E nechá reagovat se sloučeninou vzorce III, kde R⁵ a R⁶ jsou

definovány stejně jako ve vzorci I, v přítomnosti báze nebo popřípadě v bezvodých rozpouštědlech za vzniku sloučeniny vzorce VI,

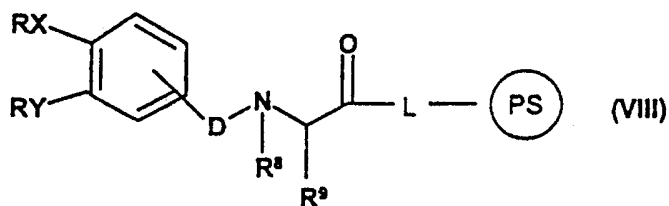


a sloučenina vzorce VI se po odštěpení od nosiče převede na sloučeninu vzorce I, nebo

c) se sloučenina vzorce V po selektivním odštěpení chránicí skupiny E nechá reagovat se sloučeninou vzorce VII,

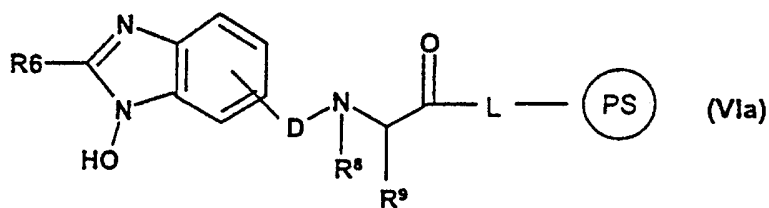


kde D1 je -COOH nebo sulfonylhalogenová skupina a RX je halogen a RY je zbytek -NO₂ nebo -NH-E a E je chránicí skupina, za vzniku sloučeniny vzorce VIII



a na závěr se sloučenina vzorce VIII nechá reagovat se sloučeninou vzorce IX

kde R⁶ je stejné jako v definici sloučeniny vzorce I, za vzniku meziprojektu obecného vzorce VIa,

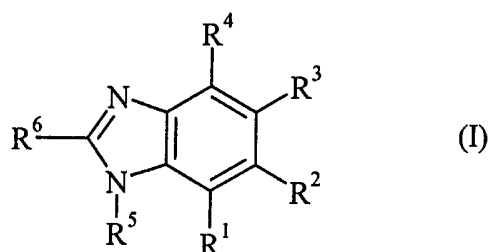


a poté se meziprodukt vzorce VIa buď převede po odštěpení od nosiče na sloučeninu vzorce I nebo se např. působením tributylfosfinu redukuje na sloučeninu vzorce VI a po odštěpení od nosiče se převede na sloučeninu vzorce I, nebo d) se sloučenina vzorce I převede na fyziologicky přijatelnou sůl.

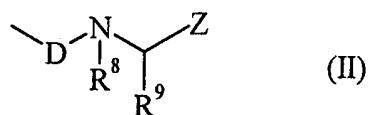
4. Léčivo, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jako aktivní látku obsahuje alespoň jednu sloučeninu vzorce I podle nároků 1 až 2, společně s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným nosičem, přídatnými látkami a/nebo dalšími účinnými a pomocnými látkami.

5. Použití alespoň jedné sloučeniny vzorce I pro výrobu léčiv pro profylaxi a terapii onemocnění, na jejichž průběh má vliv aktivita NF_κB,

kde sloučenina vzorce I je definována následovně



a/nebo stereoizomerní formu sloučeniny vzorce I a/nebo fyziologicky přijatelná sůl sloučeniny I, kde jeden ze substituentů R¹, R², R³ a R⁴ označuje zbytek vzorce II,



kde D znamená -C(O)-, -S(O)- nebo -S(O)₂-,

R⁸ označuje vodíkový atom nebo alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy,

R⁹ označuje

1. charakteristický zbytek aminokyseliny,
2. aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
3. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
4. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus je nesubstituovaný nebo substituovaný,
5. alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený nesubstituovaný nebo je substituovaný jedním, dvěma nebo třemi navzájem nezávislými substituenty

5.1 aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný

5.2 heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,

5.3 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus je nesubstituovaný nebo substituovaný,

5.4 $-O-R^{11}$,

5.5 $=O$,

5.6 halogen,

5.7 $-CN$,

5.8 $-CF_3$,

5.9 $-S(O)_x-R^{11}$, kde x je celé číslo 0, 1 nebo 2,

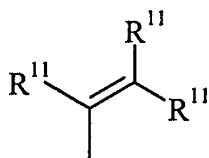
5.10 $-C(O)-O-R^{11}$,

5.11 $-C(O)-N(R^{11})_2$,

5.12 $-N(R^{11})_2$,

5.13 (C_3-C_6) -cykloalkyl,

5.14 zbytek vzorce



nebo

5.15. zbytek vzorce $\text{---}\equiv\text{---}R^{11}$

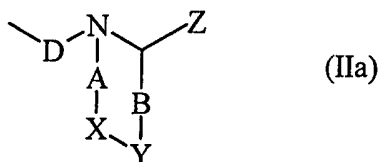
kde

R^{11} označuje

- a) vodíkový atom,
 - b) (C_1-C_6) alkyl, kde alkyl je nesubstituovaný nebo substituovaný s jedním, dvěma nebo třemi substituenty:
 1. aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
 2. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem,
 3. heterocyklus s 5-ti až 12-ti členným kruhem,
 4. halogen,
 5. $-N-(C_1-C_6)_n$ -alkyl, kde n je celé číslo 0, 1 nebo 2 a alkyl je nesubstituovaný nebo je substituovaný jedním, dvěma nebo třemi navzájem nezávislými substituenty halogen nebo $-COOH$,
 6. $-O-(C_1-C_6)$ -alkyl nebo
 7. $-COOH$,
 - c) aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
 - d) 5-ti až 14-ti členný heteroaryl,
 - e) 5-ti až 12-ti členný heterocyklus a pro případy $(R^{11})_2$ má R^{11} nezávisle význam a) až e)
- Z je
1. aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
 2. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
 3. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus je nesubstituovaný nebo substituovaný,
 4. $-(C_1-C_6)$ -alkyl, kde alkyl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
 5. $-C(O)-R^{10}$, kde R^{10} označuje

1. $-O-R^{11}$ nebo
2. $-N(R^{11})_2$ nebo

R^8 a R^9 tvoří společně s dusíkovým nebo uhlíkovým atomem, ke kterým jsou připojeny, heterocyklický kruh vzorce IIa,



kde D, Z a R^{10} jsou definovány stejně jako ve vzorci II,

A označuje dusíkový atom nebo zbytek $-CH_2-$,

B označuje kyslíkový, sírový, dusíkový atom nebo zbytek $-CH_2-$,

X označuje kyslíkový, sírový, dusíkový atom nebo zbytek $-CH_2-$,

Y chybí nebo označuje kyslíkový, sírový, dusíkový atom nebo zbytek $-CH_2-$, nebo

X a Y společně tvoří fenyl, 1,2-diazin, 1,3-diazin nebo 1,4-diazinový zbytek,

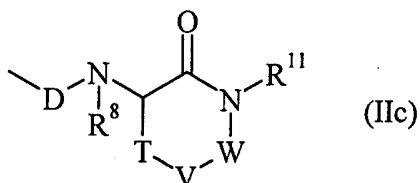
kde kruhový systém tvořený N, A, X, Y, B a uhlíkovým atomem neobsahuje více než jeden kyslíkový atom, X nepředstavuje kyslíkový, sírový nebo dusíkový atom, když A je dusík, neobsahuje více než jeden atom síry, 1, 2, 3 nebo 4 atomy dusíku a kde se zároveň nevyskytuje atom kyslíku a síry,

kde kruhový systém tvořený N, A, X, Y, B a uhlíkovým atomem je nesubstituovaný nebo je substituovaný jedním, dvěma nebo třemi navzájem nezávislými substituenty (C_1-C_8) -alkyl, kde alkyl je nesubstituovaný nebo je jednou či dvakrát substituovaný následujícími substituenty

- 1.1. $-OH$,
- 1.2. (C_1-C_8) -alkoxy,
- 1.3. halogen,
- 1.4. $-NO_2$,

- 1.5. $-\text{NH}_2$,
- 1.6. $-\text{CF}_3$,
- 1.6. $-\text{OH}$,
- 1.7. methyendioxy,
- 1.8. $-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$,
- 1.9. $-\text{CH}(\text{O})$,
- 1.10. $-\text{CN}$,
- 1.11. $-\text{COOH}$,
- 1.12. $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$,
- 1.13. (C_1-C_4) -alkoxykarbonyl,
- 1.14. fenyl,
- 1.15. fenoxy,
- 1.16. benzyl,
- 1.17. benzyloxy nebo
- 1.18. tetrazolyl nebo

R^9 a Z tvoří společně s uhlíkovým atomem, k němuž jsou připojeny, heterocyklický kruh vzorce IIc



kde D , R^8 a R^{11} jsou definovány stejně jako ve vzorci II,

T označuje atom kyslíku, atom síry, dusíkový atom nebo zbytek $-\text{CH}_2-$,

W označuje atom kyslíku, atom síry, dusíkový atom nebo zbytek $-\text{CH}_2-$,

V chybí nebo označuje atom kyslíku, atom síry, dusíkový atom nebo zbytek $-\text{CH}_2-$,

T a V nebo V a W společně tvoří fenyl, 1,2-diazin, 1,3-diazin nebo 1,4-diazinový zbytek,

kde kruhový systém, tvořený N , T , V , W a dvěma uhlíkovými atomy, neobsahuje více než jeden kyslíkový atom, neobsahuje

více než jeden atom síry a 1, 2, 3 nebo 4 dusíkové atomy, kde zároveň neobsahuje atom kyslíku a síry a kde kruhový systém, tvořený N, T, V, W a dvěma uhlíkovými atomy, je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním, dvěma nebo třemi navzájem nezávislými substituenty, které jsou definovány stejně jako výše uvedené substituenty 1.1 až 1.18, a kde ostatní substituenty R^1 , R^2 , R^3 a R^4 jsou nezávisle na sobě

1. vodíkový atom
2. halogen
3. alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy
4. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, kde heteroaryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
5. 5-ti až 12-ti členný heterocyklus, kde heterocyklus je nesubstituovaný nebo substituovaný,
6. (C_1-C_6) -alkyl,
7. $-CN$,
8. $-O-(C_0-C_4)$ -alkyl-aryl,
9. $-O-(C_1-C_4)$ -alkyl,
10. $-OR^{11}$,
11. $-N(R^{11})_2$,
12. $-S(O)_x-R^{11}$, kde x je celé číslo 0, 1 nebo 2,
13. $-NO_2$ nebo
14. $-CF_3$,

R^5 označuje

1. vodíkový atom,
2. $-OH$ nebo
3. $=O$, a

R^6 označuje

1. aryl, kde aryl je nesubstituovaný nebo substituovaný,
2. fenyl, substituovaný jedním nebo dvěma substituenty
 - 2.1 $-CN$,

- 2.2 $-\text{NO}_2$,
- 2.3 $-\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}$,
- 2.4 $-\text{N}(\text{R}_{11})_2$,
- 2.5 $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$,
- 2.6 $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^{11}$, kde x je celé číslo 0, 1 nebo 2,
- 2.7 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{11}$ nebo
- 2.8 $-(\text{C}_1-\text{C}_4)\text{-alkyl}-\text{NH}_2$,

3. heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty,

4. heterocyklus s 5-ti až 12-ti členným kruhem, který je nesubstituovaný nebo substituovaný jedním, dvěma nebo třemi substituenty.

6. Použití sloučeniny podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že ve sloučenině vzorce I jeden ze substituentů R^1 , R^2 , R^3 a R^4 představuje zbytek vzorce II, kde R^8 označuje vodíkový atom, R^9 označuje

- 1. charakteristický zbytek aminokyseliny,
- 2. $(\text{C}_1-\text{C}_6)\text{alkyl}$, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený a nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty vybranými ze skupiny obsahující pyrol, pyrol jedenkrát nebo dvakrát substituovaný alkylem majícím 1 až 4 uhlíkové atomy, pyrazol, fenyl, imidazol, triazol, thiofen, thiazol, oxazol, isoxazol, pyridin, pyrimidin, indol, benzothiofen, benzimidazol, benzoxazol, benzothiazol, azetidín, pyrrolin, pyrrolidin, piperidin, isothiazol, diazepin, thiomorfolin, $-\text{CN}$, morfolin, azepin, pyrazin, 1,3,4-oxadiazol, $-\text{N}(\text{R}^{13})\text{-fenyl}$, kde R^{13} je definován výše, $(\text{C}_3-\text{C}_6)\text{-cykloalkyl}$, $-\text{OR}^{11}$, $-\text{NH}(\text{R}^{11})$, kde R^{11} je stejný jako ve výše uvedené definici, $-\text{S}(\text{O})_x-\text{R}^{12}$, kde x je 0, 1 nebo 2 a

R^{12} je naftyl, pyrimidinyl, morfolinyl nebo fenyl, které jsou nesubstituované nebo substituované s jedním nebo dvěma substituenty -OH, alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy, $-CF_3$, halogen, $-O-(C_1-C_4)$ -alkyl, $-COOH$, $-C(O)-O-(C_1-C_4)$ -alkyl, NH_2 nebo $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -alkyl, nebo $C(O)-R^{12}$, kde R^{12} je definován výše,

Z označuje $-C(O)-R^{10}$, tetrazol, alkyl mající 1 až 6 atomů uhlíku, kde alkyl je rovný nebo rozvětvený a nesubstituovaný nebo substituovaný jedním nebo dvěma substituenty fenyl nebo -OH, nebo 1,3,4-oxadiazol, kde 1,3,4-oxadiazol je nesubstituovaný nebo substituovaný substituentem vybraným ze skupiny obsahující

$-NH_2$, $-NH(C_1-C_4)$ -alkyl, $-N-[(C_1-C_4)$ -alkyl] $_2$, $-NH-C(O)-(C_1-C_4)$ -alkyl, $-NHC(O)-NH-(C_1-C_4)$ -alkyl, $-NH-C(O)-NH-(C_3-C_7)$ -cykloalkyl, $-NH-C(O)-NH$ -aryl, $-NH-C(O)-NH$ -fenyl, $-NH-SO_2$ -aryl, $-NH-SO_2-(C_1-C_4)$ -alkyl, -OH nebo $-(C_1-C_4)$ -alkyl,

R^{10} označuje $-O-R^{11}$, fenyl, pyrimidin, -OH, morfolinyl, $-N(R^{11})_2$ nebo $-NH_2$,

R^{11} označuje 1. -alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy,

2. R^{13} nebo

3. $-N(R^{13})_2$, kde

R^{13} je nezávisle na jiných

a) vodíkový atom,

b) $-(C_1-C_6)$ -alkyl,

c) $-(C_1-C_4)$ -alkyl- $O-(C_1-C_4)$ -alkyl,

d) $-(C_1-C_6)$ -alkyl- $N(R^{13})_2$,

e) halogen nebo

f) $-(C_0-C_4)$ -alkyl, jednou nebo dvakrát

substituovaný substituentem aryl, imidazolyl, morfolinyl nebo fenyl, nebo

R^8 a R^9 tvoří společně s atomem dusíku a uhlíkovým

atomem, ke kterým jsou vázány, kruh vzorce IIa, vybraný ze skupiny obsahující pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, pyridin, piperidin, piperiden, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, pyrazol, imidazol, pyrazolin, imidazolin, pyrazolidin, imidazolidin, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolidin, isoxazolidin, morfolin, isothiazol, thiazol, tetrazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, oxadiazolon, isoxazolon, triazolon, oxadiazolidindion, triazol, který je substituovaný F, CN, CF₃ nebo COO-(C₁-C₄)-alkylem, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 5-oxo-1,2,4-thiadiazol, 1,3,4-oxadiazol, isothiazolidin, thiomorfolin, indazol, thiadiazol, benzimidazol, chinolin, triazol, ftalazin, chinazolin, chinoxalin, purin, pteridin, indol, tetrahydrochinolin, tetrahydroisochinolin a isochinolin, nebo

R⁹ a Z tvoří dohromady s uhlíkovými atomy, k nimž jsou připojeny, kruh obecného vzorce IIc, vybraný ze skupiny obsahující pyrrol, pyrrolin, pyrrolidin, pyridin, piperidin, piperiden, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, piperazin, pyrazol, imidazol, pyrazolin, imidazolin, pyrazolidin, imidazolidin, oxazol, isoxazol, 2-isoxazolidin, isoxazolidin, morfolin, isothiazol, thiazol, isothiazolidin, thiomorfolin, indazol, thiadiazol, benzimidazol, chinolin, triazol, ftalazin, chinazolin, chinoxalin, purin, pteridin, indol, tetrahydrochinolin, tetrahydroisochinolin, isochinolin, tetrazol, 1,2,3,5-oxathiadiazol-2-oxid, oxadiazolon, isoxazolon, triazolon, oxadiazolidindion, triazol, které mohou být substituovány F, CN, CF₃ nebo COO-(C₁-C₄)-alkyl substituenty, 3-hydroxypyrro-2,4-dion, 1,3,4-oxadiazol a 5-oxo-1,2,4-thiadiazol a

kde ostatní substituenty R¹, R², R³ a R⁴ jsou nezávisle na sobě

1. vodíkový atom,

2. halogen,
3. alkyl mající 1 až 4 uhlíkové atomy,
4. -CN,
5. -NO₂,
6. -O-(C₀-C₄)-alkyl-aryl,
7. -O-(C₁-C₄)-alkyl,
8. -N-(C₀-C₄)-alkyl-aryl,
9. -N-(C₁-C₄)-alkyl, nebo
10. CF₃,

R⁵ označuje

1. vodíkový atom,
2. -OH nebo
3. =O a

R⁶ označuje

1. fenyl, jedenkrát nebo dvakrát substituovaný pomocí
 - 1.1 -CN,
 - 1.2 -NO₂,
 - 1.3 -O-(C₁-C₄)-alkyl,
 - 1.4 -NH₂ nebo
 - 1.5 -(C₁-C₅)-alkyl-NH₂ nebo
2. Heteroaryl s 5-ti až 14-ti členným kruhem, nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát substituovaný pomocí -N-R¹⁴, kde R¹⁴ je -(C₁-C₆)-alkyl, -(C₃-C₆)-cykloalkyl nebo fenyl, halogen, OH nebo -(C₁-C₄)-alkyl, nebo
3. Heterocyklus s 5-ti až 12-ti členným kruhem, nesubstituovaný nebo jedenkrát až třikrát substituovaný pomocí -N-R¹⁴, kde R¹⁴ je -(C₁-C₆)-alkyl, -(C₃-C₆)-cykloalkyl nebo fenyl, halogen, OH nebo -(C₁-C₄)-alkyl.

7. Použití sloučeniny podle nároků 5 až 6 pro léčení arthritidy, osteoarthritis, astmatu, srdečního infarktu, Alzheimerovi nemoci, rakovinového onemocnění nebo arteriosklerosy.

8. Způsob výroby léčiv, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že se ze sloučeniny vzorce I podle nároku 1 až 2
společně s farmaceuticky vhodným a fyziologicky přijatelným
nosičem a popřípadě další aktivní látkou, přídatnou nebo
pomocnou látkou vyrobí vhodná dávková forma.