



(19) **UA** (11) **75 581** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2002032010, 14.08.2000

(24) Дата начала действия патента: 15.05.2006

(30) Приоритет: 13.08.1999 US 60/148,845

(46) Дата публикации: 15.05.2006A61K 31/40
20060101CFI20060504VHUA A61K
31/4025 20060101CLI20060504VHUA
A61K 31/445
20060101CLI20060504VHUA C07D
401/06 20060101ALI20060504VHUA
C07D 401/08
20060101ALI20060504VHUA C07D
401/10 20060101ALI20060504VHUA
C07D 401/12
20060101ALI20060504VHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/US00/22285, 20000814

(72) Изобретатель:

Ли Вен-Чернг, US,
Скотт Даниэл, US,
Корнебайз Марк, US,
Петтер Расселл, US

(73) Патентовладелец:

БАЙОДЖЕН АЙДЕК МА ИНК., US

(54) ИНГИБИТОРЫ КЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ

(57) Реферат:

Описывается ингибитор клеточной адгезии общей формулы $R^3-L-L^1-R^1$. Ингибитор по данному изобретению взаимодействует с молекулами VLA-4 и ингибирует VLA-4-зависимую клеточную адгезию. Описываются также способы получения и применения такого ингибитора клеточной адгезии и фармацевтические композиции, которые

содержат указанный ингибитор.

Официальный бюлетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2006, N 5, 15.05.2006. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **75 581** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2002032010, 14.08.2000

(24) Effective date for property rights: 15.05.2006

(30) Priority: 13.08.1999 US 60/148,845

(46) Publication date: 15.05.2006A61K 31/40
20060101CFI20060504VHUA A61K
31/4025 20060101CLI20060504VHUA
A61K 31/445
20060101CLI20060504VHUA C07D
401/06 20060101ALI20060504VHUA
C07D 401/08
20060101ALI20060504VHUA C07D
401/10 20060101ALI20060504VHUA
C07D 401/12
20060101ALI20060504VHUA

(86) PCT application:
PCT/US00/22285, 20000814

(72) Inventor:

LEE WEN-CHERNG, US,
SCOTT DANIEL, US,
CORNEBISE MARK, US,
PETTER RUSSELL, US

(73) Proprietor:

BIOGEN IDEC MA, INC., US

(54) **CELL ADHESION INHIBITOR**

(57) Abstract:

A cell adhesion inhibitor of the general formula:
 $R^3-L-L'-R^1$ is disclosed. An inhibitor of the
present invention interacts with VLA-4 molecules
and inhibits VLA-4 dependent cell adhesion. Also
disclosed are methods for preparing and using
such a cell adhesion inhibitor, as well as

pharmaceutical compositions containing the same.

Official bulletin "Industrial property". Book
1 "Inventions, utility models, topographies of
integrated circuits", 2006, N 5, 15.05.2006.
State Department of Intellectual Property of the
Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **75 581** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2002032010, 14.08.2000

(24) Дата набуття чинності: 15.05.2006

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 13.08.1999 US 60/148,845

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.05.2006A61K 31/40
20060101CFI20060504VHUA A61K
31/4025 20060101CLI20060504VHUA
A61K 31/445
20060101CLI20060504VHUA C07D
401/06 20060101ALI20060504VHUA
C07D 401/08
20060101ALI20060504VHUA C07D
401/10 20060101ALI20060504VHUA
C07D 401/12
20060101ALI20060504VHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору PCT:
PCT/US00/22285, 20000814

(72) Винахідник(и):

Лі Вен-Чернг , US,
Скотт Деніел , US,
Корнебайз Марк , US,
Петтер Расселл , US

(73) Власник(и):

БАЙОДЖЕН АЙДЕК МА ІНК., US

(54) ІНГІБІТОРИ КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ

(57) Реферат:

Описується інгібітор клітинної адгезії
загальної формули R³-L-L'-R¹. Інгібітор даного
винаходу взаємодіє з молекулами VLA-4 і інгібує

VLA-4-залежну клітинну адгезію. Описуються також
способи одержання і застосування такого
інгібітору клітинної адгезії, а також
фармацевтичні композиції, що містять вказаний
інгібітор.

Опис винаходу

Клітинна адгезія являє собою процес, за допомогою якого клітини зв'язуються одна з одною, мігрують до специфічної мішені або локалізуються у позаклітинному матриксі. Як така, клітинна адгезія складає один з фундаментальних механізмів, лежачих в основі багатьох біологічних явищ. Наприклад, клітинна адгезія відповідала за злипання гематопоетичних клітин з ендотеліальними клітинами і подальшу міграцію таких гематопоетичних клітин з кровоносних судин в область пошкодження. Як така, клітинна адгезія грає певну роль в патологіях, таких як запалення і імунні реакції у ссавців.

Дослідження клітинної адгезії на молекулярній основі показують, що різні макромолекули на поверхні клітин, всі разом відомі як фактори клітинної адгезії або рецептори, опосередковують взаємодії клітина-клітина і клітина-матрикс. Наприклад, білки підродина, яку називають "інтегринами", є ключовими медіаторами при адгезійних взаємодіях між гематопоетичними клітинами і оточуючим їх мікросередовищем [M.E. Hemler, "VLA Proteins in Integrin Family: Structures, Functions, and Their Role on Leukocytes", Ann. Rev. Immunol., 8, p.365 (1990)]. Інтегрини є нековалентними гетеродимерними комплексами, що складаються з двох субодиниць, яких називають α і β . Існує, щонайменше, 12 різних субодиниць α ($\alpha 1$ - $\alpha 6$, α -L, α -M, α -X, α -IIb, α -V і α -E) і щонайменше 9 різних субодиниць β ($\beta 1$ - $\beta 9$). Кожну молекулу інтегрину розподіляють в підродину на основі типу компонентів субодиниць α і β .

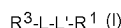
Інтегрин $\alpha 4 \beta 1$, також відомий як дуже пізній антиген-4 ("VLA-4") CD49d/CD29, являє собою лейкоцитний рецептор клітинної поверхні, що бере участь в широкому ряді як адгезійних взаємодій клітина-клітина, так і адгезійних взаємодій клітина-матрикс [M.E. Hemler, Ann. Rev. Immunol, 8, p.365 (1990)]. Він служить як рецептор для цитокініндукованого білка поверхні ендотеліальних клітин, фактор адгезії 1 судинних клітин ("VCAM-1"), а також для білка позаклітинного матриксу фібронектину ("FN") [Ruegg et al., J. Cell Biol., 177, p. 179 (1991); Wayner et al., J. Cell Biol., 105, p.1873 (1987); Kramer et al., J. Cell Biol., 264, p.4684 (1989); Gehlsen et al., Science, 24, p.1228 (1988). Показано, що моноклональні антитіла проти VLA-4 ("mAb's") інгібують VLA-4-залежні адгезії ні взаємодії як in vitro, так і in vivo (Ferguson et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 88, p.8072 (1991); Ferguson et al., J. Immunol., 150, p.1172 (1993)]. Результати експериментів in vivo дозволяють передбачити, що таке інгібування VLA-4-залежної клітинної адгезії може запобігати або інгібувати деякі запальні і аутоімунні патології [R.L. Lobb et al., "The Pathophysiologic Role of $\alpha 4$ Integrins In Vivo", J. Clin. Invest., 94, pp.1722-28 (1994)].

Незважаючи на вказані досягнення, залишається потреба в невеликих специфічних інгібіторах VLA-4-залежної клітинної адгезії. В ідеалі, такі інгібітори можна буде вводити перорально. Такі сполуки повинні забезпечити корисні засоби для лікування, попередження або придушення різних патологій, опосередкованих клітинною адгезією і скріпленням VLA-4.

Даний винахід відноситься до нових непептидних сполук, специфічно інгібуючих скріплення лігандів з VLA-4. Такі сполуки корисні для інгібування, попередження і придушення опосередкованої VLA-4 клітинної адгезії і патологій, пов'язаних з такою адгезією, таких як запалення і імунні реакції. Сполуки даного винаходу можна застосовувати самі або в поєднанні з іншими лікувальними або профілактичними засобами для інгібування, попередження або придушення клітинної адгезії. Даний винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять сполуки даного винаходу, і до способів застосування сполук і композицій винаходу для інгібування клітинної адгезії.

Згідно з одним з варіантів втілення даного винаходу вказані нові сполуки, композиції і способи вигідно застосовувати для лікування запальних і імунних захворювань. Даний винахід також відноситься до способів одержання сполук даного винаходу і проміжних сполук для них.

В одному своєму аспекті даний винахід відноситься до інгібіторів клітинної адгезії формули (I)



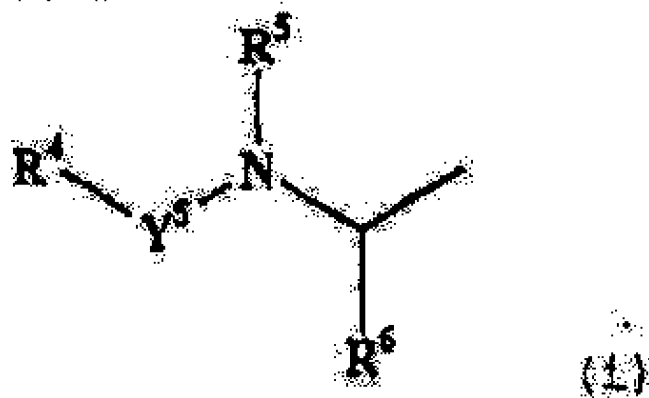
R^1 являє собою H, C₁₋₁₀-алкіл, C₂₋₁₀-алкеніл, C₂₋₁₀-алкініл, Су, Су-C₁₋₁₀-алкіл, Су-C₂₋₁₀-алкеніл або Су-C₂₋₁₀-алкініл.

L' являє собою вуглеводневу лінкерну групу з 1-5 атомами вуглецю в ланцюгу і (i) що необов'язково переривається, або що закінчується приєднаними однією або декількома (наприклад, 1, 2 або 3) групами з ряду -C(O)-, -O-C(O)-, C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)-NR^d-, -NR^c-C(O)-O-, -O-C(O)-NR^c-, -S(O)_m-, -SO₂-NR^c-, -NR^c-SO₂-, -NR^c-C(NR^m)-, -O-, -NRC- і -Су; або (ii) необов'язково заміщену одним або декількома заступниками, вибраними незалежно серед R^b.

L являє собою вуглеводневу лінкерну групу з 1-14 атомами вуглецю в ланцюгу і (i) що необов'язково переривається, або що закінчується приєднаними, одними або декількома (наприклад, 1-5, 1-4 або 1-3) групами з ряду -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)-NR^d-, -NR^c-C(O)-O-, -O-C(O)-NR^c-, -S(O)_m-, -SO₂-NR^c-, -NR^c-SO₂-, -O-, -NRC- і -Су, або (ii) необов'язково заміщену одним або декількома заступниками, вибраними незалежно серед R^b.

R^3 являє собою алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, сконденсований з арилом, циклоалкеніл, арил, аралкіл, арилзаміщений алкеніл або алкініл, циклоалкіл-заміщений алкіл, циклоалкеніл-заміщений алкіл, біарил, алкенокси, алкінокси, аралкокси, арилзаміщений алкенокси, арилзаміщений алкінокси, алкіламіно, алкеніламіно, алкініламіно, арилзаміщений алкіламіно, арилзаміщений алкеніламіно, арилзаміщений

алкініламіно, арилокси, ариламіно, гетероцикліл, гетероциклілзаміщений алкіл, гетероциклілзаміщений аміно, карбоксіалкілзаміщений аралкіл або арил, сконденсований з оксокарбоциклілом; або R^3 являє собою групу формули (I)



Y^5 являє собою $-CO-$, $-O-CO-$, $-SO_2-$ або $-PO_2-$.

Кожний з R^4 і R^6 являє собою, незалежно, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл, сконденсований з арилом, циклоалкеніл, арил, аралкіл, арилзаміщений алкеніл або алкініл, циклоалкілзаміщений алкіл, циклоалкенілзаміщений циклоалкіл, біарил, алкенокси, алкінокси, аралкокси, арилзаміщений алкенокси, арилзаміщений алкінокси, алкіламіно, алкеніламіно, алкініламіно, арилзаміщений алкіламіно, арилзаміщений алкеніламіно, арилзаміщений алкініламіно, арилокси, ариламіно, гетероцикліл, гетероциклілзаміщений алкіл, гетероциклілзаміщений аміно, карбоксіалкілзаміщений аралкіл, арил, сконденсований з оксокарбоциклілом, або бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з аргініну, аспарагіну, глутаміну, S-метилцистеїну, метіоніну і їх відповідних сульфоксидних і сульфонових похідних, циклогексилаланіну, лейцину, ізолейцину, аллоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, фенілаланіну, фенілгліцину, тирозину, триптофану, проліну, аланіну, орнітину, гістидину, глутаміну, норваліну, валіну, треоніну, серину, бета-ціаноаланіну, 2-аміномасляної кислоти і аллотреоніну.

R^5 являє собою водень, арил, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл або арилзаміщений алкіл. Потрібно зазначити, що R^5 і R^6 можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5-7 членного гетероциклу.

Кожний з вищезгаданих Su представляє циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, арил або гетероарил. Кожний вищезгаданий алкіл, алкеніл і алкініл, необов'язково, заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними, незалежно, серед R^a . Крім того, кожний вищезгаданий циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, арил і гетероарил, необов'язково, заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними, незалежно, серед R^b .

R^a вибирають з групи, що складається з Su (який, необов'язково, заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними, незалежно, серед R^b), $-OR^c$, $-NO_2$, -галогену, $S(O)_mR^c$, $-SR^c$, $-S(O)_2-OR^c$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-O(CR^eR^f)_nNR^cR^d$, $-C(O)R^d$, $-CO_2R^c$, $-P(O)(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(R^c)(OR^d)$, $-S(O)_mOR^c$, $-C(O)NR^cR^j$, $-CO_2(CR^eR^f)_nCON-R^cR^d$, $-OC(O)R^c$, $-CN$, $-NR^cC(O)R^d$, $OC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^c-C(O)NR^dR^e$, $-CR^c(NOR^d)$, $-CF_3$, $-OCF_3$ і оксо.

R^b являє собою групу, вибрану серед R^a , C_{1-10} -алкіл; C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл, арил- C_{1-10} -алкіл або гетероарил- C_{1-10} -алкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, арил і гетероарил, необов'язково, заміщений групою, вибраною, незалежно, серед R^8 .

Кожний з R^c , R^d , R^e і R^f вибирають, незалежно, серед H , C_{1-10} -алкілу, C_{2-10} -алкенілу, C_{2-10} -алкінілу, Su і $Su-C_{1-10}$ -алкілу, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл і Su , необов'язково, заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними, незалежно, серед R^9 .

R^9 являє собою галоген, аміно (включаючи $-NH_2$, моно- або діалкіламіно, моно- або діалкеніламіно, моно- або діалкініламіно, моно- або дициклоалкіламіно, моно- або дициклоалкеніламіно, моно- або дигетероцикліламіно, моно- або діариламіно і моно- або дигетероариламіно), карбокси, $-COO-C_{1-4}$ -алкіл, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)(O-C_{1-4}$ -алкіл), $-P(O)(C_{1-4}$ -алкіл) $_2$, $-P(O)(OH)(C_{1-4}$ -алкіл), $-P(O)(O-C_{1-4}$ -алкіл)(C_{1-4} -алкіл), $-SO_2-C_{1-4}$ -алкіл, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_{1-4}$ -алкіл), $-CO-N(C_{1-4}$ -алкіл) $_2$, $-C_{1-4}$ -алкіл, $-C_{1-4}$ -алкокси, арил, арил- C_{1-4} -алкокси, гідрокси, CF_3 і арилокси.

R^m являє собою H , C_{1-10} -алкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл, Su , $Su-C_{1-10}$ -алкіл, C_{1-10} -ацил, C_{1-10} -алкілсульфоніл або C_{1-10} -алкокси.

R^j являє собою H , C_{1-10} -алкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл, ціано, арил, арил- C_{1-10} -алкіл, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} -алкіл або $-SO_2R^k$ (де R^k являє собою C_{1-10} -алкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл або арил).

R^c і R^d можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, і утворити, необов'язково, 5-7 членний гетероцикл, що містить 0-2 додаткових гетероатомів, вибраних, незалежно, серед O , N і S . Подібним образом, R^e і R^f можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням, необов'язково, 5-7 членного циклу, що містить 0-2 додаткових гетероатомів, вибраних, незалежно, серед O , S і N .

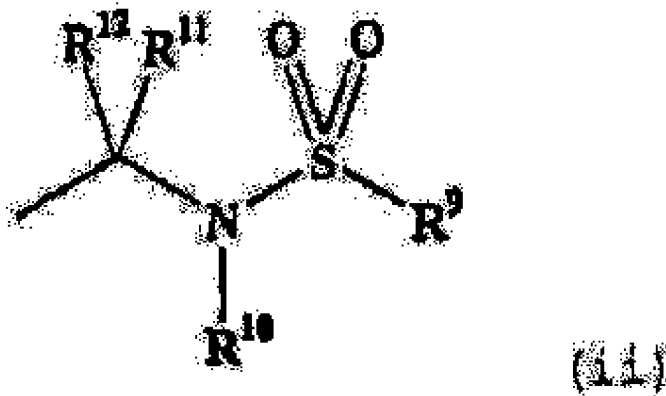
m рівний 0, 1 або 2; n рівний цілому числу від 1 до 10.

Потрібно зазначити, що коли L є насиченим (наприклад, C_{1-4} -алкіленовим ланцюгом) і містить 1-4 атоми

вуглецю в ланцюгу, тоді L повинен містити гетероатом, вибраний серед O, S і N; або R³ повинен містити групу о-метилфенілу-реїдофеніл-CH₂-; або R¹ повинен містити тільки одну циклічну групу (наприклад, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, арил або гетероарил).

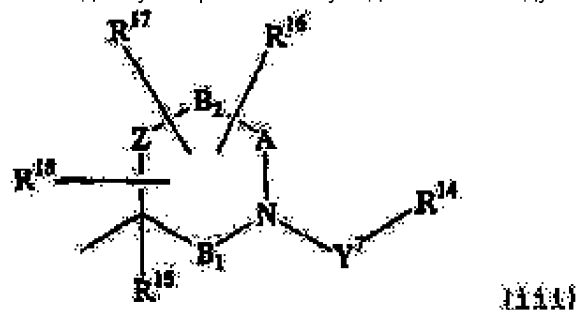
В одному з варіантів сполуки даного винаходу містять R¹ формули Z¹-L^a-Z²-, де Z¹ являє собою циклоалкіл, циклоалкіл-C₁₋₁₀-алкіл, циклоалкеніл, циклоалкеніл-C₁₋₁₀-алкіл, арил, арил-C₁₋₁₀-алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл-C₁₋₁₀-алкіл, гетероарил або гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл; L^a являє собою -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)-NR^d-, -NR^c-C(O)-O-, -O-C(O)-NR^c-, -S(O)_m-, SO₂-NR^c-, -NR^c-SO₂-, -O-, -NR^c- або зв'язок (m, R^c і R^d мають значення, вказані вище); і Z² являє собою циклоалкіл, циклоалкіл-C₁₋₁₀-алкіл, циклоалкеніл, циклоалкеніл-C₁₋₁₀-алкіл, арил, арил-C₁₋₁₀-алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл-C₁₋₁₀-алкіл, гетероарил, гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл або зв'язок. В одному з варіантів Z являє собою циклоалкіл, циклоалкіл-C₁₋₁₀-алкіл, арил, арил-C₁₋₁₀-алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл-C₁₋₁₀-алкіл, гетероарил або гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл; L^a являє собою -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -SO₂-, SO₂-NR^c-, -NR^c-SO₂-, -O-, -NR^c- або зв'язок; і Z² являє собою арил, арил-C₁₋₁₀-алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл-C₁₋₁₀-алкіл або зв'язок. В одному з варіантів Z¹ являє собою арил, арил-C₁₋₅-алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл-C₁₋₅-алкіл, гетероарил або гетероарил-C₁₋₅-алкіл; L^a являє собою -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -SO₂- або зв'язок; і Z² являє собою гетероцикліл, гетероцикліл-C₁₋₅-алкіл або зв'язок. В одному з варіантів Z¹ являє собою феніл, необов'язково заміщений Су, -CO-R^d, галогеном, оксо, арилзаміщеним алкенілом; L^a являє собою -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)- або -SO₂-; і Z² являє собою гетероцикліл або зв'язок.

В одному з варіантів сполуки даного винаходу містять R¹ формули (ii)



де R⁹ являє собою C₁₋₁₀-алкіл, C₂₋₁₀-алкеніл, C₂₋₁₀-алкініл, Су, Су-C₁₋₁₀-алкіл, Су-C₂₋₁₀-алкеніл або Су-C₂₋₁₀-алкініл; кожний з R¹⁰ і R¹¹ являє собою, незалежно, водень, арил, алкіл, алкеніл або алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл або арилзаміщений алкіл; і R¹² являє собою H, C₁₋₁₀-алкіл, C₂₋₁₀-алкеніл, C₂₋₁₀-алкініл, арил, арил-C₁₋₁₀-алкіл, гетероарил або гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл. Су має значення, вказані вище. Кожний алкіл, алкеніл і алкініл, необов'язково, заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними, незалежно, серед R^a, і арил і гетероарил, необов'язково, заміщені одним-чотирма заступниками, вибраними, незалежно, серед R^b. R^a і R^b мають значення, вказані вище. Потрібно зазначити, що R¹¹, R¹² і атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють необов'язково 3-7 членне моно- або біциклічне кільце, що містить 0-2 гетероатоми, вибрані серед N, O і S.

В одному з варіантів сполуки даного винаходу містять R¹ формули (iii)

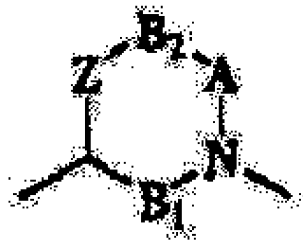


де R¹⁴ являє собою C₁₋₁₀-алкіл, C₂₋₁₀-алкеніл, C₂₋₁₀-алкініл, Су, Су-C₁₋₁₀-алкіл, Су-C₂₋₁₀-алкеніл або Су-C₂₋₁₀-алкініл; R¹⁵ являє собою H, C₁₋₁₀-алкіл, C₂₋₁₀-алкеніл, C₂₋₁₀-алкініл, арил, арил-C₁₋₁₀-алкіл, гетероарил або гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл; кожний з R¹⁶, R¹⁷ і R¹⁸ являє собою, незалежно, H, C₁₋₁₀-алкіл, C₂₋₁₀-алкеніл, C₂₋₁₀-алкініл, Су, Су-C₁₋₁₀-алкіл, Су-C₂₋₁₀-алкеніл, Су-C₂₋₁₀-алкініл або групу, вибрану серед R^a. Су має значення, вказані вище (тобто, Су представляє циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил), необов'язково заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними, незалежно, серед R^b або однієї з груп NR^cC(O)NR^cSO₂R^d-, -NR^cS(O)_mR^d-, -OS(O)₂OR^c або -OP(O)(OR^c)₂. R^b має значення, вказані вище. Два заступники з числа R¹⁶, R¹⁷ і R¹⁸, коли вони приєднані до загального атома циклу, разом із загальним атомом

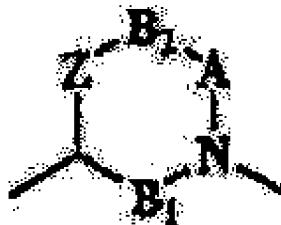
циклу утворюють, необов'язково, 5-7-членне насичене або ненасичене моноциклічне кільце, що містить від нуля до трьох гетероатомів, вибраних серед N, O або S. Два заступника з числа R^{16} , R^{17} і R^{18} , коли вони приєднані до двох сусідніх атомів циклу, разом з вказаними двома сусідніми атомами циклу утворюють необов'язково 5-7-членне насичене або ненасичене моноциклічне кільце, що містить від нуля до трьох гетероатомів, вибраних серед N, O або S.

Цикл

представляє 3-7-членний насичений або ненасичений гетероциклі або



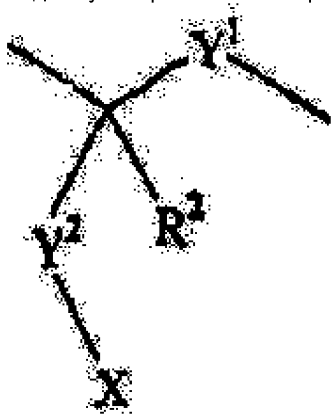
гетероарил, де кожний з Z, A, B_1 і B_2 являє собою, незалежно, зв'язок, -C-, -C-C-, -C=C-, гетероатом, вибраний з групи, що складається з N, O і S, або -S(O)_m- (де m рівний 0, 1 або 2). Y^7 являє собою -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR^c-, -S(O)₂-, -P(O)(OR^c) або -C(O)-C(O)-. R^c має значення, вказані вище. Кожний алкіл, алкеніл і алкініл, необов'язково, заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними, незалежно, серед R^a, і кожний Су, необов'язково, заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними, незалежно, серед R^b. R^a і R^b мають значення, вказані вище. В одному з варіантів цикл



приведений вище, представляє азетидин, пірол, піролідін, імідазол, піразол, триазол, піридин, піперидин, піразин, піперазин, піримідин, оксазол, тіазол або морфолін. В одному з варіантів вищезгаданий цикл представляє азетидин, пірол, піролідін, імідазол, піперидин або морфолін. В одному з варіантів вищезгаданий цикл представляє піролідін. В одному з варіантів R¹⁵ являє собою H або C₁₋₅-алкіл. В одному з варіантів кожний з R¹⁶, R¹⁷ і R¹⁸ являє собою, незалежно, H, C₁₋₁₀-алкіл, Су, -OR^c, -галоген, -S(O)_mR^c, -NR^cR^d, -NR^c-C(O)R^d, -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^dR^e або оксо (кожний R^c, R^d, R^e і m має значення, вказані вище). В одному з варіантів Y⁷ являє собою -O-C(O)-, -C(O)O- або -SO₂- (наприклад, Y⁷ являє собою -SO₂-). В одному з варіантів R¹⁴ являє собою Су або Су-C₁₋₅-алкіл (наприклад, R¹⁴ являє собою феніл).

В одному з варіантів сполуки даного винаходу містять L', що містить 2-4 (наприклад, 2 або 3) атоми вуглецю в ланцюгу.

В одному з варіантів L' має формулу (iv)



(iv)

де Y¹ являє собою -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)NR^d-, -NR^c-C(O)-O-, -O-C(O)-NR^c-, -S(O)_m-, -S(O)₂-NR^c-, -NR^c-S(O)₂-, -NR^c-C-(NR^m)-, -O- або -NR^c- (R^c, R^d, R^m і m мають значення, вказані вище); R² являє собою H, C₁₋₁₀-алкіл, C₂₋₁₀-алкеніл, C₂₋₁₀-алкініл, Су, Су-C₁₋₁₀-алкіл, Су-C₂₋₁₀-алкеніл, Су-C₂₋₁₀-алкініл; Y² являє собою зв'язок або -C(R^h)(Rⁱ)-, де кожний з R^h і Rⁱ являє собою, незалежно, H, C₁₋₁₀-алкіл, C₂₋₁₀-алкеніл, C₂₋₁₀-алкініл, арил, арил-C₁₋₁₀-алкіл, гетероарил або гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл, і R^h і Rⁱ можуть бути взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, з утворенням 3-7-членного циклу, що містить 0-2 гетероатоми, вибраних серед N, O і S; X являє собою -C(O)OR^c-, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(R^c)(OR^d), -S(O)_mOR^c, -C(O)NR^cR^j або -5-тетразоліл. m має значення, вказані вище. Кожний вказаний алкіл, алкеніл і алкініл, необов'язково заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними, незалежно, серед R^a; кожний арил

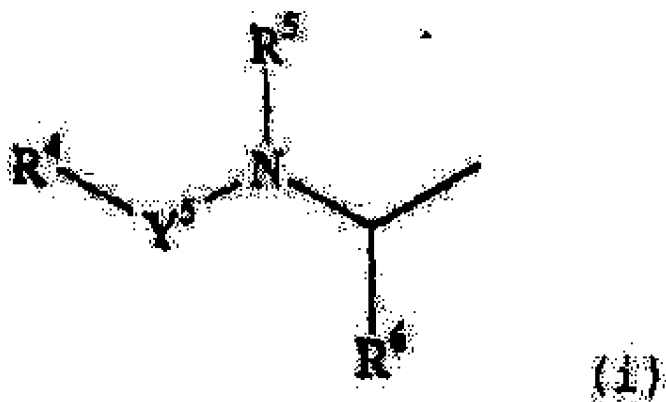
і гетероарил необов'язково заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними незалежно серед R^b ; і S_u являє собою циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил. R^a і R^b мають значення, вказані вище. Потрібно зазначити, що Y не є зв'язком, X являє собою $-COOH$, $-COO-C_{1-4}$ -алкіл, $-P(O)(OH)_2$, $P(O)(OH)(O-C_{1-4}$ -алкіл), $-P(O)(C_{1-4}$ -алкіл) $_2$, $-P(O)(OH)(C_{1-4}$ -алкіл), $-P(O)(O-C_{1-4}$ -алкіл)(C_{1-4} -алкіл), $-SO_2-C_{1-4}$ -алкіл, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_{1-4}$ -алкіл), $-CO-N(C_{1-4}$ -алкіл) $_2$ або 5-тетразоліл. В одному з варіантів Y^1 являє собою $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-$, $-NR^c-S(O)_2-$ або $-NR^c-C(NR^m)-$. В одному з варіантів Y^1 являє собою $-NR^c-C(O)-$ (наприклад, $-NH-CO-$ або $-N(C_{1-4}$ -алкіл)- CO ; причому карбонільна група приєднується до R^1). В одному з варіантів R^2 являє собою H або C_{1-5} -алкіл. В одному з варіантів R^2 являє собою H . В одному з варіантів Y^2 являє собою зв'язок або $-C(R^h)(R^i)-$, де кожний з R^h і R^i являє собою незалежно H або C_{1-5} -алкіл. В одному з варіантів Y^2 являє собою зв'язок або $-CH_2-$. В одному з варіантів X являє собою $-C(O)OR^c$ (наприклад, $-COOH$ або $-COO-C_{1-5}$ -алкіл, такий як $-COO-CH_3$ або $-COO-CH_2CH_3$) або $C(O)NR^cR^j$. В одному з варіантів Y^1 являє собою $-NR^c-C(O)-$ (наприклад, $-NH-CO-$); R^2 являє собою H або C_{1-5} -алкіл (наприклад, H); Y^2 являє собою зв'язок або $-CH_2-$ (наприклад, зв'язок); і X являє собою $-C(O)OR^c$, де кожний R^c являє собою незалежно H або C_{1-5} -алкіл.

В одному з варіантів сполуки даного винаходу містять L , що містить 4-10 (наприклад, 4-8 або 4-6) атомів вуглецю в ланцюгу. В одному з варіантів L має формулу (N)



де Y являє собою зв'язок, C_{1-10} -алкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл, арил, арил- C_{1-10} -алкіл, гетероарил або гетероарил- C_{1-10} -алкіл; і Y^4 являє собою зв'язок, $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^c-$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)NR^d-$, $-NR^c-C(O)O-$, $-O-C(O)NR^c-$, $-S(O)_m-$, $-S(O)_2-NR^c-$, $-NR^c-S(O)_2-$, $-NR^c-C(NR^d)-$, $-O-$ або $-NR^c-$ (R^c , R^d і m мають значення, вказані вище). Кожний алкіл, алкеніл і алкініл необов'язково містить (уривається або закінчується) один-чотири гетероатоми, вибраних серед N , O , S і $-S(O)_m-$; і кожний алкіл, алкеніл і алкініл, необов'язково, заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними незалежно серед R^a . Кожний арил і гетероарил, необов'язково, заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними незалежно серед R^b . R^a , R^b , R^c , R^d і m мають значення, вказані вище. Потрібно зазначити, що кожний з Y^3 і Y^4 одночасно зв'язками не є. В одному з варіантів Y^3 являє собою зв'язок, C_{1-5} -алкіл або C_{2-5} -алкеніл (наприклад, Y^3 являє собою зв'язок або C_{1-5} -алкіл); і Y^4 являє собою зв'язок, $-C(O)NR^c-$, $-C(O)-$, $-NR^c-$ або $-O-$, де R^c являє собою H або C_{1-5} -алкіл (наприклад, Y^4 являє собою $-C(O)-NH-$).

В одному з варіантів сполуки даного винаходу містять R формули $Z^3-L^b-Z^4-$, де Z^3 являє собою S_u , S_u-C_{1-10} -алкіл, S_u-C_{2-10} -алкеніл або S_u-C_{2-10} -алкініл; L^b являє собою $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^c-$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)NR^d-$, $-NR^c-C(O)O-$, $-O-C(O)NR^c-$, $-S(O)_m-$, SO_2-NR^c- , $-NR^c-SO_2-$, $-O-$, $-NR^c-$ або зв'язок (R^c , R^d і m мають значення, вказані вище); і Z^4 являє собою циклоалкіл, циклоалкіл- C_{1-10} -алкіл, циклоалкеніл, циклоалкеніл- C_{1-10} -алкіл, арил, арил- C_{1-10} -алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл- C_{1-10} -алкіл, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} -алкіл або зв'язок; або R^3 являє собою групу формули (i)



кожний з m , R^c , R^d , R^4 , R^5 , R^6 і Y^5 має значення, вказані в п.1 формули винаходу. В одному з варіантів R^4 являє собою $Z^5-L^c-Z^6-$, де Z^5 являє собою S_u , S_u-C_{1-10} -алкіл, S_u-C_{2-10} -алкеніл або S_u-C_{2-10} -алкініл; L^c являє собою $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)NR^c-$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)NR^d-$, $-NR^c-C(O)O-$, $-O-C(O)NR^c-$, $-S(O)_m-$, SO_2-NR^c- , $-NR^c-SO_2-$, $-O-$, $-NR^c-$ або зв'язок; і Z^6 являє собою циклоалкіл, циклоалкіл- C_{1-10} -алкіл, циклоалкеніл, циклоалкеніл- C_{1-10} -алкіл, арил, арил- C_{1-10} -алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл- C_{1-10} -алкіл, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} -алкіл або зв'язок. R^c , R^d і m мають значення, вказані вище. В одному з варіантів Z^3 і Z^5 являють собою незалежно, арил, арил- C_{1-10} -алкіл, арил- C_{2-10} -алкеніл, арил- C_{2-10} -алкініл, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} -алкіл, гетероарил- C_{2-10} -алкеніл або гетероарил- C_{2-10} -алкініл; кожний з L^b і L^c являє собою

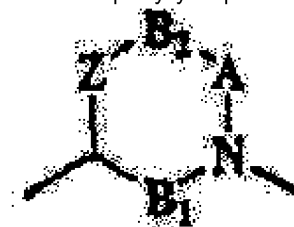
незалежно $-C(O)-$, $S(O)_m-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c-$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d-$, $-SO_2-NR^c-$, $-NR^c-SO_2-$, $-O-$, $-NR^c-$ або зв'язок; і кожний з Z^4 і Z^6 являє собою незалежно арил, арил- C_{1-10} -алкіл, гетероциклі, гетероциклі- C_{1-10} -алкіл, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} -алкіл або зв'язок. В одному з варіантів кожний з Z^3 і Z^5 являє собою незалежно арил, арил- C_{1-10} -алкіл, гетероарил або гетероарил- C_{1-10} -алкіл; кожний з L^b і L^c являє собою незалежно, $-C(O)-$, $-SO_2-$, $-C(O)-NR^c-$, $NR^c-C(O)-$ або $-NR^c-C(O)-NR^d-$; де кожний з R^c і R^d являє собою незалежно H або C_{1-5} -алкіл; і кожний з Z^4 і Z^6 являє собою незалежно арил, арил- C_{1-10} -алкіл, гетероциклі, гетероциклі- C_{1-10} -алкіл, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} -алкіл або зв'язок. В одному з варіантів кожний з Z^3 і Z^5 являє собою незалежно арил (наприклад, феніл); кожний з L^b і L^c являє собою незалежно $-NR^c-C(O)-NR^d-$ (наприклад, $-NH-CO-NH-$, $-N$ (метил) $-CO-NH-$ або $-NH-CO-N$ (метил)-); і кожний з Z^4 і Z^6 являє собою, незалежно арил (наприклад, феніл або нафтил). В одному з варіантів Y^5 являє собою $-CO-$ або $-O-CO-$ (наприклад, $-CO-$). В одному з варіантів R^5 являє собою H або C_{1-5} -алкіл (наприклад, H, метил або етил). В одному з варіантів R^6 являє собою бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з циклогексилаланіну, лейцину, ізолейцину, алоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, фенілаланіну, фенілгліцину, аланіну, норваліну, валіну і 2-аміномасляної кислоти. В одному з варіантів R^6 являє собою бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з лейцину, ізолейцину, алоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, аланіну, норваліну, валіну і 2-аміномасляної кислоти. В одному з варіантів R^6 являє собою бічний ланцюг лейцину або ізолейцину.

В одному з варіантів втілення винаходу сполуки формули (I) містять R^1 формули $Z^1-L^a-Z^2-$, де Z^1 являє собою арил (наприклад, феніл), необов'язково заміщений Су, $-CO-R^d$, галогеном, оксо або арилзаміщеним алєнілом; L^a являє собою $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c-$, $-NR^c-C(O)-$ або $-SO_2-$ (наприклад, $-SO_2-$); і Z^2 являє собою зв'язок, гетероарил або гетероциклі (наприклад, азетидин, пірол, піролідін, імідазол, піперидин або морфолін); L^1 формули (iv), приведеної вище, де Y^1 являє собою $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-$, $-NR^c-S(O)_2-$ або $-NR^c-C(NR^d)-$; R^2 являє собою H або C_{1-5} -алкіл; Y^2 являє собою зв'язок або $-C(R^h)(R^i)-$; і X являє собою $-C(O)OR^c$; де кожний R^c , R^h і R^i являє собою, незалежно H або C_{1-5} -алкіл (наприклад, Y^1 являє собою $-NH-C(O)-$; R^2 являє собою H; Y^2 являє собою зв'язок; і X являє собою $-C(O)OH$); L формули (N), приведеної вище, де Y^3 являє собою зв'язок, C_{1-5} -алкіл або C_{2-5} -алкеніл; і Y^4 являє собою зв'язок, $-C(O)-NR^c-$, $-C(O)-$, $-NR^c-$ або $-O-$, де R^c являє собою H або C_{1-5} -алкіл (наприклад, Y^3 являє собою зв'язок або C_{1-5} -алкіл, і Y^4 являє собою $-C(O)-NH-$); і R^3 формули $Z^3-L^b-Z^4$ або формули (i), приведеної вище. Коли R^3 має формулу (i), R^4 являє собою $Z^5-L^c-Z^6$, де Z^5 являє собою арил, арил- C_{1-10} -алкіл, арил- C_{2-10} -алкеніл, арил- C_{2-10} -алкініл, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} -алкіл, гетероарил- C_{2-10} -алкеніл або гетероарил- C_{2-10} -алкініл; L^c являє собою $-C(O)-$, $-S(O)_m-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c-$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d-$, $-SO_2-NR^c-$, $-NR^c-SO_2-$, $-O-$, $-NR^c-$ або зв'язок, причому R^c і R^d являють собою, незалежно H або C_{1-5} -алкіл; і Z^6 являє собою арил, арил- C_{1-10} -алкіл, гетероциклі, гетероциклі- C_{1-10} -алкіл, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} -алкіл або зв'язок. В одному з варіантів Z^5 являє собою арил (наприклад, феніл або нафтил); L^c являє собою $-NR^c-C(O)-NR^d-$ (наприклад, $-NH-CO-NH-$ або $-NH-CO-N$ (метил)-); і Z^6 являє собою арил (наприклад, феніл або нафтил). В одному з варіантів R^4 являє собою о-метилфенілуреїдофеніл- CH_2- . В одному з варіантів Y^5 являє собою $-CO-$ або $-OCO-$ (наприклад, $-CO-$). В одному з варіантів R^5 являє собою H або C_{1-2} -алкіл. В одному з варіантів R^6 являє собою бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з лейцину, ізолейцину, алоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, аланіну, норваліну, валіну і 2-аміномасляної кислоти (наприклад, лейцину або ізолейцину).

В одному з варіантів втілення винаходу сполуки формули (I) містять R^1 формули (ii), приведеної вище, де R^9 являє собою C_{1-10} -алкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл, Су, Су- C_{1-10} -алкіл, Су- C_{2-10} -алкеніл або Су- C_{2-10} -алкініл (наприклад, арил або гетероарил); кожний з R^{10} і R^{11} являє собою, незалежно, водень, арил, алкіл, алкеніл або алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл або арилзаміщений алкіл (наприклад, H, алкіл, циклоалкіл, гетероциклі, арил або гетероарил); і R^{12} являє собою H, C_{1-10} -алкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл, арил, арил- C_{1-10} -алкіл, гетероарил або гетероарил- C_{1-10} -алкіл (наприклад, H, алкіл, алкеніл, алкініл, гетероциклі або арил). Су має значення, вказані вище. Кожний алкіл, алкеніл і алкініл, необов'язково, заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними, незалежно, серед R^a , і арил і гетероарил необов'язково заміщені одним-чотирма заступниками, вибраними незалежно серед R^b (наприклад, галогеном). R^a і R^b мають значення, вказані вище. Потрібно зазначити, що R^{11} і R^{12} і атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють, необов'язково, 3-7-членне моно- або біциклічне кільце, що містить 0-2 гетероатоми, вибрані серед N, O і S. В даному варіанті сполуки також містять L^1 формули (iv), приведеної вище, де Y^1 являє собою $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-$, $-NR^c-S(O)_2-$ або $-NR^c-C(NR^d)-$; R^2 являє собою H або C_{1-5} -алкіл; Y^2 являє собою зв'язок або $-C(R^h)(R^i)-$; і X являє собою $-C(O)OR^c$; де кожний R^c , R^h і R^i являє собою незалежно H або C_{1-5} -алкіл (наприклад, Y^1 являє собою $-NH-C(O)-$; R являє собою H; Y^2 являє собою зв'язок; і X являє собою $-C(O)OH$); і L формули (N), приведеної вище, де Y^3 являє собою зв'язок, C_{1-5} -алкіл або C_{2-5} -алкеніл; і Y^4 являє собою зв'язок, $-C(O)-NR^c-$, $-C(O)-$, $-NR^c-$ або $-O-$, де R^c являє собою H або C_{1-5} -алкіл (наприклад, Y^3 являє собою зв'язок або C_{1-5} -алкіл, і Y^4 являє собою $-C(O)-NH-$); і R^3 формули $Z^3-L^b-Z^4$ або формули (i), приведеної вище. Коли R^3 має формулу (i), R^4 являє собою $Z^5-L^c-Z^6$, де Z^5 являє собою арил, арил- C_{1-10} -алкіл, арил- C_{2-10} -алкеніл, арил- C_{2-10} -алкініл, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} -алкіл, гетероарил- C_{2-10} -алкеніл або гетероарил- C_{2-10} -алкініл; L^c являє собою $-C(O)-$, $-S(O)_m-$,

-OC(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)-NR^d-, -SO₂-NR^c-, -NR^c-SO₂-, -O-, -NR^c- або зв'язок, причому R^c і R^d являють собою незалежно H або C₁₋₅-алкіл; і Z⁶ являє собою арил, арил-C₁₋₁₀-алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл-C₁₋₁₀-алкіл, гетероарил, гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл або зв'язок, В одному з варіантів Z⁵ являє собою арил (наприклад, феніл або нафтил); L^c являє собою -NR^c-C(O)-NR^d- (наприклад, -NH-CO-NH- або -NH-CO-N(метил)-); і Z⁶ являє собою арил (наприклад, феніл або нафтил). В одному з варіантів R⁴ являє собою о-метилфенілуреїдофеніл-CH₂-. В одному з варіантів Y⁵ являє собою -CO- або -O-CO- (наприклад, -CO-). В одному з варіантів R являє собою H або C₁₋₂-алкіл. В одному з варіантів R⁶ являє собою бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з лейцину, ізолейцину, аллоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, аланіну, норваліну, валіну і 2-аміномасляної кислоти (наприклад, лейцину або ізолейцину).

В одному з варіантів втілення винаходу сполуки формули (I) містять R¹ формули (iii), приведеної вище, де R¹⁴ являє собою Су або Су-C₁₋₅-алкіл (наприклад, R¹⁴ являє собою феніл); R¹⁵ являє собою H або C₁₋₅-алкіл; кожний з R¹⁶, R¹⁷ і R¹⁸ являє собою незалежно H, C₁₋₁₀-алкіл, Су, -OR^c, галоген, -S(O)_mR^c, -NR^cCR^d, -NR^cC(O)R^d, -NR^cC(O)-OR^d, -NR^cC(O)NR^dR^e або оксо (два заступники з числа R¹⁶, R¹⁷ і R¹⁸, коли вони приєднані до двох сусідніх атомів циклу, разом з вказаними двома атомами циклу утворюють, необов'язково, 5-7-членний циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил); цикл



азетидин, пірол, піролідин, имідазод, піперидин або морфолін (наприклад, піролідин); Y⁷ являє собою -O-C(O)-, -C(O)O- або -SO₂- (наприклад, Y⁷ являє собою -SO₂-). Сполуки також містять L' формули (iv), приведеної вище, де Y¹ являє собою -NR^c-C(O)-, -NR^c-, -NR^c-S(O)₂- або -NR^c-C(NR^d)-; R² являє собою H або C₁₋₅-алкіл; Y² являє собою зв'язок або -C(R^h)(Rⁱ)-; і X являє собою -C(O)OR^c; де кожний R^c, R^h і Rⁱ являє собою незалежно H або C₁₋₅-алкіл (наприклад, Y¹ являє собою -NH-C(O)-; R² являє собою H; Y² являє собою зв'язок; і X являє собою -C(O)OH); і L формули (N), приведеної вище, де Y³ являє собою зв'язок, C₁₋₅-алкіл або C₂₋₅-алкеніл; і Y⁴ являє собою зв'язок, -C(O)-NR^c-, -C(O)-, -NR^c- або -O-, де R^c являє собою H або C₁₋₅-алкіл (наприклад, Y³ являє собою зв'язок або C₁₋₅-алкіл, і Y⁴ являє собою -C(O)-NH-); і R³ формули Z³-L^b-Z⁴ або формули (i), приведеної вище. Коли R³ має формулу (i), R⁴ являє собою Z⁵-L^c-Z⁶, де Z⁵ являє собою арил, арил-C₁₋₁₀-алкіл, арил-C₂₋₁₀-алкеніл, арил-C₂₋₁₀-алкініл, гетероарил, гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл, гетероарил-C₂₋₁₀-алкеніл або гетероарил-C₂₋₁₀-алкініл; L^c являє собою -C(O)-, -S(O)_m-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)-NR^d-, -SO₂-NR^c-, -NR^c-SO₂-, -O-, -NR^c- або зв'язок, причому R^c і R^d являють собою незалежно H або C₁₋₅-алкіл; і Z⁶ являє собою арил, арил-C₁₋₁₀-алкіл, гетероцикліл, гетероцикліл-C₁₋₁₀-алкіл, гетероарил, гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл або зв'язок. В одному з варіантів Z⁵ являє собою арил (наприклад, феніл або нафтил); L^c являє собою -NR^c-C(O)-NR^d- (наприклад, -NH-CO-NH- або -NH-CO-N(метил)-); і Z являє собою арил (наприклад, феніл або нафтил). В одному з варіантів R⁴ являє собою о-метилфенілуреїдофеніл-CH₂-. В одному з варіантів Y⁵ являє собою -CO- або -O-CO- (наприклад, -CO-). В одному з варіантів R⁶ являє собою бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з лейцину, ізолейцину, алоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, аланіну, норваліну, валіну і 2-аміномасляної кислоти (наприклад, лейцину або ізолейцину).

В одному з варіантів сполуки винаходу мають формулу (I), де R¹ являє собою арил або гетероцикліл-SO₂-арил (наприклад, піролідин-SO₂-феніл, необов'язково заміщений алкілом або галогеном, таким як хлор, бром або йод); L' має формулу (iv), приведену вище, де Y¹ являє собою -NH-C(O)-, -NH- або -NH-C(NR^m)-NH-, R² являє собою H, Y² являє собою зв'язок або -CH₂-, і X являє собою COOH; L має формулу (N), приведену вище, де Y³ являє собою -(CH₂)₀₋₅-, і Y⁴ являє собою -CO-NH-; і R³ являє собою о-метилфенілуреїдофеніл-CH₂- або має формулу (1), приведену вище, де R⁴ являє собою о-метилфенілуреїдо-феніл-CH₂-, Y⁵ являє собою -CO- або -O-CO- (наприклад, -CO-), R⁵ являє собою H або метил, і R⁶ являє собою бічний ланцюг лейцину або ізолейцину.

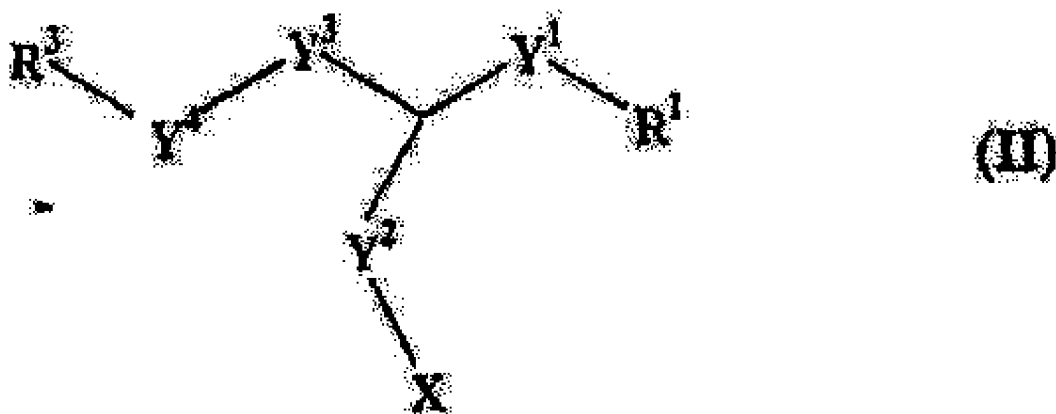
В одному з варіантів сполуки винаходу містять L' і L як лінкерну групу, переважно, що включають ланцюг, що містить атоми C, O, S або N, яка з'єднує R¹ і R³ і дозволяє як R¹, так і R³ взаємодіяти, переважно - зв'язуватися, з молекулою VLA-4.

В одному з варіантів сполуки винаходу містять дві розташовані на кінцях групи формули Z_α-L_α-Z_β-. Кожний з Z_α і Z_β являє собою незалежно, необов'язково заміщений Су, а L^a являє собою зв'язок або лінкерну групу, що з'єднує Z_α і Z_β, і може містити -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)-NR^d-, -NR^c-C(O)-O-, -O-C(O)-NR^c-, -S(O)_m-, -S(O)₂-NR^c-, -NR^c-S(O)₂-, -NR^c-C(NR^d)-, -O- або -NR^c. "Розташована на кінці" означає, що група приєднана до залишку молекули одновалентним зв'язком.

В одному з варіантів сполуки винаходу мають IC₅₀ 5нМ або менше, 2нМ або менше, 1нМ або менше або 0,5нМ або менше. Величини IC₅₀ можна визначити за допомогою аналізів на скріплення, як описано нижче, або

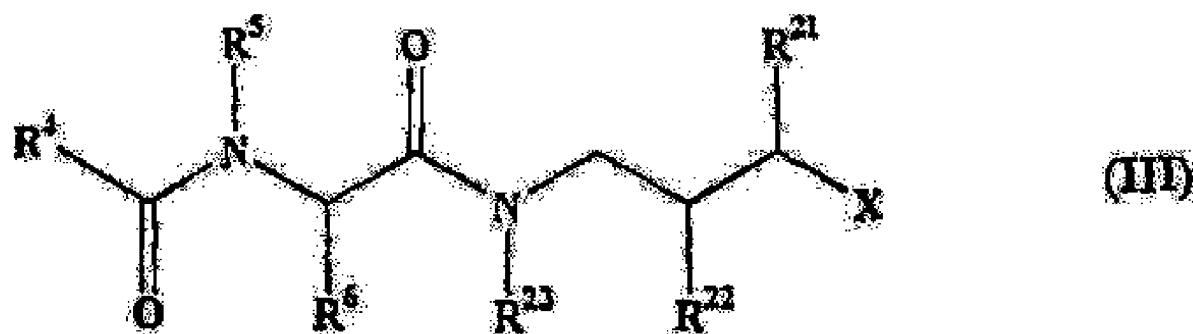
іншими відомими звичайними способами. В одному з варіантів сполуки винаходу мають % скріплення з Mn-активованою формою молекул VLA-4 50% або більше, 75% або більше, 90% або більше або 95% або більше. В одному з варіантів сполуки винаходу мають % скріплення з Ca/Mg-активованою формою молекул VLA-4 50% або більше, 75% або більше, 90% або більше або 95% або більше. Процент (%) скріплення з молекулами VLA-4 можна визначити за допомогою біологічних аналізів, як описано нижче.

В одному з варіантів сполуки даного винаходу мають формулу (II):



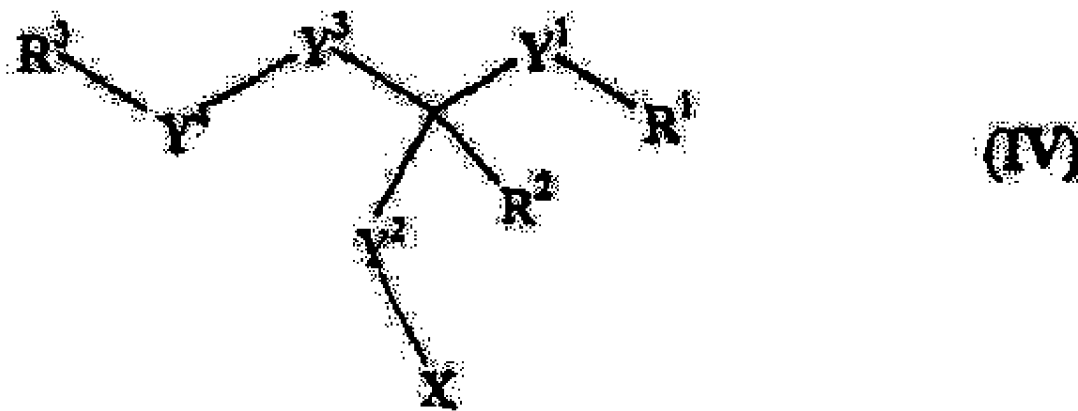
де R^1 , Y^1 , Y^2 , X , Y^3 , Y^4 і R^3 мають значення, вказані вище.

В одному з варіантів сполуки даного винаходу мають формулу (III):



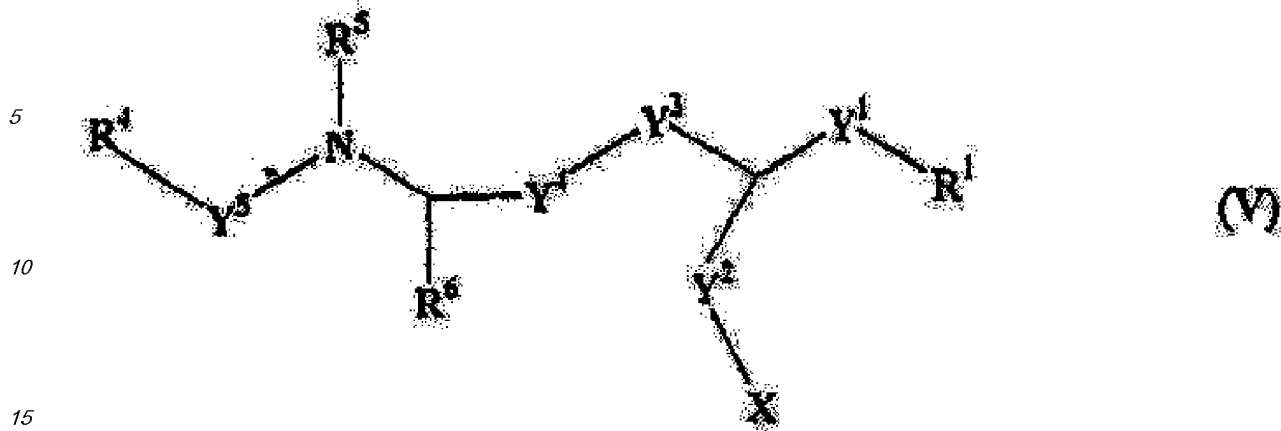
Кожний з R^{21} і R^{22} являє собою незалежно Cu , $-OR^c$, $-NO_2$, $-галоген$, $-S(O)_mR^c$, $-SR^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-O(CR^eR^f)_nNR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-CO_2R^c$, $-CO_2$ $(CR^eR^f)_nCONR^cR^d$, $-O-C(O)R^c$, $-CN$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-R^c-C(O)NR^dR^e$, $-CR^c(NOR^d)$, $-CF_3$, $-OCF_3$, оксо, C_{1-10} -алкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл, арил- C_{1-10} -алкіл або гетероарил- C_{1-10} -алкіл, де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил, що приписується R^{21} або R^{22} , необов'язково заміщений групою, вибраною незалежно серед R^9 . R^{23} являє собою H , C_{1-10} -алкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл, арил, арил- C_{1-10} -алкіл, гетероарил або гетероарил- C_{1-10} -алкіл, де кожний алкіл, алкеніл, і алкініл, що приписується R^{23} , необов'язково заміщений одним-чотирма заступниками, вибраними незалежно серед R^a , і арил і гетероарил заміщені необов'язково одним-чотирма заступниками, вибраними незалежно серед R^b . R^a , R^b і R^9 мають значення, вказані вище.

В одному з варіантів сполуки даного винаходу мають формулу (IV):

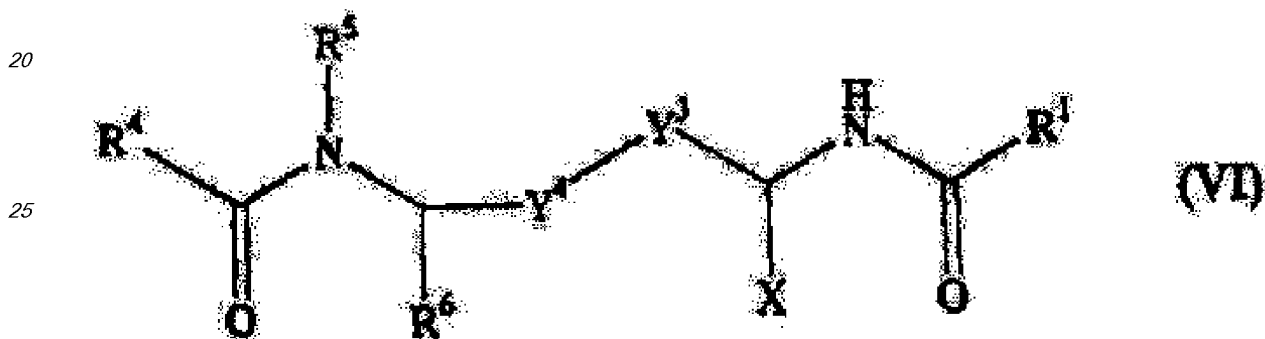


де R , Y^1 , R^2 , Y^2 , X , Y^3 , Y^4 і R^3 мають значення, вказані вище.

В одному з варіантів сполуки даного винаходу мають формулу (V):

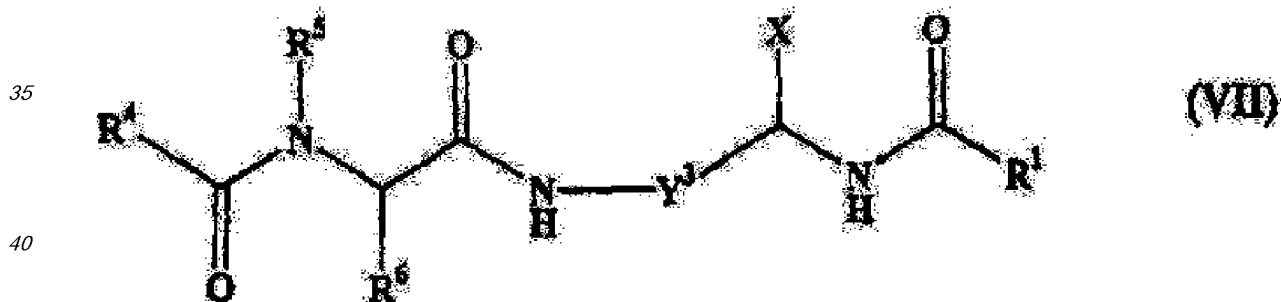


де R^1 , Y^1 , Y^2 , X , Y^3 , Y^4 , R^6 , R^5 , Y^5 і R^4 мають значення, вказані вище. В одному з варіантів сполуки даного винаходу мають формулу (VI):



де R^1 , X , Y^3 , Y^4 , R^6 , R^5 і R^4 мають значення, вказані вище.

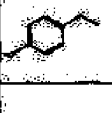
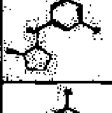
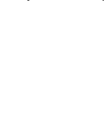
В одному з варіантів сполуки даного винаходу мають формулу (VII):



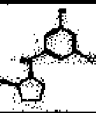
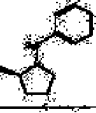
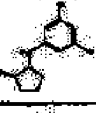
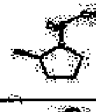
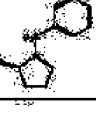
де R^1 , X , Y^3 , R^6 , R^5 і R^4 мають значення, вказані вище.

Далі приводяться деякі приклади сполуки даного винаходу. Для зручності атом азоту і атом вуглецю в колонці "N (R^5)-CH(R^6)" представляють атоми α -азоту і α -вуглецю амінокислоти, яка вказана. Наприклад, якщо написано "Leu", то це показує, що R^5 являє собою H, а R^6 являє собою ізобутил.

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

NO	ESTR	YE	NH2H2SO4	VA	YE	YE	YE	YE	YE	YE	YE
5102	AMPHURCH	COO	NH2H2SO4	COO	COO	-	NH2H2SO4	H		COO	5
5103	AM	COO	NH2H2SO4	COO	COO	-	NH2H2SO4	H		COO	5
5104		COO	NH2H2SO4	COO	COO	-	NH2H2SO4	H		COO	5
5105	CH	-	-	COO	CH	-	NH2H2SO4	H		COO	5
5106	AMPHURCH	COO	1st	COO	CH	-	NH2H2SO4	H		COO	5
5107	CH	-	-	COO	CH	-	NH2H2SO4	H		COO	5
5108	AMPHURCH	COO	NH2H2SO4	COO	CH	-	NH2H2SO4	H		COO	5
5109	CH	-	-	COO	CH	-	NH2H2SO4	H		COO	5
5110	CH	-	-	COO	CH	-	NH2H2SO4	H		COO	5

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

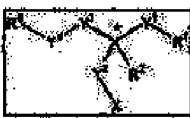
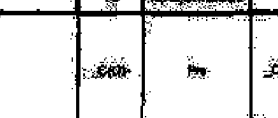
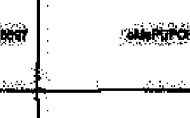
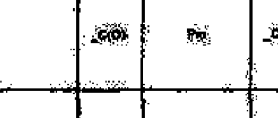
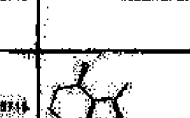
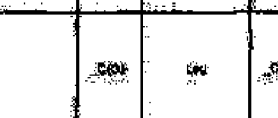
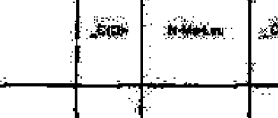
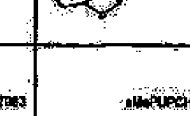
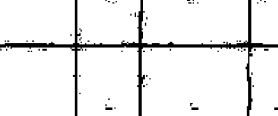
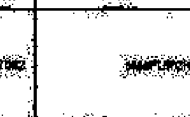
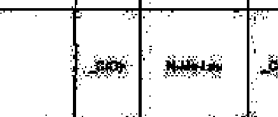
Ref	Name	Y1	FUNCTIONAL	Y1	Y1	Y1	Y1	Y1	Y1	X	Comp
839	AMPHIPHILIC	CH ₃	Li	COOH	CH ₃	-	NHCO ₂	H	CH ₃	COOH	8
840	CH ₃	CH ₃	N-Methyl	COOH	CH ₃	-	NHCO ₂	H		COOH	8
841	CH ₃	CH ₃	N-Methyl	COOH	CH ₃	-	NHCO ₂	H		COOH	8
842		CH ₃	Li	COOH	CH ₃	-	NHCO ₂	H		COOH	8
843		CH ₃	Li	COOH	CH ₃	-	NHCO ₂	H		COOH	8
844	CH ₃	-	-	COOH	CH ₃	-	NHCO ₂	H		COOH	8
845	CH ₃	CH ₃	N-Methyl	COOH	CH ₃	-	NHCO ₂	H		COOH	8
846		CH ₃	N-Methyl	COOH	CH ₃	-	NHCO ₂	H		COOH	8
847	CH ₃	-	-	COOH		-	NHCO ₂	H		COOH	8

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

REF	NAME	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10	Y11	Y12
8758	CH3	-	-	CH3	CH3	-	-	CH3	H	CH3	CH3	CH3	CH3
8759	CH3	CH3	CH3	CH3	CH3	-	-	CH3	H	CH3	CH3	CH3	CH3
8761	CH3	-	-	CH3	CH3	-	-	CH3	H	CH3	CH3	CH3	CH3
8763	CH3	-	-	CH3	CH3	-	-	CH3	H	CH3	CH3	CH3	CH3
8764	CH3	-	-	CH3	CH3	-	-	CH3	H	CH3	CH3	CH3	CH3
8765	CH3	CH3	CH3	CH3	CH3	-	-	CH3	H	CH3	CH3	CH3	CH3
8766	CH3	CH3	CH3	CH3	CH3	-	-	CH3	H	CH3	CH3	CH3	CH3
8767	CH3	CH3	CH3	CH3	CH3	-	-	CH3	H	CH3	CH3	CH3	CH3
8768	CH3	CH3	CH3	CH3	CH3	-	-	CH3	H	CH3	CH3	CH3	CH3
8769	CH3	CH3	CH3	CH3	CH3	-	-	CH3	H	CH3	CH3	CH3	CH3

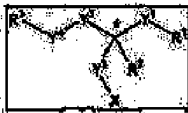
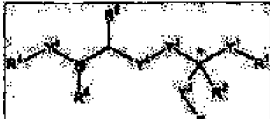
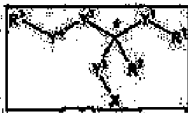
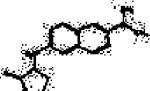
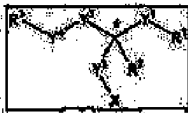
U A 7 5 5 8 1 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Index	Structure	Formula	Weight	Yield	Purity	Ref.	Notes	Yield	Purity
1001		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1002		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1003		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1004		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1005		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1006		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1007		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1008		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1009		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1010		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1011		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1012		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1013		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1014		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1015		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%
1016		C ₁₀ H ₁₂ O ₂	164.20	100%	100%	1	100%	100%	100%

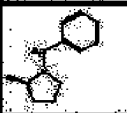
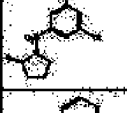
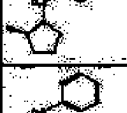
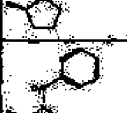
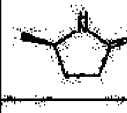
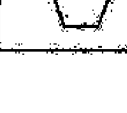
U A 7 5 5 8 1 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Index	Formula	Y1	Structure	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10	Y11
7001	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	CO		COOH	COOH	-	NO2	H		COOH	5
7002	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	CO		COOH	COOH	-	NO2	H		COOH	5
7003	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	CO		COOH	COOH	-	NO2	H		COOH	5
7004	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	-	-	COOH	COOH	-	NO2	H		COOH	5
7005	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	CO		COOH	COOH	-	NO2	H		COOH	5
7006	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	-	-	COOH	COOH	-	NO2	H		COOH	5
7007	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	-	-	COOH	COOH	-	NO2	H		COOH	5
7008	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	-	-	COOH	COOH	-	NO2	H		COOH	5
7009	<chem>C1=CC=C(C=C1)C(=O)O</chem>	-	-	COOH	COOH	-	NO2	H		COOH	5

U A 7 5 5 8 1 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

NO.	NAME	YR.	NEUROLOGICAL	SA	TS	YS	YS	RS	RS	R	Ref.
7135	CHOL	-	-	COOH	CHOL	-	CHOL	8		COOH	8
7136	CHOL	-	-	COOH	CHOL	-	CHOL	8		COOH	8
7137	CHOL	-	-	COOH	CHOL	-	CHOL	8		COOH	8
7138	CHOL	-	-	COOH	CHOL	-	CHOL	8		COOH	8
7139	CHOL	-	-	COOH	CHOL	-	CHOL	8		COOH	8
7140	CHOL	-	-	COOH	CHOL	-	CHOL	8		COOH	8
7141	CHOL	-	-	COOH	CHOL	-	CHOL	8		COOH	8
7142	CHOL	-	-	COOH	CHOL	-	CHOL	8		COOH	8
7143	CHOL	-	-	COOH	CHOL	-	CHOL	8		COOH	8

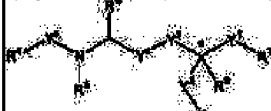
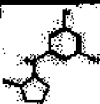
U A 7 5 5 8 1 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



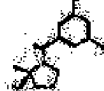
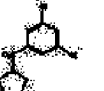
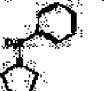
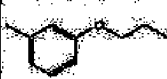
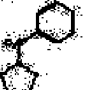
Index	Structure	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10
717		CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H
718		CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H
719		CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H
720		CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H
721		CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H
722		CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H
723		CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H
724		CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H
725		CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H
726		CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H
727		CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H	CO2H

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
7254	7255	7256	7257	7258	7259	7260	7261	7262	7263	7264	7265	7266	7267	7268	7269	7270	7271	7272	7273	7274	7275	7276	7277	7278	7279	7280	7281	7282	7283	7284	7285	7286	7287	7288	7289	7290	7291	7292	7293	7294	7295	7296	7297	7298	7299	7300	7301	7302	7303	7304	7305	7306	7307	7308	7309	7310	7311	7312	7313	7314	7315	7316	7317	7318	7319	7320	7321	7322	7323	7324	7325	7326	7327	7328	7329	7330	7331	7332	7333	7334	7335	7336	7337	7338	7339	7340	7341	7342	7343	7344	7345	7346	7347	7348	7349	7350	7351	7352	7353	7354	7355	7356	7357	7358	7359	7360	7361	7362	7363	7364	7365	7366	7367	7368	7369	7370	7371	7372	7373	7374	7375	7376	7377	7378	7379	7380	7381	7382	7383	7384	7385	7386	7387	7388	7389	7390	7391	7392	7393	7394	7395	7396	7397	7398	7399	7400	7401	7402	7403	7404	7405	7406	7407	7408	7409	7410	7411	7412	7413	7414	7415	7416	7417	7418	7419	7420	7421	7422	7423	7424	7425	7426	7427	7428	7429	7430	7431	7432	7433	7434	7435	7436	7437	7438	7439	7440	7441	7442	7443	7444	7445	7446	7447	7448	7449	7450	7451	7452	7453	7454	7455	7456	7457	7458	7459	7460	7461	7462	7463	7464	7465	7466	7467	7468	7469	7470	7471	7472	7473	7474	7475	7476	7477	7478	7479	7480	7481	7482	7483	7484	7485	7486	7487	7488	7489	7490	7491	7492	7493	7494	7495	7496	7497	7498	7499	7500	7501	7502	7503	7504	7505	7506	7507	7508	7509	7510	7511	7512	7513	7514	7515	7516	7517	7518	7519	7520	7521	7522	7523	7524	7525	7526	7527	7528	7529	7530	7531	7532	7533	7534	7535	7536	7537	7538	7539	7540	7541	7542	7543	7544	7545	7546	7547	7548	7549	7550	7551	7552	7553	7554	7555	7556	7557	7558	7559	7560	7561	7562	7563	7564	7565	7566	7567	7568	7569	7570	7571	7572	7573	7574	7575	7576	7577	7578	7579	7580	7581	7582	7583	7584	7585	7586	7587	7588	7589	7590	7591	7592	7593	7594	7595	7596	7597	7598	7599	7600	7601	7602	7603	7604	7605	7606	7607	7608	7609	7610	7611	7612	7613	7614	7615	7616	7617	7618	7619	7620	7621	7622	7623	7624	7625	7626	7627	7628	7629	7630	7631	7632	7633	7634	7635	7636	7637	7638	7639	7640	7641	7642	7643	7644	7645	7646	7647	7648	7649	7650	7651	7652	7653	7654	7655	7656	7657	7658	7659	7660	7661	7662	7663	7664	7665	7666	7667	7668	7669	7670	7671	7672	7673	7674	7675	7676	7677	7678	7679	7680	7681	7682	7683	7684	7685	7686	7687	7688	7689	7690	7691	7692	7693	7694	7695	7696	7697	7698	7699	7700	7701	7702	7703	7704	7705	7706	7707	7708	7709	7710	7711	7712	7713	7714	7715	7716	7717	7718	7719	7720	7721	7722	7723	7724	7725	7726	7727	7728	7729	7730	7731	7732	7733	7734	7735	7736	7737	7738	7739	7740	7741	7742	7743	7744	7745	7746	7747	7748	7749	7750	7751	7752	7753	7754	7755	7756	7757	7758	7759	7760	7761	7762	7763	7764	7765	7766	7767	7768	7769	7770	7771	7772	7773	7774	7775	7776	7777	7778	7779	7780	7781	7782	7783	7784	7785	7786	7787	7788	7789	7790	7791	7792	7793	7794	7795	7796	7797	7798	7799	7800	7801	7802	7803	7804	7805	7806	7807	7808	7809	7810	7811	7812	7813	7814	7815	7816	7817	7818	7819	7820	7821	7822	7823	7824	7825	7826	7827	7828	7829	7830	7831	7832	7833	7834	7835	7836	7837	7838	7839	7840	7841	7842	7843	7844	7845	7846	7847	7848	7849	7850	7851	7852	7853	7854	7855	7856	7857	7858	7859	7860	7861	7862	7863	7864	7865	7866	7867	7868	7869	7870	7871	7872	7873	7874	7875	7876	7877	7878	7879	7880	7881	7882	7883	7884	7885	7886	7887	7888	7889	7890	7891	7892	7893	7894	7895	7896	7897	7898	7899	7900	7901	7902	7903	7904	7905	7906	7907	7908	7909	7910	7911	7912	7913	7914	7915	7916	7917	7918	7919	7920	7921	7922	7923	7924	7925	7926	7927	7928	7929	7930	7931	7932	7933	7934	7935	7936	7937	7938	7939	7940	7941	7942	7943	7944	7945	7946	7947	7948	7949	7950	7951	7952	7953	7954	7955	7956	7957	7958	7959	7960	7961	7962	7963	7964	7965	7966	7967	7968	7969	7970	7971	7972	7973	7974	7975	7976	7977	7978	7979	7980	7981	7982	7983	7984	7985	7986	7987	7988	7989	7990	7991	7992	7993	7994	7995	7996	7997	7998	7999	8000
	Bn	COO	Et	COOEt	COOEt		NEtCOO	H		COOEt																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																

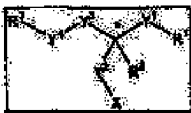
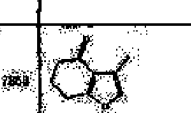
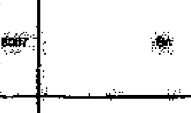
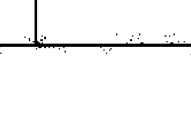
U A 7 5 5 8 1 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

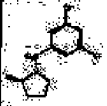
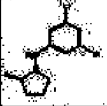
REF	NAME	Y1	MIRACOMMON	Y4	Y5	Y2	Y1	Y3	Y4	Y5	Y6
7518		COH	un	COH	COH	-	NHCO	H		COH	8
7517		COH	un	COH	COH	-	NHCO	H		COH	8
7525		COH	un	COH	COH	-	NHCO	H		COH	8
7530		COH	un	COH	COH	-	NHCO	H		COH	8
7532	CHLOROCAL	COH	NHCO	COH	COH	-	NHCO	H		COH	8
7578	CHLOROCAL	COH	NHCO	COH	COH	-	NHCO	H		COH	8
7582	CHLOROCAL	COH	NHCO	COH	COH	-	NHCO	H		COH	8
7708	CHLOROCAL	-	-	COH		-	NHCO	H		COH	8
7708	CHLOROCAL	COH	NHCO	COH	COH	-	NHCO	H		COH	8

U A 7 5 5 8 1 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Index	Chemical Structure	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10	Y11	Y12
7885		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7886		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7887		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7888		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7889		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7890		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7891		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7892		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7893		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7894		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

NO	NAME	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10	Y11
1201	AMPUCH1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1202	AMPUCH2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1203		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1204		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1205		1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1206	AMPUCH6	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1207	AMPUCH7	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1208	AMPUCH8	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1209	AMPUCH9	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1210	AMPUCH10	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1211	AMPUCH11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1212	AMPUCH12	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1213	AMPUCH13	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1214	AMPUCH14	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1215	AMPUCH15	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1216	AMPUCH16	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1217	AMPUCH17	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1218	AMPUCH18	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1219	AMPUCH19	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
1220	AMPUCH20	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

ROW	NAME	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10	Y11	Y12
1001	10010001	1001	10010001	1001	1001	1001	1001	1001	1001	1001	1001	1001	1001
1002	10020002	1002	10020002	1002	1002	1002	1002	1002	1002	1002	1002	1002	1002
1003	10030003	1003	10030003	1003	1003	1003	1003	1003	1003	1003	1003	1003	1003
1004	10040004	1004	10040004	1004	1004	1004	1004	1004	1004	1004	1004	1004	1004
1005	10050005	1005	10050005	1005	1005	1005	1005	1005	1005	1005	1005	1005	1005
1006	10060006	1006	10060006	1006	1006	1006	1006	1006	1006	1006	1006	1006	1006
1007	10070007	1007	10070007	1007	1007	1007	1007	1007	1007	1007	1007	1007	1007
1008	10080008	1008	10080008	1008	1008	1008	1008	1008	1008	1008	1008	1008	1008
1009	10090009	1009	10090009	1009	1009	1009	1009	1009	1009	1009	1009	1009	1009
1010	10100010	1010	10100010	1010	1010	1010	1010	1010	1010	1010	1010	1010	1010
1011	10110011	1011	10110011	1011	1011	1011	1011	1011	1011	1011	1011	1011	1011
1012	10120012	1012	10120012	1012	1012	1012	1012	1012	1012	1012	1012	1012	1012
1013	10130013	1013	10130013	1013	1013	1013	1013	1013	1013	1013	1013	1013	1013
1014	10140014	1014	10140014	1014	1014	1014	1014	1014	1014	1014	1014	1014	1014
1015	10150015	1015	10150015	1015	1015	1015	1015	1015	1015	1015	1015	1015	1015
1016	10160016	1016	10160016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016	1016
1017	10170017	1017	10170017	1017	1017	1017	1017	1017	1017	1017	1017	1017	1017
1018	10180018	1018	10180018	1018	1018	1018	1018	1018	1018	1018	1018	1018	1018
1019	10190019	1019	10190019	1019	1019	1019	1019	1019	1019	1019	1019	1019	1019
1020	10200020	1020	10200020	1020	1020	1020	1020	1020	1020	1020	1020	1020	1020

U A 7 5 5 8 1 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Index	NAME	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10	Y11	Y12
8358	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8359	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8360	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8361	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8362	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8363	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8364	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8365	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8366	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8367	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8368	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8369	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8370	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8371	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8372	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8373	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8374	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8375	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8376	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8377	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8378	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8379	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8380	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8381	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8382	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8383	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8384	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8385	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8386	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8387	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8388	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8389	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8390	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8391	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8392	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8393	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8394	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8395	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8396	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8397	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8398	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8399	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO
8400	AMPUCH	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO	CO

U A 7 5 5 8 1 C 2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Index	Name	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10
1	1										
2	2										
3	3										
4	4										
5	5										
6	6										
7	7										
8	8										
9	9										
10	10										
11	11										
12	12										
13	13										
14	14										
15	15										
16	16										
17	17										
18	18										
19	19										
20	20										
21	21										
22	22										
23	23										
24	24										
25	25										
26	26										
27	27										
28	28										
29	29										
30	30										
31	31										
32	32										
33	33										
34	34										
35	35										
36	36										
37	37										
38	38										
39	39										
40	40										
41	41										
42	42										
43	43										
44	44										
45	45										
46	46										
47	47										
48	48										
49	49										
50	50										
51	51										
52	52										
53	53										
54	54										
55	55										
56	56										
57	57										
58	58										
59	59										
60	60										
61	61										
62	62										
63	63										
64	64										
65	65										

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

NO	NAME	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10	Y11
1		CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
2					CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
3	1,2,3,4,5-pentachlorocyclopentane				CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
4	1,2,3,4,5-pentachlorocyclopentane				CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
5		CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
6		CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
7					CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
8	1,2,3,4,5-pentachlorocyclopentane	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
9	1,2,3,4,5-pentachlorocyclopentane				CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH
10	1,2,3,4,5-pentachlorocyclopentane				CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH	CH

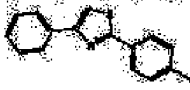
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

NO	NAME	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
1488	CHLOROPIC	-	-	COOH		-	CHCOO	H		COOH	5
1489	CHLOROPIC	COO	CH	COOH	CHCOO	-	CHCOO	H		COOH	5
1490	CHLOROPIC	COO	CHCOO	COOH	CHCOO	-	CHCOO	H		COOH	5
1491	CHLOROPIC	COO	CHCOO	COOH	CHCOO	-	CHCOO	H		COOH	5
1492	CHLOROPIC	-	-	COOH	CHCOO	CH	CHCOO	H		COOH	5
1493		-	-	COOH	CHCOO	CH	CHCOO	H		COOH	5
1494		-	-	COOH	CHCOO	-	CHCOO	H		COOH	5
1495		-	-	COOH	CHCOO	-	CHCOO	H		COOH	5
1496		-	-	COOH	CHCOO	-	CHCOO	H		COOH	5
1497		-	-	COOH	CHCOO	CH	CHCOO	H		COOH	5

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

NO	NAME	IS	NAME	IS	NAME	IS	NAME	IS	NAME	IS	NAME
101		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
102	1,2,3,4-tetrahydronaphthalene	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
104		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
105		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
106	1,2,3,4-tetrahydronaphthalene	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
107		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
108	1,2,3,4-tetrahydronaphthalene	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
109		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

NO	NAME	YR	ANALYST	YR	YR	YR	YR	YR	YR	YR	YR
1001		COH	Lee	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH
1002		COH	Lee	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH
1003		COH	Lee	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH
1004		COH	Lee	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH
1005		COH	Lee	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH
1006		COH	Lee	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH
1007		COH	Lee	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH
1008		COH	Lee	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH
1009		COH	Lee	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH	COH

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Index	Structure	Yield	Characterization	Yield	Yield	Yield	Yield	Yield	Yield	Yield	Yield
1001				100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%
1002		100%	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%
1003		100%	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%
1004				100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%
1005		100%	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%
1006		100%	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%
1007		100%	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%
1008		100%	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%
1009		100%	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%
1010		100%	100%	100%	100%		100%	100%	100%	100%	100%

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

NAME	FORM	YR	ANALYST	YR	YR	YR	YR	YR	YR	YR	YR	YR
1001	ANALYST	1001	ANALYST	1001	ANALYST	1001	ANALYST	1001	ANALYST	1001	ANALYST	1001
1002	ANALYST	1002	ANALYST	1002	ANALYST	1002	ANALYST	1002	ANALYST	1002	ANALYST	1002
1003	ANALYST	1003	ANALYST	1003	ANALYST	1003	ANALYST	1003	ANALYST	1003	ANALYST	1003
1004	ANALYST	1004	ANALYST	1004	ANALYST	1004	ANALYST	1004	ANALYST	1004	ANALYST	1004
1005	ANALYST	1005	ANALYST	1005	ANALYST	1005	ANALYST	1005	ANALYST	1005	ANALYST	1005
1006	ANALYST	1006	ANALYST	1006	ANALYST	1006	ANALYST	1006	ANALYST	1006	ANALYST	1006
1007	ANALYST	1007	ANALYST	1007	ANALYST	1007	ANALYST	1007	ANALYST	1007	ANALYST	1007
1008	ANALYST	1008	ANALYST	1008	ANALYST	1008	ANALYST	1008	ANALYST	1008	ANALYST	1008
1009	ANALYST	1009	ANALYST	1009	ANALYST	1009	ANALYST	1009	ANALYST	1009	ANALYST	1009
1010	ANALYST	1010	ANALYST	1010	ANALYST	1010	ANALYST	1010	ANALYST	1010	ANALYST	1010
1011	ANALYST	1011	ANALYST	1011	ANALYST	1011	ANALYST	1011	ANALYST	1011	ANALYST	1011
1012	ANALYST	1012	ANALYST	1012	ANALYST	1012	ANALYST	1012	ANALYST	1012	ANALYST	1012
1013	ANALYST	1013	ANALYST	1013	ANALYST	1013	ANALYST	1013	ANALYST	1013	ANALYST	1013
1014	ANALYST	1014	ANALYST	1014	ANALYST	1014	ANALYST	1014	ANALYST	1014	ANALYST	1014
1015	ANALYST	1015	ANALYST	1015	ANALYST	1015	ANALYST	1015	ANALYST	1015	ANALYST	1015
1016	ANALYST	1016	ANALYST	1016	ANALYST	1016	ANALYST	1016	ANALYST	1016	ANALYST	1016
1017	ANALYST	1017	ANALYST	1017	ANALYST	1017	ANALYST	1017	ANALYST	1017	ANALYST	1017
1018	ANALYST	1018	ANALYST	1018	ANALYST	1018	ANALYST	1018	ANALYST	1018	ANALYST	1018
1019	ANALYST	1019	ANALYST	1019	ANALYST	1019	ANALYST	1019	ANALYST	1019	ANALYST	1019
1020	ANALYST	1020	ANALYST	1020	ANALYST	1020	ANALYST	1020	ANALYST	1020	ANALYST	1020

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

NO	NAME	Y	NO	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y
570	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
571	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
572	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
573	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
574	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
575	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
576	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
577	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
578	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
579	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
580	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
581	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC
582	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC	COO	AMPHIPHILIC

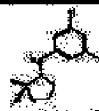
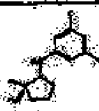
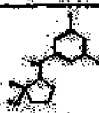
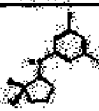
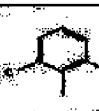
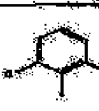
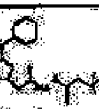
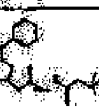
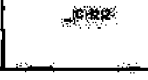
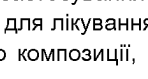
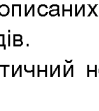
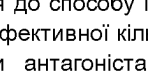
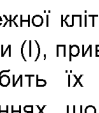
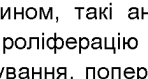
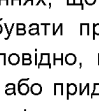
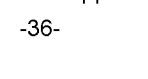
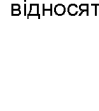
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Ref	Chem	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10	Y11
100		COO	NO	COO	CH2	-	-	H		COO	NO	COO
101		COO	NO	COO	CH2	-	-	H		COO	NO	COO
102		COO	NO	COO	CH2	-	-	H		COO	NO	COO
103		COO	NO	COO	CH2	-	-	H		COO	NO	COO
104		COO	NO	COO	CH2	-	-	H		COO	NO	COO
105		COO	NO	COO	CH2	-	-	H		COO	NO	COO
106		COO	NO	COO	CH2	-	-	H		COO	NO	COO
107		COO	NO	COO	CH2	-	-	H		COO	NO	COO
108		COO	NO	COO	CH2	-	-	H		COO	NO	COO
109		COO	NO	COO	CH2	-	-	H		COO	NO	COO

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

NO	NAME	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10	Y11	Y12
0001	AMPHIPHILIC	-	-	COOH		-	AMPHIPHILIC	H		COOH	5		
0002	AMPHIPHILIC	COOH	Leu	COOH		-	AMPHIPHILIC	H		COOH	5		
0003	AMPHIPHILIC	-	-	COOH		-	AMPHIPHILIC	H		COOH	5		
0004	AMPHIPHILIC	COOH	Leu	COOH		-	AMPHIPHILIC	H		COOH	5		
0005	AMPHIPHILIC	-	-	COOH		-	AMPHIPHILIC	H		COOH	5		
0006	AMPHIPHILIC	COOH	Leu	COOH		-	AMPHIPHILIC	H		COOH	5		
0007	AMPHIPHILIC	-	-	COOH		-	AMPHIPHILIC	H		COOH	5		
0008	AMPHIPHILIC	COOH	Leu	COOH		-	AMPHIPHILIC	H		COOH	5		
0009	AMPHIPHILIC	-	-	COOH		-	AMPHIPHILIC	H		COOH	5		
0010	AMPHIPHILIC	COOH	Leu	COOH		-	AMPHIPHILIC	H		COOH	5		

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

 											
№	АТХ	Y1	NUMERIC	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9
1270	01A01AC02			01A			01A	H		01A	S
1271	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1272	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1273	01A01AC02			01A			01A	H		01A	S
1274	01A01AC02			01A			01A	H		01A	S
1275	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1276	01A01AC02			01A			01A	H		01A	S
1277	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1278	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1279	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1280	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1281	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1282	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1283	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1284	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1285	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1286	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1287	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1288	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1289	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1290	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1291	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1292	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1293	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1294	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1295	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1296	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1297	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1298	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1299	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S
1300	01A01AC02	01A	01A	01A			01A	H		01A	S

В іншому аспекті даний винахід відноситься до застосування одного або декількох описаних вище інгібіторів або їх солей для виготовлення лікувального засобу для лікування вищезгаданих розладів.

В іншому аспекті даний винахід відноситься до композиції, що містить фармацевтичний носій і ефективну кількість сполуки формули (I), приведеної вище.

Ще в одному аспекті даний винахід відноситься до способу інгібування VLA-4-залежної клітинної адгезії, що включає введення пацієнту, потребує цього, ефективної кількості сполуки формули (I), приведеної вище.

Здатність сполук даного винаходу виступати антагоністами до дії VLA-4 робить їх корисними для попередження, лікування або відновлення при симптомах, розладах або захворюваннях, що викликаються скріпленням VLA-4 зі своїми лігандами. Таким чином, такі антагоністи будуть інгібувати процеси клітинної адгезії, включаючи активацію клітин, міграцію, проліферацію і диференціацію. Відповідно, в іншому своєму аспекті даний винахід відноситься до способів лікування, попередження, полегшення або придушення хвороб або розладів, опосередкованих каскадом реакцій VLA-4. До таких хвороб і розладів відносяться, наприклад,

астма, неухвальный склероз, алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт, запальні хвороби легенів, ревматоїдний артрит, септичний артрит, діабет типу I, відторгнення трансплантата, запалення кишечника і інші хвороби.

Сполуки винаходу містять один або декілька асиметричних центрів і, таким чином, можуть зустрічатися у вигляді рацематів і рацемічних сумішей, окремих енантімерів, сумішей діастереомерів і окремих діастереомерів. Даний винахід охоплює всі такі ізомерні форми сполук винаходу.

Даний винахід також включає фармацевтичне прийнятні солі сполук формули I. Термін "фармацевтично прийнятні солі" відноситься до солей, отриманих з фармацевтично прийнятних нетоксичних основ або кислот, в тому числі, неорганічних або органічних основ і неорганічних або органічних кислот. До солей, отриманих з неорганічних основ, відносяться алюмінієві, амонієві, кальцієві солі, солі міді, заліза(3) і заліза(2), літієві, магнієві солі, солі марганцю(3) і марганцю(2), калію, натрію, цинку і т.п. Особливо переважними є амонієві, кальцієві, магнієві, калієві і натрієві солі.

До солей, утворених фармацевтично прийнятними органічними нетоксичними основами, відносяться солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи заміщених амінів, що зустрічаються в природі, циклічних амінів, і основних іонообмінних смол, таких як аргінін, бетаїн, кофеїн, холін, N,N'-дибензилетиллендіамін, діетиламін, 2-діетиламіноетанол, 2-диметиламіноетанол, етаноламін, етилен-діамін, N-етилморфолін, N-етилпіперидин, глюкамін, глюкозамін, гістидин, гідрабамін, ізопропіламін, лізин, метилглюкамін, морфолін, піперазин, піперидин, поліаміни, прокаїн, пурини, теобромін, триетиламін, триметиламін, трипропіламін, триметамін і т.п.

Коли сполука даного винаходу є основною, можна одержати солі з фармацевтично прийнятними нетоксичними кислотами, в тому числі, з неорганічними і органічними кислотами. До таких кислот відносяться оцтова, бензолсульфонова, бензойна, камфорсульфонова, лимонна, етансульфонова, фумарова, глюконова, глутамінова, бромоводнева, хлороводнева, ізетіонова, молочна, малеїнова, яблучна, мигдалева, метансульфонова, слизова, азотна, памова, пантотенова, фосфорна, янтарна, сірчана, винна, п-толуолсульфонова кислота, і подібні кислоти. Особливо переважними є лимонна, бромоводнева, хлороводнева, малеїнова, фосфорна, сірчана і винна кислоти.

Термін, що використовується в описі "алкіл", один або в поєднанні, відноситься до алкільному радикалу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 1 до 10, переважно - від 1 до 6, і найбільш переважно - від 1 до 4, атомів вуглецю. Прикладами таких радикалів є, але не обмежуються перерахованим, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, ізоаміл, гексил, децил і т.п.

Термін "алкеніл", один або в поєднанні, відноситься до алкенільному радикалу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 10, переважно - від 2 до 6, і найбільш переважно - від 2 до 4, атомів вуглецю. Прикладами таких радикалів є, але не обмежуються перерахованим, етеніл, E- і Z-пропеніл, ізопропеніл, E- і Z-бутеніл, E- і Z-ізобутеніл, E- і Z-пентеніл, деценіл і т.п.

Термін "алкініл", один або в поєднанні, відноситься до алкінільному радикалу з лінійним або розгалуженим ланцюгом, що містить від 2 до 10, переважно від 2 до 6, і найбільш переважно - від 2 до 4, атомів вуглецю. Прикладами таких радикалів є, але не обмежуються перерахованим, етиніл (ацетиленіл), пропініл, пропаргіл, бутиніл, гексиніл, дециніл і т.п.

Термін "вуглеводнева лінкерна група" відноситься до алкіленової групи, яка може містити один або декілька подвійних або потрійних зв'язків. Наприклад, L може являти собою 3-метилоктилен (тобто, радикал з лінійним ланцюгом, що містить 8 атомів вуглецю), що переривається або що закінчується амідним зв'язком (-NH-CO-).

Термін "циклоалкіл", один або в поєднанні, відноситься до циклічного алкільного радикалу, що містить від 3 до 8, переважно - від 3 до 6, атомів вуглецю. Прикладами таких циклоалкільних радикалів є, але не обмежуються перерахованим, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і т.п.

Термін "циклоалкеніл", один або в поєднанні, відноситься до карбоциклічного радикалу, що містить від 4 до 8, переважно - 5 або 6 атомів вуглецю і один або декілька подвійних зв'язків. Прикладами таких циклоалкенільних радикалів є, але не обмежуються перерахованим, циклопентеніл, циклогексеніл, циклопентадієніл і т.п.

Термін "арил" відноситься до карбоциклічної ароматичної групи, вибраної з групи, що складається з фенілу, нафтилу, інденілу, інданілу, азуленілу, флуоренілу і антраценілу; або до гетероциклічної ароматичної групи, вибраної з групи, що складається з фурилу, тієнілу, піридили, піролілу, оксазолілу, тіазолілу, імідазолілу, піразолілу, 2-піразолінілу, піразолідинілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, 1,2,3-оксадіазолілу, 1,2,3-триазолілу, 1,3,4-тіадіазолілу, піридазинілу, примідинілу, піразинілу, 1,3,5-триазинілу, 1,3,5-тритіанілу, індолізинілу, індолілу, ізоіндолілу, 3H-індолілу, індолінілу, бензо[b]фуранілу, 2,3-дигідробензофуранілу, бензо[b]тіофенілу, 1H-індазолілу, бензімідазолілу, бензтіазолілу, пуринілу, 4H-хінолізинілу, хінолінілу, ізохінолінілу, циннолінілу, фталазинілу, хіназолінілу, хіноксалинілу, 1,8-нафтиридинілу, птеридинілу, карбазолілу, акридинілу, феназинілу, фенотіазинілу і феноксазинілу.

"Арильні" групи, по визначенню в даній заявці, можуть містити, незалежно, один-три заступники, які вибирають, незалежно, з групи, що складається з водню, галогену, гідроксилу, аміно, нітро, трифторметилу, трифторметокси, алкілу, алкенілу, алкінілу, ціано, карбокси, карбоалкокси, Ar'-заміщеного алкілу, Ar'-заміщеного алкенілу або алкінілу, 1,2-діоксиметилу, 1,2-діоксиетилу, алкокси, алкенокси або алкінокси, Ar'-заміщеного алкокси, Ar'-заміщеного алкенокси або алкінокси, алкіламіно, алкеніламіно або алкініламіно, Ar'-заміщеного алкіламіно, Ar'-заміщеного алкеніламіно або алкініламіно, Ar'-заміщеного карбонілокси, алкілкарбонілокси, аліфатичного або ароматичного ацилу, Ar'-заміщеного ацилу, Ar'-заміщеного алкілкарбонілокси, Ar'-заміщеного карбоніламіно, Ar'-заміщеного аміно, Ar'-заміщеного окси, Ar'-заміщеного карбонілу, алкілкарбоніламіно, Ar'-заміщеного алкілкарбоніламіно, алкоксикарбоніламіно, Ar'-заміщеного

алкоксикарбоніламіно, Ar'-заміщеного оксикарбоніламіно, алкілсульфоніламіно, моно- або біс(Ar'-сульфоніл)аміно, Ar'-заміщеного алкілсульфоніламіно, морфолінокарбоніламіно, тіоморфолінокарбоніламіно, N-алкілгуанідино, N-Ar'-гуанідино, N,N-(Ar', алкіл)гуанідино, N,N-(Ar', Ar')гуанідино, N,N-діалкілгуанідино, N,N,N-триалкілгуанідино, N-алкілсечовини, N,N-діалкілсечовини, N-Ar'-сечовини, N,N-(Ar', алкіл)сечовини і N,N-(Ar')₂сечовини, де "Ar'" являє собою карбоциклічну або гетероциклічну арильну групу, що має значення, вказані вище, з одним-трьома заступниками, вибраними з групи, що складається з водню, галогену, гідроксилу, аміно, нітро, трифторметилу, трифторметокси, алкілу, алкенілу, алкінілу, 1,2-діоксиметилу, 1,2-діоксиетилу, алкокси, алкенокси, алкінокси, алкіламіно, алкеніламіно або алкініламіно, алкілкарбонілокси, аліфатичного або ароматичного ацилу, алкілкарбоніламіно, алкоксикарбоніламіно, алкілсульфоніламіно, N-алкіл- або N,N-діалкілсечовини.

Термін "алкокси", один або в поєднанні, відноситься до простого алкілефірного радикалу, де термін "алкіл" має значення, вказані вище. Прикладами відповідних простих алкілефірних радикалів є, але не обмежуються перерахованим, метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси і т.п.

Термін "алкенокси", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули алкеніл-О-, де термін "алкеніл" має значення, вказані вище, при умові, що радикал не є простим енольним ефіром. Прикладами відповідних алкенокси-радикалів є, але не обмежуються перерахованим, алілокси, Е- і Z 3-метил-2-пропенокси і т.п. Термін "алкінілокси", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули алкініл-О-, де термін "алкініл" має значення, вказані вище, при умові, що радикал не є простим інольним ефіром. Прикладами відповідних алкінооксирадикалів є, але не обмежуються перерахованим, пропаргілокси, 2-бутінілокси і т.п.

Термін "тіоалкокси" відноситься до радикала простого тіоефіру формули алкіл-S-, де алкіл має значення, вказані вище.

Термін "алкіламіно", один або в поєднанні, відноситься до моно- або діалкілзаміщеному амінорадикалу (тобто, радикалу Формули алкіл-NH- або (алкіл)₂-N-), де термін "алкіл" має значення, вказані вище. Прикладами відповідних алкіламініорадикалів є, але не обмежуються перерахованим, метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, третбутиламіно, N,N-діетиламіно і т.п.)

Термін "алкеніламіно", один або в поєднанні, відноситься до радикалу формули алкеніл-NH- або (алкені)₂-N-, де термін "алкеніл" має значення, вказані вище. Прикладом таких алкеніл-амінорадикалів є радикал аліламіно.

Термін "алкініламіно", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули алкініл-NH- або (алкініл)₂-N-, де термін "алкініл" має значення, вказані вище. Прикладом таких алкініл-амінорадикалів є радикал пропаргіламіно.

Термін "арилокси", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули арил-О-, де арил має значення, вказані вище. Прикладами арилоксирадикалів є, але не обмежуються перерахованим, фенокси, нафтилокси, піридиллокси і т.п.

Термін "ариламіно", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули арил-NH-, де арил має значення, вказані вище. Прикладами ариламініорадикалів є, але не обмежуються перерахованим, феноламіно (анілідо), нафтиламіно, 2-, 3- або 4-піридиламіно і т.п.

Термін "біарил", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули арил-арил-, де термін "арил" має значення, вказані вище.

Термін "тіоарил", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули арил-S-, де термін "арил" має значення, вказані вище. Прикладом тіоарилрадикалу є радикал тіофеніл.

Термін "циклоалкіл, сконденсований з арилом", один або в поєднанні, відноситься до радикала циклоалкілу, в якого два сусідніх атоми є спільними з арильним радикалом, де терміни "циклоалкіл" і "арил" мають значення, вказані вище. Прикладом радикала циклоалкілу, сконденсованого з арилом, є радикал циклобутил, сконденсований з бензоліним кільцем.

Термін "аліфатичний ацил", один або в поєднанні, відноситься до радикалів формул алкіл-CO-, алкеніл-CO- і алкініл-CO-, утвореним від алкан-, алкен- або алкінкарбонових кислот, де терміни "алкіл", "алкеніл" і "алкініл" мають значення, вказані вище. Прикладами таких аліфатичних ацилрадикалів є, але не обмежуються перерахованим, ацетил, пропіоніл, бутирил, валерил, 4-метилвалерил, акрилоїл, кротил, пропіоліл, метилпропіоліл і т.п.

Термін "ароматичний ацил", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули арил-CO-, де термін "арил" має значення, вказані вище. Прикладами відповідних ароматичних ацилрадикалів є, але не обмежуються перерахованим, бензоїл, 4-галогенбензоїл, 4-карбоксибензоїл, нафтоїл, піридилкарбоніл і т.п.

Терміни "мофролінокарбоніл" і "тіомофролінокарбоніл", одні або в поєднанні з іншими термінами, відносяться до радикалів N-карбонілованого морфоліно і N-карбонілованого тіоморфоліно, відповідно.

Термін "алкілкарбоніламіно", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули алкіл-CONH-, де термін "алкіл" має значення, вказані вище.

Термін "алкоксикарбоніламіно", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули алкіл-OC(=O)NH-, де термін "алкіл" має значення, вказані вище.

Термін "алкілсульфоніламіно", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули алкіл-SO₂NH-, де термін "алкіл" має значення, вказані вище.

Термін "арилсульфоніламіно", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули арил-SO₂NH-, де термін "арил" має значення, вказані вище.

Термін "N-алкілсечовина", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули алкіл-NH-CO-NH-, де термін "алкіл" має значення, вказані вище.

Термін "N-арилсечовина", один або в поєднанні, відноситься до радикала формули арил-NH-CO-NH-, де термін "арил" має значення, вказані вище.

Термін "галоген" означає фтор, хлор, бром або йод.

Термін "група, що видалається", як правило, відноситься до груп, які легко замінюються нуклеофілом, таким як амін, або спиртовим або тіольним нуклеофілом. Такі групи, що видаляються добре відомі, і до них відносяться групи карбоксилатні, N-гідроксисукцинімінні, N-гідроксибензотриазольні, галогено (галогеніди), трифлатні, тозилатні, мезилатні, алкокси, тіоалкокси і т.п.

Терміни "активоване похідне відповідним образом захищеної α -амінокислоти" і "активоване похідне заміщеної фенілоцтової кислоти" відносяться до відповідних ацилгалогенідів (наприклад, фторангідриду кислоти, хлорангідриду кислоти і бромангідриду кислоти), відповідним активованим ефірам (наприклад, нітрофенілефіру, ефіру 1-гідроксибензотриазолу НОВТ або ефіру гідроксисукцинімиду НОСу) і іншим звичайним для фахівця в даній області техніки похідним.

Термін, що використовується в даній заявці "пацієнт" відноситься до ссавців, включаючи людину. І термін "клітина" відноситься до клітин ссавців, включаючи клітини людини.

З урахуванням визначень, приведених вище, фахівці в даній області техніки можуть легко зрозуміти інші хімічні терміни, що використовуються в даній заявці. Терміни можуть використовуватися самі або в будь-якому їх поєднанні. У всіх таких поєднаннях застосовуються радикали з переважною і більш переважною довжиною ланцюга.

Інші особливості і переваги даного винаходу стануть очевидні з подальшого докладного опису деяких варіантів втілення винаходу, а також з прикладеної формули винаходу.

Сполуки даного винаходу можна синтезувати з використанням звичайних методів, приклади яких приводяться в даному описі. Переважно, такі сполуки синтезують хімічно з легко доступних початкових речовин, таких як α -амінокислоти і їх функціональні еквіваленти. Також переважні модульні і конвергентні способи синтезу таких сполук. При конвергентному підході, наприклад, на останніх стадіях синтезу з'єднують разом великі частини кінцевого продукту, а не здійснюють покрокове додання невеликих ділень до зростаючого молекулярного ланцюга.

Сполуки винаходу $R^3-L-L^1-R^1$, згідно з одним з варіантів, можна представити у вигляді $R^3-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1-R^1$. Дану сполуку можна розглядати як дипептидне похідне з R^1 як амінокислотний залишок або його похідного; Y^1 як амідний зв'язок між двома залишками або його похідного; X як карбоксилату або його похідного; C як α -вуглецевого атому другого залишку; і $R^3-Y^4-Y^3$ - як бічний ланцюг другого залишку.

У загальному способі, ілюстрованому нижче, сполуки $R^3-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1-R^1$ одержують шляхом першого поєднання належно захищеного $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ з належно захищеним R^3 . Y^3 і X мають значення, вказані вище. Y^4 , Y^1 і R^3 є попередниками Y^4 , Y^1 і R^3 , відповідно.

Сполуки формули $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ доступні комерційно або їх можна одержати згідно з способами, відомими рядовому фахівцеві в даній області техніки. Наприклад, якщо Y^1 являє собою аміногрупу, X являє собою карбоксилат, і Y^4-Y^3 - являє собою $NH_2-(CH_2)_3$, сполука $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ являє собою орнітин. Інший приклад: якщо Y^1 являє собою аміногрупу, X являє собою карбоксилат, і Y^4-Y^3 - являє собою 4- NH_2 -феніл- CH_2 -, сполука $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ являє собою 4-амінофеніланін, який можна одержати відновленням комерційно доступного 4-нітрофеніланіну. Додаткове відновлення фенільної групи дає сполуку, де Y^1 являє собою аміногрупу, X являє собою карбоксилат, і Y^4-Y^3 - являє собою 4- NH_2 -циклогексил- CH_2 -, або 4-аміно-циклогексилаланін, доступний комерційно у вигляді суміші цис- і трансізомерів. Як вказувалося вище, відповідні захисні групи потрібні для того, щоб уберегти певні функціональні групи від вступу в небажані реакції. Якщо взяти як приклад орнітин, то Y^1 і X є функціональними групами, які не беруть участь в першій реакції поєднання і повинні бути захищені звичайними амінозахисними групами, такими як карбаматні (наприклад, трет-бутилкарбаматная (BOC) і бензилкарбаматна (CBZ)), і звичайними карбоксилзахисними групами, такими як в заміщених ефірах (наприклад, в етиловому ефірі і метоксиметилловому ефірі). Про більш відповідні захисні групи див. [T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1981, і посилання, цитовані у вказаній роботі].

Сполуку R^3 можна представити формулами $Z^3-L^b-Z^4-T$ або $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-T'$. Кожний T і T' є функціональною групою, що сполучається з Y^4 з утворенням Y^4 . Наприклад, якщо потрібний Y^4 являє собою амідний зв'язок, його можна одержати за допомогою взаємодії аміногрупи (Y^4) з карбоксильною групою (T або T') в присутності звичайного реагенту поєднання, такого як гексафторфосфат бензотриазол-1-ілокситрис(диметил-аміно)фосфонію (BOP) або гексафторфосфат O-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (HBTU). Інший приклад: якщо потрібний Y^4 являє собою простий арилефір, його можна одержати за допомогою взаємодії фенолу зі спиртом в присутності діетилазодикарбоксилату (DEAD) і трифенілфосфіну.

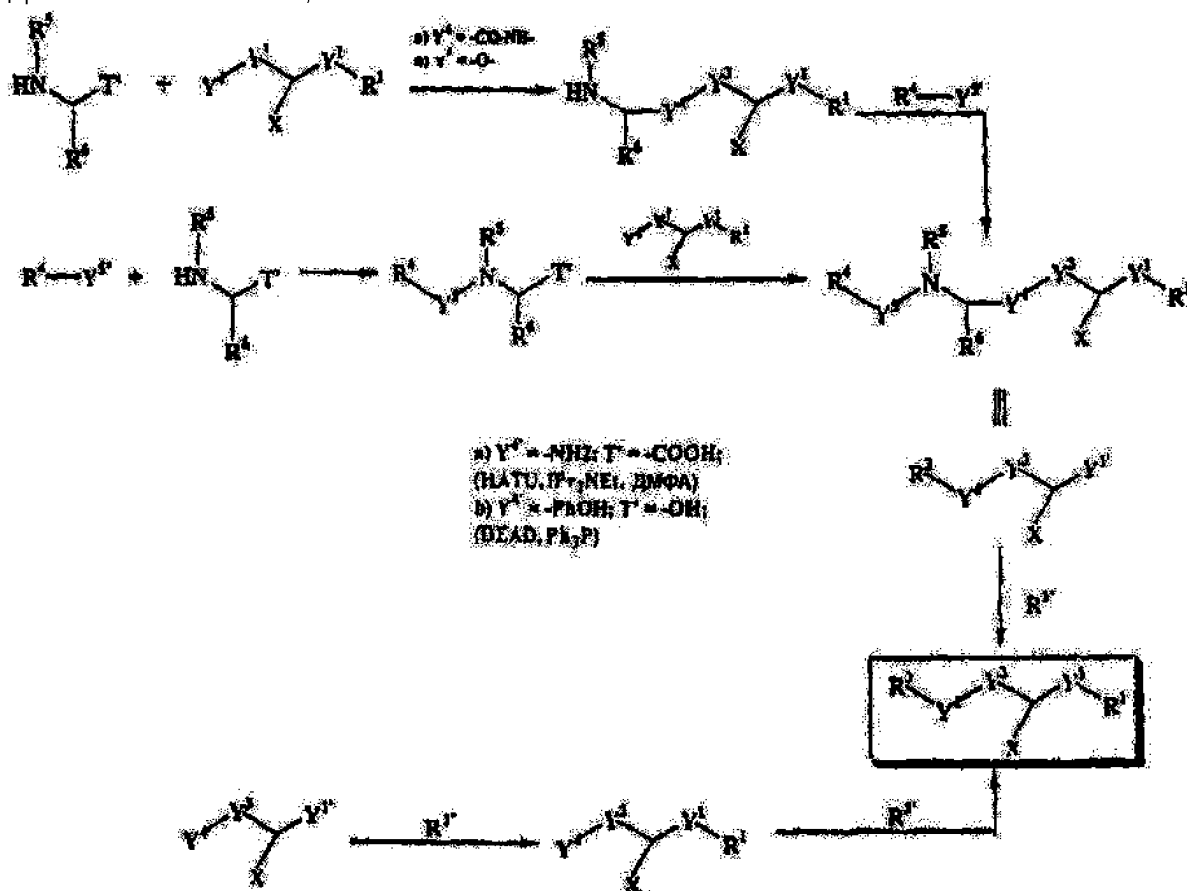
Коли R^3 має формулу $Z^3-L^b-Z^4-T$, сполука доступна комерційно або її можна одержати способами, відомими рядовому фахівцеві в даній області техніки. Наприклад, коли Z^3 являє собою 2-метилфеніл, Z^4 являє собою фенілметил, L^b являє собою -NH-CO-NH-, і T являє собою -COOH, R^3 являє собою о-метилфенілуридифенілоцтову кислоту, яку можна одержати взаємодією 4-амінофенілоцтової кислоти з 2-метилфенілізоціанатом. Інший приклад: коли Z^3 являє собою індол, Z^4 являє собою фенілметил, L^b являє собою -CO-NH-, і T являє собою -COOH, R^3 являє собою 3-індолкарбоксамідофенілоцтову кислоту, яку можна

одержати взаємодію 4-амінофенілоцтової кислоти з 3-карбонілхлоридом.

Коли R^3 має формулу $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-T^1$, $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ можна з'єднати з $NH(R^5)-CH(R^6)-T^1$ з утворенням проміжної сполуки $NH(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-T^1$ перед подальшим поєднанням з R^4-Y^5 з утворенням $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$. Y^5 являє собою функціональну групу, яка, після вступу в подальші реакції поєднання, дає початок функціональній групі Y^5 . Потрібно зазначити, що сполука $NH(R^5)-CH(R^6)-T^1$ може являти собою похідне амінокислоти, доступне комерційно, і може бути отримано з використанням звичайних способів, відомих рядовому фахівцеві в даній області техніки. Наприклад, коли T являє собою карбоксил, R^6 являє собою ізобутил, і R^5 являє собою метил, сполука $NH(R^5)-CH(R^6)-T^1$ являє собою N-метиллейцин. R^4-Y^5 можна з'єднати з $NH(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ способами синтезу, що широко використовуються. Наприклад, якщо Y являє собою карбоксил, одержаний Y^5 являє собою амідний зв'язок і може бути одержаний з використанням звичайних реагентів пептидного синтезу, вказаних вище. Інший приклад: якщо Y^5 являє собою галогенід або сульфонат, одержаний Y^5 являє собою вторинний або третинний амін, що утворюється при алкілуванні початкового аміну. З іншого боку, для одержання сполуки $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ можна спочатку з'єднати з R^4-Y^5 з утворенням проміжної сполуки $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-T^1$ перед подальшим поєднанням з $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$. Нижче в прикладі 1 приводиться докладна процедура, де R^3 має формулу $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-$.

З іншого боку, коли R^3 має формулу $Z^3-L^b-Z^4-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$, воно може взаємодіяти з $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ з утворенням $Z^3-L^b-Z^4-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$. Див. приклад 2.

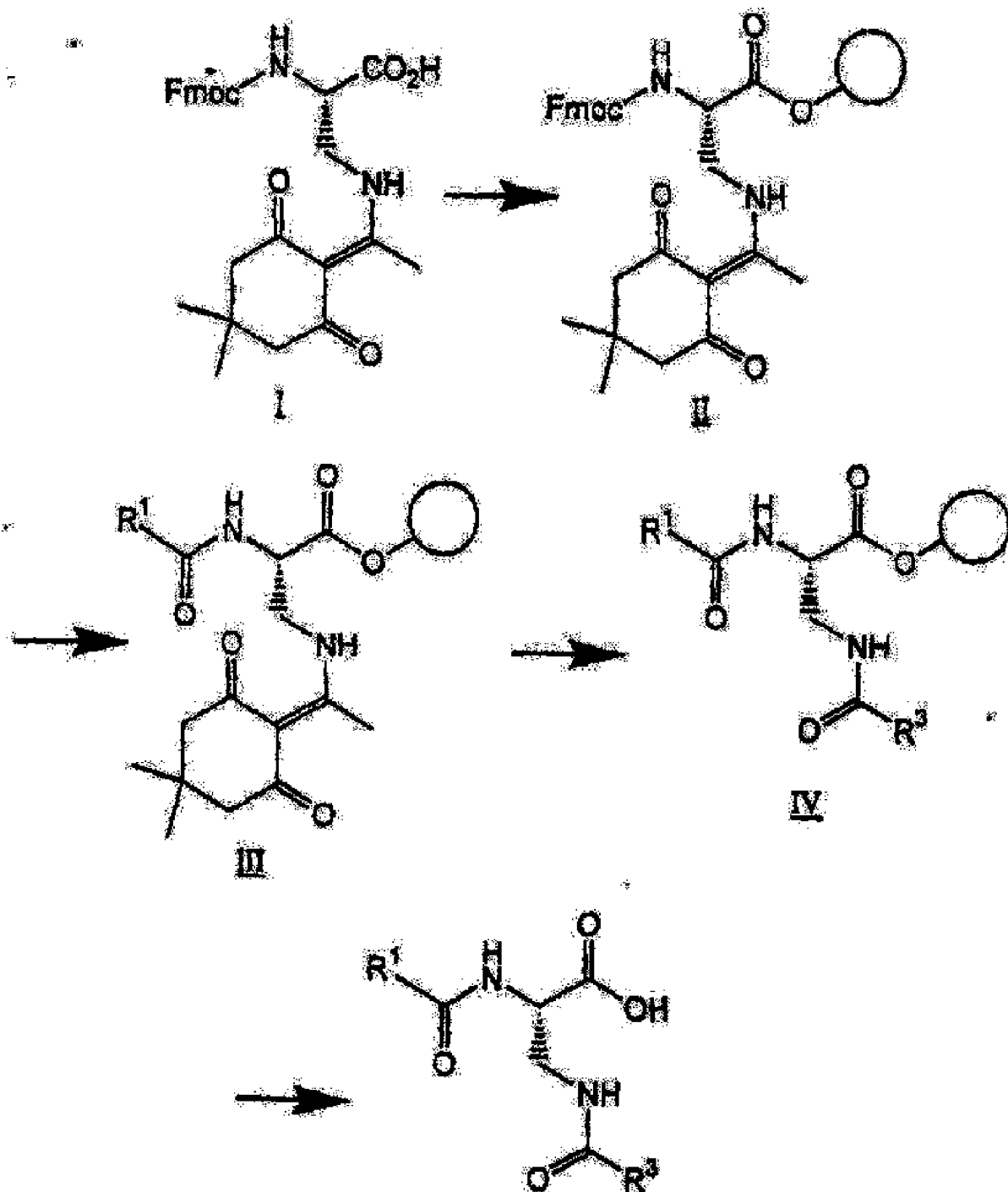
Кінцевий продукт $R^3-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ потім можна одержати взаємодією або $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ або $Z^3-L^b-Z^4-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ з R^1 (попередник R^1). Групу Y^1 можна одержати таким же способом, як Y^4 .



Інгібітор клітинної адгезії по винаходу можна очистити звичайними способами, такими як хроматографія або кристалізація.

Нижче приводяться п'ять загальних способів одержання сполуки даного винаходу.

Загальний спосіб А. Твердофазне одержання діамінопропіонатів



Ортогональне введення захисних груп Fmoc/Dde в смолу Wang (II). До смоли Wang (7,88г, 0,64ммоль/г, 100-200меш) приєднують 3-N- α -Fmoc-N- β -Dde-діамінопропіонову кислоту I (4,95г, 10,1ммоль) при взаємодії з 2,6-дихлорбензоїлхлоридом (1,45мл, 10,1ммоль) і сухим піридином (1,35мл) в 40мл сухого ДМФА. Суміш струшують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Смолу відділяють фільтрацією і промивають три рази - кожний раз ДМФА і дихлорметаном. Смолу кепують за допомогою взаємодії з дихлорбензоїлхлоридом і піридином (кожного по 2мл) протягом 2 годин з подальшою промивкою, як указано вище. Отримана смола містить 0,64ммоль/г Fmoc, що визначають за допомогою обробки піридином і вимірювання A_{290} .

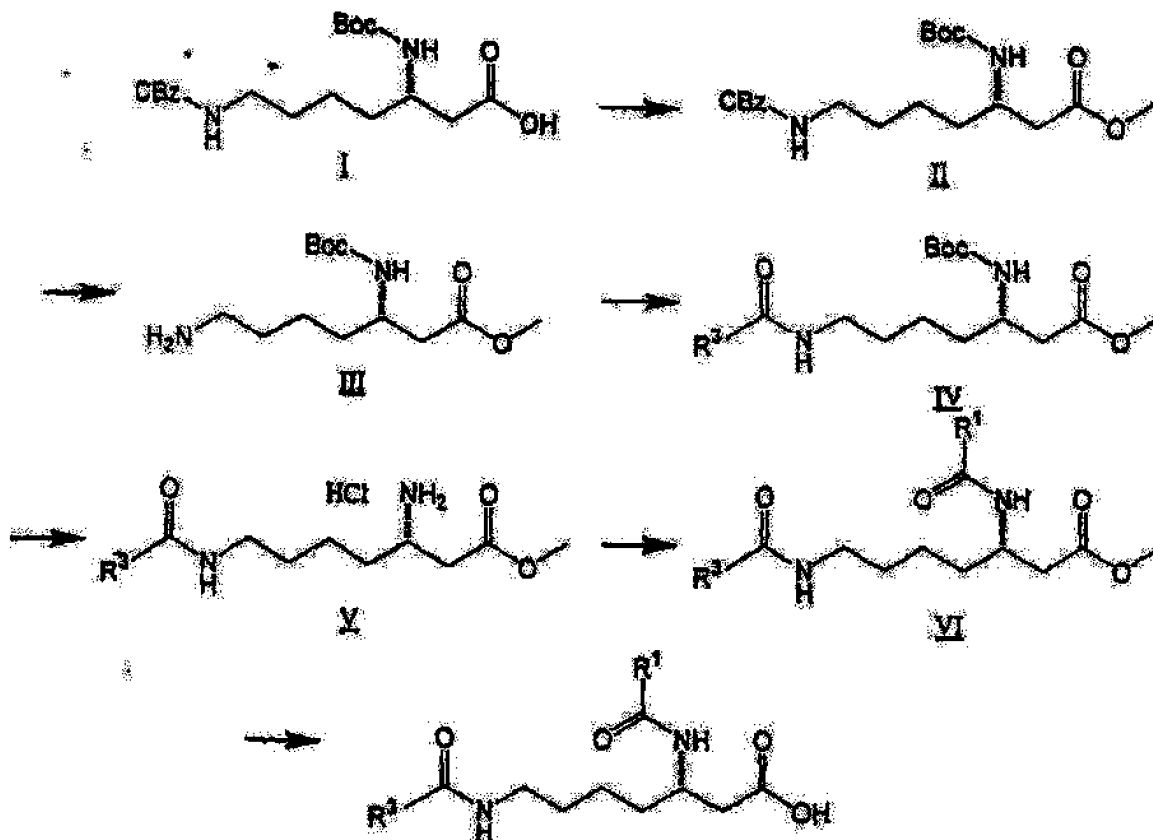
Відщеплення захисних груп і ацилювання по N- α . Смолу з діамінопропіонатними групами II обробляють ДМФА з додаванням 20% піперидину протягом 15хв., "після чого її відфільтровують і промивають ДМФА і дихлорметаном. Смолу після відщеплення захисних груп відразу ж ацилюють, обробляючи $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ (2 екв.), HATU (2екв.) і діізопропілетиламіном (4екв.). Реакційну суміш струшують протягом 2 годин, фільтрують, і повторюють ацилювання. Завершення ацилювання визначають за допомогою негативної проби по Кайзеру. Смолу відфільтровують і промивають ДМФА і дихлорметаном. Якщо $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ являє собою амінокислоту із захисними Fmoc-групами, повторюють відщеплення захисних груп і ацилювання, як описано вище.

Відщеплення захисних груп і ацилювання по N- β . Ацильовану смолу з діамінопропіонатними групами III обробляють ДМФА з 2% гідразину протягом 1 години, після чого її відфільтровують і промивають ДМФА і дихлорметаном. Смолу після відщеплення захисних груп відразу ж ацилюють, обробляючи $\text{R}^1\text{CO}_2\text{H}$ (2екв.),

НАТУ (2екв.) і діізопропілетиламіном (4екв.). Реакційну суміш струшують протягом 2 годин, фільтрують, і повторюють ацилювання. Смоли відфільтровують і промивають ДМФА і дихлорметаном.

Відщеплення кінцевого продукту від смоли. Діацилдіамінопропіонатну смолу IV обробляють сумішшю з 95% ТФК і 5% води протягом 1 години. Розчинник видаляють фільтрацією, і смолу промивають двома невеликими порціями ТФО. Об'єднані ТФО-розчини концентрують у вакуумі, і одержаний залишок очищають ВЕРХ із зверненою фазою, і одержують чисті діацилдіамінопропіонатні похідні.

Загальний спосіб В. Одержання похідних бета-лізину



Метилловий ефір омега-N-Cbz-бета-N-BOC-бета-гомолізіну (II). Омега-N-Cbz-бета-N-BOC-бета-гомолізіну I розчиняють в N,N-диметилформаміді. До одержаного розчину при перемішуванні додають розчин бікарбонату натрію (10 еквівалентів) і потім йодметан (6 еквівалентів). Після перемішування протягом ночі при кімнатній температурі реакційну суміш обробляють водою і етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію і потім сушать над сульфатом натрію. Фільтрація і випаровування розчинника з подальшою хроматографією на силікагелі (гексан/етилацетат) дають ефір II.

Метилловий ефір бета-N-BOC-бета-гомолізіну (III). N-Cbz-карбамат II розчиняють в метанолі. До одержаного розчину додають 10% паладій-на-вугіллі. Суміш продувають азотом, потім додають водень (50ф/д²). Після перемішування протягом ночі каталізатор видаляють, використовуючи фільтр PTFE, Whatman, розчин концентрують, і одержують неочищений амін III.

Ацилювання по N-омега. Амін III (111мг), гексафторфосфат 2-(1Н-бензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію (HBTU, 1,1 еквіваленти) і R¹CO₂H (1,1 еквіваленти) розчиняють в N,N-диметилформаміді. До одержаного розчину, додають N,N-діізопропілетиламін (2,5 еквіваленти). Після перемішування протягом ночі реакцію гасять 5% водним розчином лимонної кислоти, і потім суміш екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію і потім сушать над сульфатом натрію. Після фільтрації і видалення розчинника на роторному випарнику одержують сирий амін IV, який використовують без додаткового очищення.

Відщеплення N-бета-захисної групи і ацилювання. Неочищений N-BOC-карбамат IV обробляють насиченим розчином хлороводню в етилацетаті, одержаним за допомогою барботування газоподібного хлороводню через охолоджений (до нуля градусів) етилацетат протягом 30 хвилин. Реакційну суміш перемішують протягом однієї години, потім концентрують досуха, і одержують сирий амін V, який використовують без додаткового очищення. Сирий амін V розчиняють в N,N-диметилформаміді разом з R³CO₂H (1 еквівалент) і HBTU (1,1 еквіваленти). Додають при перемішуванні N,N-діізопропілетиламін (7,5 еквівалентів). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш обробляють 5% водним розчином лимонної кислоти і етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію і потім сушать над сульфатом натрію. Після відфільтровувати сушильного агента і випаровування розчинника одержують сирий амін VI, який використовують без додаткового очищення.

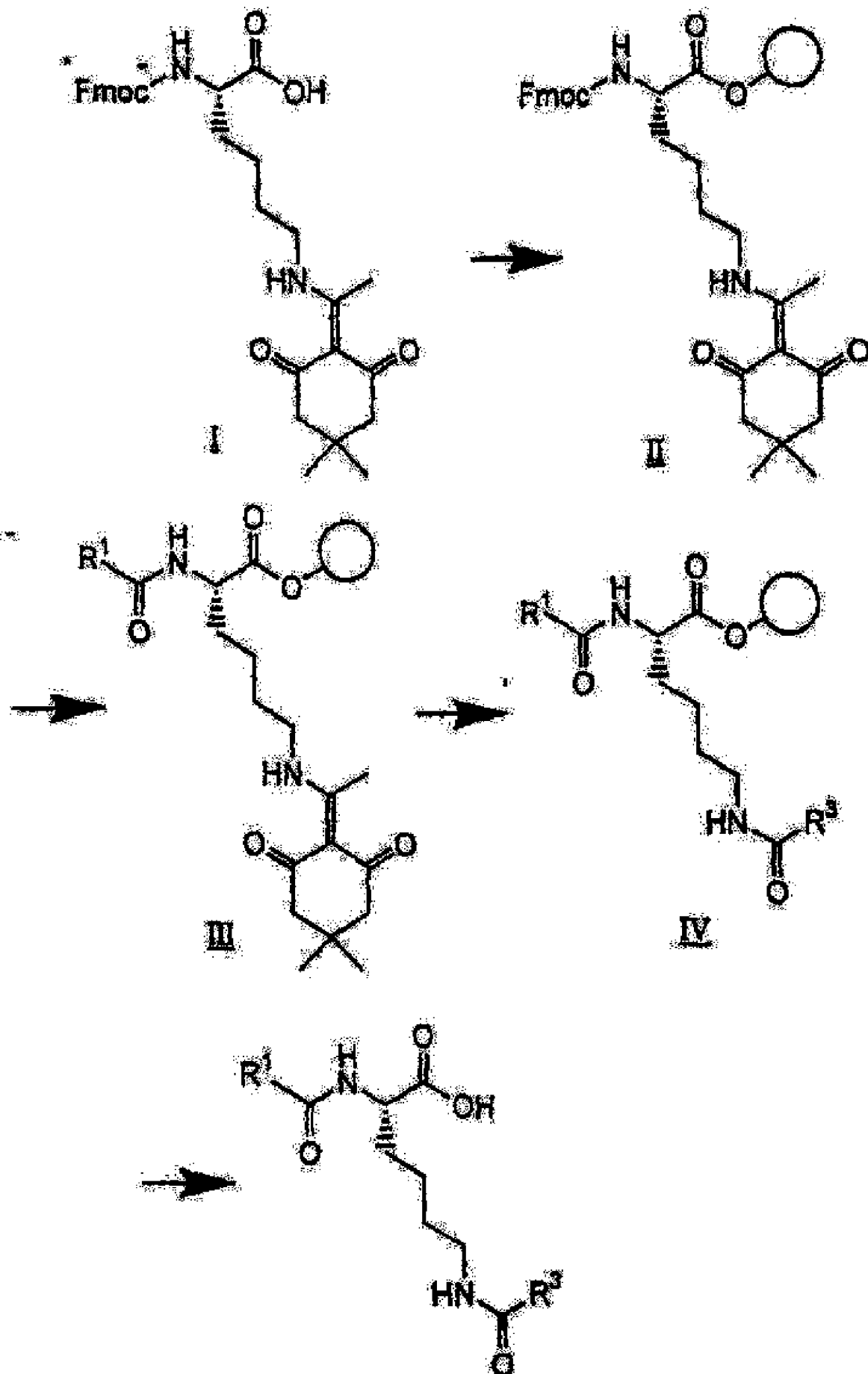
Кінцеве відщеплення захисних груп. Метилловий ефір VI розчиняють в суміші тетрагідрофурану і метанолу 1:1. Додають при перемішуванні водний розчин гідроксиду літію (2N). Після перемішування протягом однієї

години реакційну суміш концентрують досуха. Залишок обробляють 1N соляною кислотою і етилацетатом, і органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію. Після сушки над сульфатом натрію, фільтрації і випаровування розчинника одержують сиру кислоту. Очищення препаративною високоефективною рідинною хроматографією із зверненою фазою дає чисту кислоту.

Загальний спосіб С. Твердофазне одержання похідних лізину.

U A 7 5 5 8 1 C 2

U A 7 5 5 8 1 C 2



Смоли Wang з Fmoc/Dde-лізином (II). N-α-Fmoc-N-β-Dde-лізин I (5,0г, 9,39ммоль) приєднують до смоли Wang (7,34г, 0,64ммоль/г, 100-200меш) при взаємодії з 2,6-дихлорбензоїлхлоридом (1,33мл, 10,1ммоль) і сухим піридином (1,27мл) в 50мл сухого ДМФА. Суміш струшують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Смоли

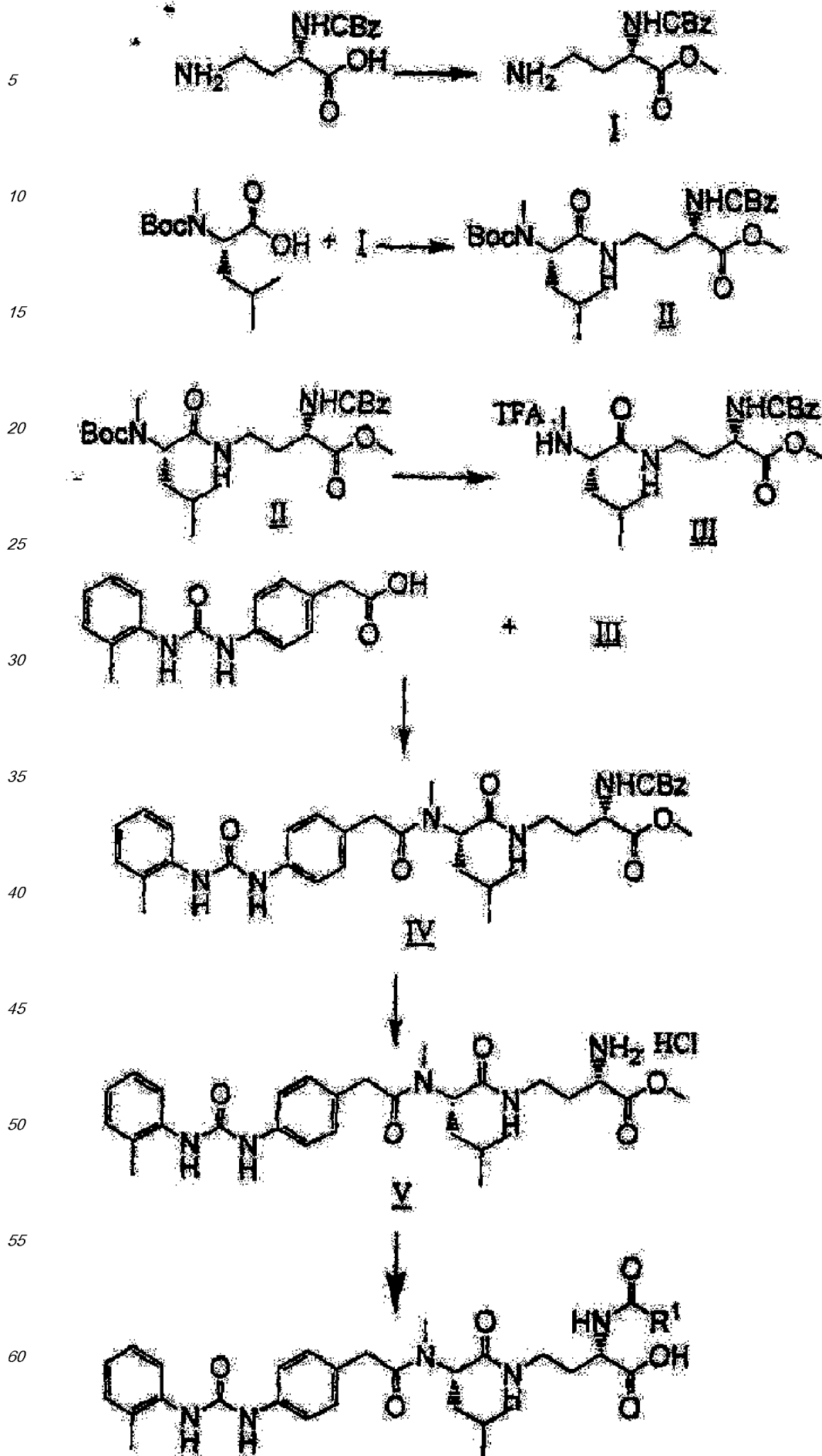
відділяють фільтрацією і промивають три рази - кожний раз ДМФА і дихлорметаном. Смолу кепують за допомогою взаємодії з дихлорбензоїлхлоридом і піридином (кожного по 2мл) протягом 2 годин з подальшою промивкою, як указано вище. Отримана смола містить 0,56ммоль/г Fmoc, що визначають за допомогою обробки піперидином і вимірювання A_{290} .

Відщеплення захисних груп і ацилювання по N- α . Смолу з діамінопропіонатними групами II обробляють ДМСА з 20% піперидину протягом 15хв., після чого її відфільтровують і промивають ДМФА і дихлорметаном. Смолу після відщеплення захисних груп відразу ж ацилюють, обробляючи R^1CO_2H (2екв.), HATU (2екв.) і діізопропілетиламіном (4екв.). Реакційну суміш струшують протягом 2 годин, фільтрують, і повторюють ацилювання. Завершення ацилювання визначають по негативній пробі по Кайзеру. Смолу відфільтровують і промивають ДМФА і дихлорметаном. Якщо R^1CO_2H являє собою амінокислоту із захисними Fmoc-групами, повторюють відщеплення захисних груп і ацилювання, як описано вище.

Відщеплення захисних груп і ацилювання по N- ϵ . Ацильовану смолу з лізином III обробляють ДМФА з 2% гідразину протягом 1 години, після чого її відфільтровують і промивають ДМФА і дихлорметаном. Смолу після відщеплення захисних груп відразу ж ацилюють, обробляючи R^3CO_2H (2екв.), HATU (2екв.) і діізопропілетиламіном (4екв.). Реакційну суміш струшують протягом 2 годин, фільтрують, і повторюють ацилювання. Смолу відфільтровують і промивають ДМФА і дихлорметаном.

Відщеплення кінцевого продукту від смоли. Діациллізинову смолу IV обробляють сумішшю з 95% ТФО і 5% води протягом 1 години. Розчинник видаляють фільтрацією, і смолу промивають двома невеликими порціями ТФО. Об'єднані ТФО-розчини концентрують у вакуумі, і одержаний залишок очищають ВЕРХ із зверненою фазою, і одержують чисті похідні діациллізину.

Загальний спосіб D. Одержання похідних o-MePUPA-N-MeLeu- α,γ -діаміномасляної кислоти



Гідрохлорид метилового ефіру N-α-Cbz-L-2,4-діаміномасляної кислоти (I). В 500-мл круглодонній колбі при

перемішувати суспендіують 8,4г (33,3ммоль) N- α -Cbz-L-2,4-діаміномасляної кислоти в 200мл метанолу. Одержану суміш охолоджують до 0°C (крижана баня) і потім додають по краплях протягом 15 хвилин 14,6мл (200ммоль) SOCl₂, і одержують безбарвний розчин. Розчин нагрівають до RT і перемішують протягом ночі. Розчин концентрують, залишок розчиняють в MeOH і концентрують 2х, потім розчиняють в CH₂Cl₂, концентрують і вміщують в умови високого вакууму на 16 годин, і одержують сполуку I у вигляді ясно-жовтої піни масою 10,33г (34,2ммоль, 103%). M/z=267,1 (M+H⁺).

Метилловий ефір BOC-N-метил-L-лециніл-(N- α -Cbz)-GABA (II). У 500-мл круглодонній колбі при перемішуванні розчиняють 10,33г (33,3ммоль) I (MW=302) в 100мл сухого диметилформаміду (ДМФА), і одержують безбарвний розчин. До одержаного розчину додають 17,4мл (100ммоль) діізопропілетиламіну (DIEA), потім 7,96г (32,5ммоль) BOC-N-Me-L-лейцину і, нарешті, 14,83г (39,0ммоль) гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іла)-1,1,3,3-тетраметилуронію (HATU), і одержують жовтий розчин. Одержаний розчин перемішують протягом ночі, після чого ВЕРХ показує відсутність початкової речовини. Розчин розбавляють етилацетатом (EtOAc, 500мл) і промивають 1N HCl (2х), 1N NaOH (2х) і розсолем (1х). Органічну фазу сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують до червоного олії. Хроматографія зі сумішшю гексану і EtOAc (2:1) на діоксиді кремнію дає 12,56г (25,5ммоль, 78%) II (R_f=0,46, гекс/EtOAc, 2:1, діоксид кремнію) у вигляді жовтого сиропу (ВЕРХ, >99%). M/z=494,3 (M+H⁺).

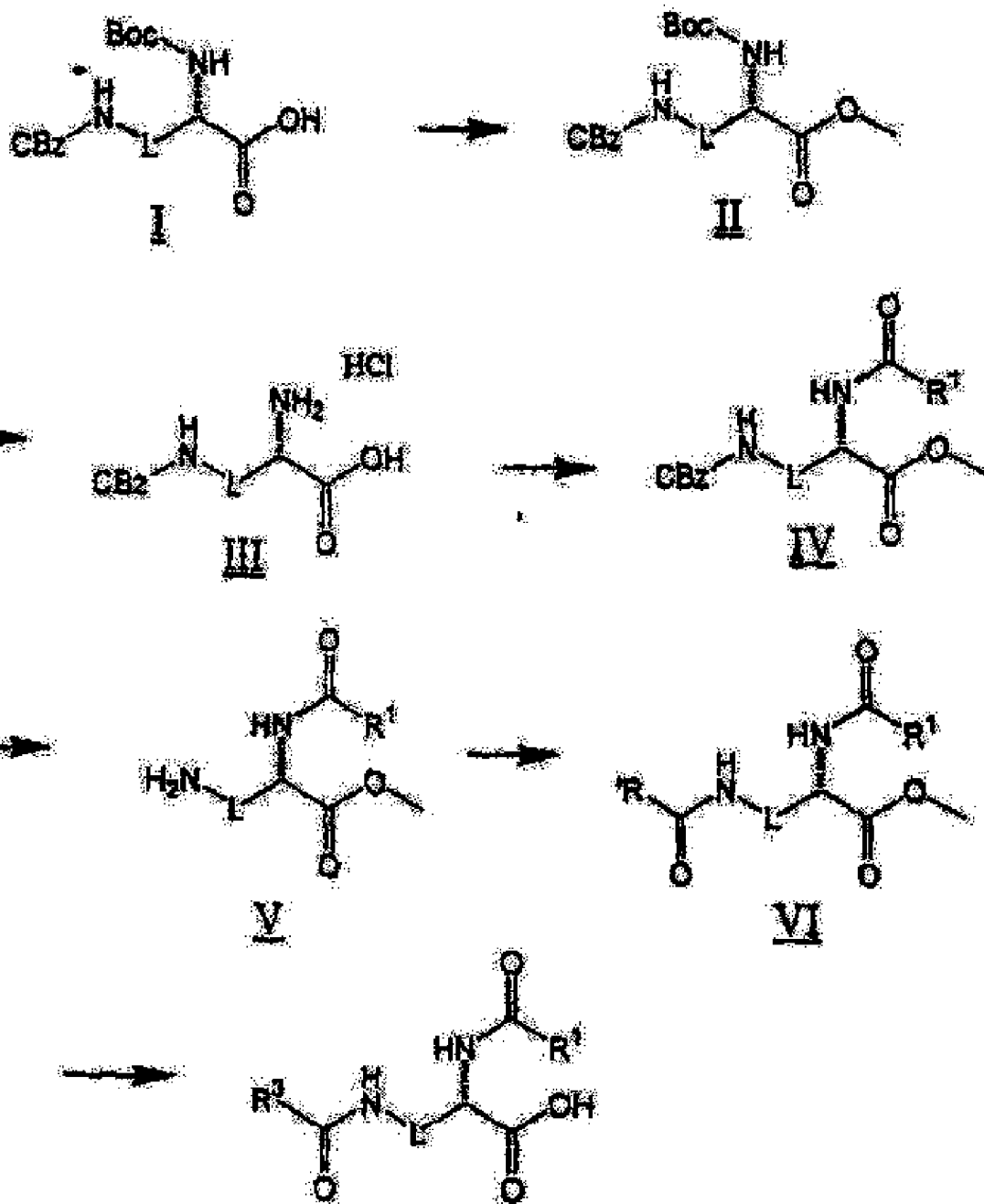
Трифторацетат метилового ефіру N-N-метиллейциніл-(N- α -CBZ)-GABA (III). В 5 $\times$ 3-мл круглодонній колбі при перемішуванні розчиняють 0,50г (1,01ммоль) II (MW=493) в 10мл CH₂Cl₂, і одержують безбарвний розчин. До одержаного розчину додають 2мл (26ммоль, великий надлишок) трифтороцтової кислоти, і одержаний розчин перемішують протягом чотирьох годин, після чого ВЕРХ показує відсутність початкової речовини. Розчин концентрують, залишок розчиняють в CH₂Cl₂ і концентрують (2х), потім вміщують в умови високого вакууму на ніч, і одержують 0,52г (~ кількісний вихід) III у вигляді трохи жовтуватого олії. M/z=394,3 (M+H⁺). Речовину передають на наступну стадію.

Метилловий ефір oMePUPA-N-метиллейциніл-(N- α -CBZ)-GABA (IV). У 10-мл пробірці при перемішуванні розчиняють 0,52г (1,01ммоль) III (MW=507) в 5мл ДМФА, і одержують блідо-жовтий розчин. До одержаного розчину додають 525мкл (3,0ммоль) DIEA, потім 284мг (1,0ммоль) вільної кислоти oMePUPA (RiceRca; MW=284) і, нарешті, 0,42г (1,1ммоль) HATU, і одержують жовтий розчин. Одержаний розчин перемішують протягом ночі, після чого ВЕРХ не показує початкової речовини, що залишилася. Розчин розбавляють EtOAc (75мл) і промивають 1N HCl (3х), 1N NaOH (3х) і розсолем (1х). Органічну фазу сушать над MgSO₄, фільтрують, і фільтрат концентрують до суміші жовтого олії і твердої речовини. Хроматографія зі сумішшю ацетонітрил/CH₂Cl₂ (1:2) на діоксиді кремнію дає 0,49г (0,74ммоль, 74%) IV (R_f=0,56, ацетонітрил/CH₂Cl₂, 1:1, діоксид кремнію) у вигляді яскраво-білої спіненої твердої речовини (ВЕРХ, >99%). M/z=660,1 (M+H⁺).

Гідрохлорид метилового ефіру oMePUPA-N-метиллейциніл-(N- α -H)-GABA (V). У 85-мл судині високого тиску при перемішуванні розчиняють 400мг (0,61ммоль) IV (MW=659) в 10мл MeOH, і одержують безбарвний розчин. Судину продувають азотом, і додають ~50мг (каталітична кількість) 10% паладію-на-вугіллі. Стінки судини обмивають додатковою порцією MeOH, і судину закривають насадкою для гідрування. У судину нагнітають H₂ під тиском 60ф/д², і суміш перемішують протягом ночі, після чого судину продувають атмосферним повітрям. Суміш фільтрують через целіт 545, шар на фільтрі промивають додатковою порцією (10мл) MeOH, і фільтрат концентрують. Залишок розчиняють в невеликій кількості (2мл) MeOH і подають по краплях в той, що охолоджується на льоду 1,0М розчин HCl в діетиловому ефірі, і одержують білий осадок. Тверду речовину обробляють розчином HCl в діетиловому ефірі протягом 20 хвилин, потім суміш фільтрують, тверду речовину промивають ефіром і сушать на повітрі протягом однієї години. Потім білу тверду речовину подрібнюють в порошок за допомогою шпателя, ще раз промивають ефіром і сушать на повітрі протягом ночі, і одержують 336мг (0,60ммоль, 98%) V у вигляді білого порошку (ВЕРХ, >99%). MC(ES) m/z=526,6 (M+H⁺).

Ацилювання і заключний гідроліз. Сирий амін V розчиняють в N,N-диметилформаміді разом з R³CO₂H (1 еквівалент) і HBTU (1,1 еквіваленти). Додають при перемішуванні N,N-діізопропіл етил амін (4 еквіваленти). Після перемішування протягом ночі реакційну суміш обробляють 5% водним розчином лимонної кислоти і етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію і потім сушать над сульфатом натрію. Відфільтровування сушильного агента і випаровування розчинника дають сирий амід, який можна очистити ВЕРХ із зверненою фазою. Метилловий ефір розчиняють в суміші тетрагідрофурану і метанолу 1:1. Додають при перемішуванні водний розчин гідроксиду літію (2N). Після перемішування протягом однієї години реакційну суміш концентрують досуха. Залишок обробляють 1N соляною кислотою і етилацетатом, і органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію. Після сушки над сульфатом натрію, фільтрації і упарювання одержують сиру кислоту. Очищення препаративною високоефективною рідинною хроматографією із зверненою фазою дає чистий продукт.

Загальний спосіб Е. Синтез діамінокислот в розчині



Ортогонально N-альфа-Вос/Cbz-захищений діамін I перетворюють в метиловий ефір II взаємодією з метилйодидом (5екв.) і карбонатом калію (5екв.) в ацетоні при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляють водою і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і розсолем, сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Продукт реакції елюють з діоксиду кремнію з етилацетатом і гексаном.

Відщеплення захисних груп по N-альфа і ацилювання. Повністю захищений діамін II розчиняють в 3N розчині HCl в EtOAc і перемішують при кімнатній температурі. Розчин концентрують при зниженому тиску. Одержану тверду речовину суспендують в діетиловому ефірі, відділяють фільтрацією, промивають ефіром і сушать у вакуумі. Виділений таким чином гідрохлорид III обробляють NATU (1,25екв.), діізопропілетиламіном (4екв.) і R¹CO₂H (1,25екв.) в сухому ДМФА, і суміш перемішують в атмосфері азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляють 5% розчином лимонної кислоти і екстрагують етилацетатом. Органічний шар промивають водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і розсолем, сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Розчин концентрують при зниженому тиску, і залишок очищують елюванням через діоксид кремнію в EtOAc і гексані, і одержують чистий продукт реакції IV.

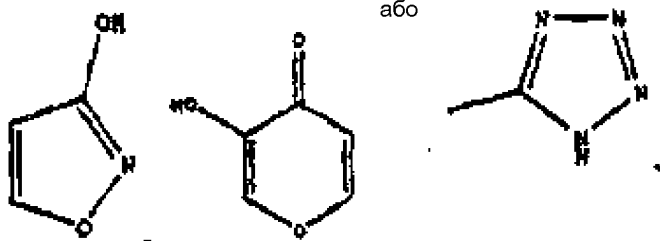
Відщеплення захисних груп від периферичного азоту і ацилювання. Проміжну сполуку IV з CBz-захисними групами розчиняють в метанолі, і розчин знегазують. Додають 10% Pd на активованому вугіллі, і суміш перемішують при тиску водню 60ф/д² протягом 3-16 годин. Реакційну суміш фільтрують і концентрують. Одержаний вільний амін відразу ж ацилюють шляхом взаємодії з NATU (1,25екв.), діізопропілетиламіном (4екв.) і R³CO₂H (1,25екв.) в сухому ДМФА при перемішуванні в атмосфері сухого азоту протягом 16 годин. Реакційну суміш розбавляють 5% розчином лимонної кислоти і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають водою,

насиченим розчином бікарбонату натрію і розсолом, сушать над сульфатом натрію і фільтрують. Продукт реакції VI очищують елюванням через діоксид кремнію з етилацетатом і гексаном.

Гідроліз до кінцевого продукту. Метиловий ефір VI розчиняють в суміші тетрагідрофурану і метанолу 1:1. Додають при перемішуванні водний розчин гідроксиду літію (2N). Після перемішування протягом однієї години реакційну суміш концентрують досуха. Залишок обробляють 1N соляною кислотою і етилацетатом, і органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію. Після сушки над сульфатом натрію, фільтрації і упарювання одержують сиру кислоту. Очищення препаративною високоефективною рідинною хроматографією із зворотною фазою дає чисту кислоту VII.

Сполуки даного винаходу також можна модифікувати, додаючи відповідні функціональні групи для посилення селективних біологічних властивостей. Такі модифікації відомі в техніці і включають модифікації, що підвищують біологічну penetрацію в дану біологічну систему (наприклад, кров, лімфатичну систему, центральну нервову систему), що підвищують придатність для перорального прийому, що підвищують розчинність для можливості введення шляхом ін'єкції, що змінюють метаболізм і що змінюють швидкість екскреції. Прикладами таких модифікацій є, але не обмежуються перерахованим, етерифікація поліетиленгліколями, дериватизація піволатами або заступниками - залишками жирних кислот, конверсія в карбамати, гідроксилювання ароматичних циклів і заміщення гетероатому в ароматичних циклах.

Включаються також некласичні ізотери, такі як CO_2H , SO_2NHR , SO_3H , $\text{PO}(\text{OH})\text{NH}_2$, $\text{PO}(\text{OH})\text{OEt}$, CONHNCN , або . Після синтезу активність і VLA-4-специфічність



сполук по даному винаходу можна визначити з використанням *in vitro* і *in vivo* досліджень.

Наприклад, інгібуючу активність вказаних сполук у відношенні клітинної адгезії можна виміряти, визначаючи концентрацію інгібітору, необхідну для блокування скріплення VLA-4-експресуючих клітин з планшетами, на які нанесені фібронектин або CS1. При такому аналізі в лунках титраційного мікропланшета формують покриття або з фібронектину (що містить послідовність CS-1) або з CS-1. Якщо використовують CS-1, він повинен бути кон'югований з білком-носієм, таким як бичачий сироватковий альбумін, для того, щоб зв'язуватися з лунками. Як тільки покриття в лунках сформоване, в них потім додають сполуку, що випробовується в різних концентраціях разом з VLA-4-експресуючими клітинами, міченими відповідним образом. З іншого боку, можна спочатку додавати сполуку, що випробовується і проводити інкубацію в лунках з покриттям перед доданням клітин. Клітини інкубують в лунках протягом, щонайменше, 30 хвилин. Після інкубації лунки спорожняють і промивають. Інгібування скріплення вимірюють шляхом кількісного визначення флуоресценції або радіоактивності, пов'язаної з планшетом, для кожної концентрації сполуки, що випробовується, а також для контрольної лунки, що не містить сполуки, що випробовується.

До VLA-4-експресуючих клітин, які можна використовувати при такому аналізі, відносяться клітини Рамоса, клітини Юрката, клітини меланоми A375, а також лімфоцити периферичної крові людини (PBL). Клітини, що використовуються при вказаному аналізі, можна помітити флуоресцентним або радіоактивним способом.

Для кількісного визначення інгібуючої активності сполук даного винаходу також можна використати аналіз на пряме скріплення. При такому аналізі злитий білок VCAM-IgG, що містить перші два домени імуноглобуліну VCAM (D1D2), приєднані вище шарнірній області молекули IgG1 ("VCAM 2D-IgG"), кон'югують з маркерним ферментом, таким як лужна фосфатаза ("AP"). Синтез вказаного злитого білка VCAM-IgG описується в публікації PCT WO 90/13300, включений в даний опис як посилання. Кон'югування такого гібрида з маркерним ферментом досягається методами перехресного зшивання, добре відомими в техніці.

Потім кон'югат ферменту і VCAM-IgG вміщують в лунки багатолункового фільтраційного планшета, такого, який міститься в системі для аналізу Millipore Multiscreen (Millipore Corp., Бедфорд, Міннесота). Потім в лунки додають інгібуючу сполуку, що випробовується в різних концентраціях, і потім додають VLA-4-експресуючі клітини. Клітини, сполуки і кон'югат ферменту і VCAM-IgG змішують і інкубують при кімнатній температурі.

Після інкубації клітини фільтрують під вакуумом, причому залишаються клітини і все, пов'язане з VCAM. Кількість пов'язаного VCAM визначають, додаючи відповідний колориметричний субстрат для ферменту, кон'югованого з VCAM-IgG, і визначаючи кількість продукту реакції. Зниження кількості продукту реакції вказує на активність інгібування скріплення, що зростає.

Для того, щоб оцінити VLA-4-специфічність інгібування сполук даного винаходу, здійснюють аналізи на інші основні групи інтегринів, тобто, $\beta 2$ і $\beta 3$, а також на інші $\beta 1$ -інтегрини, такі як VLA-5, VLA-6 і $\alpha 4\beta 7$. Такі аналізи можуть бути схожими на аналізи на інгібування адгезії і на пряме скріплення, описані вище, причому замінюються відповідна інтегрин-експресуюча клітина і відповідний ліганд. Наприклад, поліморфно-ядерні клітини (PMN) експресують на своїй поверхні інтегрини $\beta 2$ і зв'язуються з ICAM. Інтегрини $\beta 3$ залучаються в агрегацію тромбоцитів, і інгібування можна виміряти при стандартному аналізі на агрегацію тромбоцитів. VLA-5 специфічно зв'язується з послідовностями Arg-Gly-Asp, в той час як VLA-6 зв'язується з ламініном. $\alpha 4\beta 7$ є недавно виявленим гомологом VLA-4, який також зв'язується з фібронектином і VCAM. Специфічність у

відношенні $\alpha 4\beta 7$ визначають при аналізі на скріплення, в якому використовуються вищеописаний кон'югат VCAM-IgG і маркерного ферменту і клітинна лінія, що експресує $\alpha 4\beta 7$, а не VLA-4, така як клітини RPMI-8866.

Як тільки VLA-4-специфічні інгібітори ідентифіковані, їх можна характеризувати далі при аналізах *in vivo*.

При одному з таких аналізів проводять випробування на інгібування контактної гіперчутливості у тварини, як описано в [P.L. Chisholm et al., "Monoclonal Antibodies to the Integrin $\alpha 4$ Subunit the Murine Contact Hypersensitivity Response", Eur. J. Immunol., 23, pp.682-688 (1993), і в "Current Protocols in Immunology", J.E. Coligan et al., Eds., John Wiley & Sons, New York, 1, pp.4.2.1-4.2.5 (1991)], включені в даний опис як посилання. При вказаному аналізі шкіру тварини сенсibilізують впливом подразнюючого засобу, такого як динітрофторбензол, з подальшим слабим фізичним подразненням, таким як легке дряпання шкіри гострим лезом. Після періоду відновлення тварин сенсibilізують повторно такою ж процедурою. Через декілька днів після сенсibilізації на одне вухо тварини впливають хімічним подразником, в той час як інше вухо обробляють неподрозднюючим контрольним розчином. Через невеликий проміжок часу після обробки вух тваринам дають різні дози інгібітору VLA-4 підшкірною ін'єкцією. Інгібування *in vivo* запалення, пов'язаного з адгезією, оцінюють, вимірюючи набряк вуха тварини при обробці в порівнянні з необробленим вухом. Набряк вимірюють з використанням циркуля або іншого інструмента, відповідного для вимірювання товщини вуха. Таким способом можна ідентифікувати ті інгібітори даного винаходу, які краще усього підходять для інгібування запалення.

Інший аналіз *in vivo*, який можна використати для випробування інгібіторів даного винаходу, являє собою аналіз на астму у овець. Цей аналіз здійснюють, по суті, так, як описується в [W.M. Abraham et al., " α -Integrins Mediate Antigen-induced Late Bronchial Responses and Prolonged Airway Hyperresponsiveness in Sheep", J. Clin. Invest., 93, pp.776-87 (1994)], включене в даний опис як посилання. При вказаному аналізі вимірюють інгібування викликаних антигеном до *Ascaris* пізніх реакцій дихальних шляхів і гіперреактивності дихальних шляхів у астматичних овець.

Сполуки даного винаходу можна використати в формі фармацевтично прийнятних солей, утворених з неорганічними або органічними кислотами і основами. До таких солей відносяться ацетати, адипати, альгірати, аспартати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, бутирати, цитрати, камфорати, камфорсульфонати, циклопентанпропіонати, диглюконати, додецилсульфати, етансульфонати, фумарати, глюкогептаноати, гліцерофосфати, гемісульфати, гептаноати, гексаноати, гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, 2-гідроксіетансульфонати, лактати, малеати, метансульфонати, 2-нафталінсульфонати, нікотинати, оксалати, паноати, пектинати, персульфати, 3-фенілпропіонати, пікрати, півалати, пропіонати, сукцинати, тартрати, тіоціанати, тозилати і ундеканати. До солей основ відносяться амонієві солі, солі лужних металів, такі як натрієві і калієві солі, солі лужноземельних металів, такі як кальцієві і магнієві солі, солі, утворені з органічними основами, такі як солі дициклогексиламіну, N-метил-D-глюкаміну, і солі, утворені з амінокислотами, такими як аргінін, лізин і т.д. Також основні азотвмісні групи можуть бути кватернізовані такими речовинами, як нижчі алкілгалогеніди, такі як метил-, етил-, пропіл- і бутилхлориди, -броміди і -йодиди; діалкілсульфати, такі як диметил-, діетил-, дибутил- і діамилсульфати, галогеніди вищих вуглеводнів, такі як децил-, лаурил-, міристил- і стеарилхлориди, -броміди і йодиди, араклілгалогеніди, такі як бензил- і фенетилбромід, і інші сполуки. Таким чином одержують продукти, розчинні або дисперговані у воді або в маслі.

Сполуки даного винаходу можна ввести до складу фармацевтичних композицій, які можна вводити перорально, парентерально, шляхом інгаляції спреєм, місцево, ректально, назально, букально, вагінально або за допомогою імплантованої капсули. Термін "парентеральний", що використовується в даному описі, включає методи підшкірної, внутрішньовенної, внутрішньом'язової, інтраартикулярної, інтрасиновіальної, інтрастернальної, внутрішньопечінкової, інтралезіональної і інтракранеальної ін'єкції або інфузії.

Фармацевтичні композиції даного винаходу містять будь-яку із сполук даного винаходу або її фармацевтично прийнятних похідних разом з будь-яким фармацевтично прийнятним носієм. Термін "носій", що використовується в даному описі, включає прийнятні ад'юванти і розріджувачі. До фармацевтично прийнятних носіїв, які можна використовувати в фармацевтичних композиціях даного винаходу, відносяться, але не обмежуються перерахованим, іонообмінні сполуки, оксид алюмінію, стеарат алюмінію, лецитин, сироваткові білки, такі як сироватковий альбумін людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцин, сорбінова кислота, сорбат калію, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, вода, солі або електроліти, такі як протамінсульфат, динатрійгідрофосфат, гідрофосфат калію, хлорид натрію, солі цинку, колоїдний діоксид кремнію, трисилікат магнію, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрійкарбоксиметилцелюлоза, поліакрилати, віск, блокспівполімери поліетилен- і поліоксипропілену, поліетиленгліколь і ланолін.

Згідно з даним винаходом, фармацевтичні композиції можуть знаходитися в формі стерильних препаратів для ін'єкцій, наприклад, стерильної водної або масляної суспензії для ін'єкцій. Таку суспензію можна одержати способами, відомими в техніці, з використанням відповідних диспергаторів або змочувачів і суспендуючих речовин. Стерильний препарат для ін'єкції також може являти собою стерильні розчин або суспензію для ін'єкції в нетоксичному парентеральноприйнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчин в 1,3-бутандіолі. До числа прийнятних розріджувачів і розчинників, які можна використовувати, відносяться вода, розчин Рінгера і ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, як розчинник або суспендуюче середовище звичайно використовують стерильні нелеткі олії. Для вказаної мети можна використати будь-яку нелетку олію, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота і її гліцеридні похідні, корисні при отриманні препаратів для ін'єкцій, так само як і природні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова або касторова олія, особливо, в поліоксіетильованій формі. Такі масляні розчини або суспензії також можуть містити вищий спиртовий розріджувач або диспергатор, такий як Ph, Helv або подібний спирт.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можна вводити перорально в будь-якій пероральноприйнятній лікарській формі, включаючи, але не обмежуючись перерахованим, капсули, таблетки, водні суспензії або розчини.

У випадку таблеток для перорального застосування носіями, які звичайно використовують, є лактоза і кукурудзяний крохмаль. Як правило, також додають змащувальні речовини, такі як стеарат магнію. Корисними розріджувачами для перорального застосування в формі капсул є лактоза і висушений кукурудзяний крохмаль. Коли для перорального застосування потрібна водна суспензія, активний інгредієнт з'єднують з емульгаторами або суспендуючими речовинами. При необхідності, також можна додавати деякі підсолоджувачі, коригенти або барвники.

З іншого боку, фармацевтичні композиції даного винаходу можна вводити в формі супозиторіїв для ректального введення. Їх можна одержати, змішуючи речовину з відповідним, що не спричиняє роздратування ексципієнтом, що є твердим при кімнатній температурі, але рідким при ректальній температурі, і отже, плавким в прямій кишці з вивільненням лікарського засобу. До таких речовин відносяться масло какао, бджолиний віск і поліетиленгліколи.

Фармацевтичні композиції даного винаходу також можна вводити місцево, зокрема, коли метою лікування є дільниці або органи, легко доступні для місцевого застосування, як при хворобах очей, шкіри або нижнього відділу шлунково-кишкового тракту. Відповідні композиції для місцевого застосування для кожної такої дільниці або органу одержати нескладно.

Місцеве застосування для нижнього відділу шлунково-кишкового тракту можна здійснювати з допомогою супозиторіїв (див. вище) або відповідної композиції для клізми. Також можна використати трансдермальні пластири.

Фармацевтичні композиції для місцевого застосування можна одержати в формі відповідної мазі, що містить активний компонент, суспендований або розчинений в одному або декількох носіях. Носіями для місцевого введення сполук даного винаходу є, але не обмежуються перерахованим, мінеральна олія, вазелінове масло, медичний вазелін, пропіленгліколь, поліоксіетилен, сполуки поліоксипропілену, віск, що емульгується і вода. З іншого боку, фармацевтичні композиції можна одержати в формі відповідного лосьйону або крему, що містить активні компоненти, суспендовані або розчинені в одному або декількох фармацевтично прийнятних носіях. Відповідними носіями є, але не обмежуються перерахованим, мінеральна олія, моностеарат сорбітану, полісорбат 60, цетилефірний віск, цетеариловий спирт, 2-октилдодеканол, бензиловий спирт і вода.

Фармацевтичні композиції для офтальмічного застосування можна одержати у вигляді суспензії часток мікронного розміру в ізотонічному стерильному фізіологічному розчині з встановленим рН або, переважно, у вигляді розчину в ізотонічному стерильному фізіологічному розчині з встановленим рН без консерванту або з консервантом, таким як бензилалконійхлорид. З іншого боку, фармацевтичні композиції для офтальмічного застосування можна включити в мазь, таку як вазелін.

Фармацевтичні композиції даного винаходу також можна вводити за допомогою назального аерозолі або інгаляції, використовуючи розпилювач, інгалятор для сухих порошків або інгалятор з встановленою дозою. Такі композиції одержують методами, добре відомими в техніці фармацевтичних композицій, і їх можна одержати у вигляді розчинів в фізіологічному розчині, з використанням бензинового спирту або інших відповідних консервантів, промоторів абсорбції для поліпшення біологічної доступності фторовуглеців і/або інших звичайних солюбілізаторів або диспергаторів.

Кількість активного інгредієнта, яку можна з'єднувати з носіями для одержання стандартної лікарської форми, буде змінюватися в залежності від об'єкта, що обробляється і конкретного способу введення. Однак потрібно мати на увазі, що конкретне дозування і схема введення для будь-якого окремого пацієнта буде залежати від множини чинників, включаючи активність конкретної сполуки, що використовується, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, харчування, час введення, швидкість екскреції, поєднання лікарських засобів і думку лікуючого лікаря, і важкості конкретного захворювання, від якого лікують. Кількість активного інгредієнта також може залежати від лікувального або профілактичного засобу, якщо він присутній, з яким спільно вводять інгредієнт.

Як вказувалося вище, ефективна кількість фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки даного винаходу, також входить в об'єм даного винаходу. Ефективна кількість визначається як кількість, необхідна для здійснення лікувальної дії відносно пацієнта, якого лікують, і буде залежати від різних чинників, таких як природа інгібітору, маса пацієнта, мета лікування, природа патології, від якої лікують, конкретна фармацевтична композиція, що використовується і думка лікуючого лікаря. Як посилання див. [Frereich et al., Cancer Chemother. Rep., 1966, 50, 219, і Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, New York, 1970, 537]. Рівні дозування складають від приблизно 0,001 до приблизно 100мг сполуки, що використовується як активний інгредієнт, на кг маси тіла на добу, переважно - від приблизно 0,1 до приблизно 10мг на кг маси тіла на добу.

Згідно з іншим варіантом втілення винаходу, композиції, що містять сполуки даного винаходу, також можуть містити додатковий засіб, вибраний з групи, що складається з кортикостероїдів, бронхолітичних засобів, протиастигматичних засобів (стабілізаторів огрядних клітин), протизапальовальних засобів, протиревматичних засобів, імунодепресантів, антиметаболітів, імуномодуляторів, засобів проти псоріазу і антидіабетичних засобів. Конкретні сполуки в межах кожного з вказаних класів можна вибрати серед засобів, перерахованих під відповідними групами заголовками в роботі ["Comprehensive Medicinal Chemistry", Pergamon Press, Oxford, England, pp.970-986 (1990)], включене в даний опис як посилання. У межі вказаної групи також входять такі сполуки, як теофілін, сульфазалазин і аміносаліцилати (протизапальовальні засоби); циклоспорин, FK-506 і

рапаміцин (імунодепресанти); циклофосфамід і метотрексат (антиметаболіти) і інтерферони (імуномодулятори).

Згідно з іншими варіантами свого втілення винахід відноситься до способів попередження, інгібування або придушення запалення, пов'язаного з клітинною адгезією, і імунних або аутоімунних реакцій, пов'язаних з клітинною адгезією. Клітинна адгезія, пов'язана з VLA-4, грає певну роль при багатьох запальних, імунних і аутоімунних захворюваннях. Таким чином, інгібування клітинної адгезії сполуками даного винаходу можна використовувати в способах лікування або попередження запальних, імунних і аутоімунних захворювань. Переважно, хвороби, які лікують за способами даного винаходу, вибирають серед астми, артриту, псоріазу, відторгнення трансплантата, неухважного склерозу, діабету і запалення кишечника.

У вказаних способах можна використовувати сполуки даного винаходи самі або в поєднанні з протизапальними засобами або імунодепресантами. Такі комбіновані лікування включають введення засобів в одній лікарській формі або в декількох лікарських формах, що вводяться одночасно або в різний час.

Для того, щоб даний винахід можна було зрозуміти краще, нижче приводяться приклади. Вказані приклади приводяться тільки з метою ілюстрації і не повинні розглядатися як обмежуючі об'єм винаходу яким-небудь чином.

Проміжна сполука 1

4-(2-Метилфеніламінокарбоніламіно)фенілоцтова кислота (oMePUPA-OH).

До суспензії п-амінофенілоцтової кислоти (56,8г, 316ммоль) в DMS (150мл) додають по краплях о-толілізоціанат (50г, 376ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 години і виливають при перемішуванні в EtOAc (1,75л). Речовину, що випала в осадок збирають і промивають EtOAc (400мл) і MeCN (400мл), і одержують oMePUPA (80г, 75%). MC(ES) m/z (M+H⁺) 285,1.

Проміжна сполука 2

(OMePUPA-Leu-OH).

oMePUPA-OH (0,78г) з'єднують з гідрохлоридом метилового ефіру лейцину (0,50г, 1,0екв.), NATU (1,10г, 1,05екв.) і діізопропілетиламіном (1,9мл, 4екв.) в 10мл сухого ДМФА. Реакційну суміш перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі, після чого її розбавляють 50мл EtOAc і промивають 5% лимонною кислотою, водою, насиченим розчином бікарбонату натрію і розсоллом. Одержаний органічний розчин сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують, і одержують 1,13г білої твердої речовини. Одержаний продукт розчиняють в 10мл ТГФ. Додають 5мл 2N розчину LiOH, і реакційну суміш перемішують протягом 16 годин. ТГФ видаляють при зниженому тиску, і розчин розбавляють 40мл води і промивають EtOAc. Водний шар підкисляють 1N HCl і екстрагують EtOAc. Органічні екстракти промивають розбавленою HCl і розсоллом, сушать над сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску, і одержують 0,77г білої твердої речовини. MO (ES) m/z (M+H⁺) 398,5.

Проміжна сполука 3

Метилловий ефір N-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)проліну.

До розчину 24,8г (0,15моль) гідрохлориду метилового ефіру L-проліну в 500мл CH₂Cl₂ при перемішуванні додають 70мл (0,5моль) триетиламіну, і одержують рясний білий осадок. Суміш фільтрують, і фільтрат при перемішуванні охолоджують до 0°C (крижана баня). До охолодженого розчину швидко, протягом п'яти хвилин, додають по краплях розчин 36,8г (0,15моль) 3,5-ди-хлорбензолсульфонілхлориду в 70мл CH₂Cl₂. Краплинну лійку промивають ще 30мл CH₂Cl₂, і каламутну жовту суміш при перемішуванні нагривають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Суміш промивають 2×400мл 1N розчину NaOH, потім розсоллом, потім сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують до жовтої олії, яка кристалізується при стоянні. Речовину перекристалізують три рази з етилацетату і гексану, і одержують 39,3г (0,116моль, 77%) метилового ефіру N-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)проліну (MW=338) у вигляді білих голчатих кристалів (ТШХ на діоксиді кремнію, гексан/етилацетат 2:1, R_f=0,51). M/z 339,3 (M+H⁺).

N-(3,5-Дихлорбензолсульфоніл)пролін.

До розчину 39,3г (0,116моль) одержаного вище метилового ефіру в 250мл метанолу додають при перемішуванні 115мл (0,23моль) свіжоприготованого 2M розчину LiOH, і одержують безбарвний розчин. Розчин перемішують протягом трьох годин, після чого ВЕРХ показує відсутність початкової речовини. Одержаний розчин зменшують в об'ємі на 50% у вакуумі і обробляють 1N HCl і CH₂Cl₂ (кожного ~ по 200мл). Фази розділяють, і водний шар знов промивають CH₂Cl₂. Органічні фази об'єднують, сушать (MgSO₄) і концентрують до білої спіненої твердої речовини. Одержану речовину двічі перекристалізують з етилацетату і гексану, і одержують 33,8г (0,104моль, 90%) названої в заголовку сполуки у вигляді безбарвних великих плоских голок. M/z 325,2 (M+H⁺).

Проміжна сполука 4

Метилловий ефір N-(бензолсульфоніл)проліну.

До розчину 25г (0,15моль) гідрохлориду метилового ефіру L-проліну в 500мл CH₂Cl₂ при перемішуванні додають 70мл (0,5моль) триетиламіну, і одержують рясний білий осадок. Суміш фільтрують, і фільтрат при перемішуванні охолоджують до 0°C (крижана баня). До охолодженого розчину протягом п'ятнадцяти хвилин додають по краплях розчин 20мл (0,15моль) бензолсульфонілхлориду в 50мл CH₂Cl₂. Краплинну лійку промивають ще 25мл CH₂Cl₂, і каламутну безбарвну суміш залишають при перемішуванні при кімнатній температурі на ніч. Розчин промивають 2×400мл 1N HCl, 2×400мл 1N розчину NaOH, їх розсоллом, потім сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують до блідо-жовтої твердої речовини. Одержану речовину перекристалізують три рази з етилацетату і гексану, і одержують 38,2г (0,142моль, 95%) метилового ефіру N-(бензолсульфоніл)проліну (MW=269) у вигляді великих білих голчатих кристалів (ТШХ на діоксиді кремнію,

гексан/етилацетат 2:1, $R_f=0,35$). M/z 270,2 ($M+H^+$).

N-(Бензолсульфоніл)пролін.

5 До розчину 38,2г (0,142моль) одержаного вище метилового ефіру в 500мл метанолу додають при перемішуванні 140мл (0,28моль) свіжеприготованого 2М розчину LiOH, і одержують безбарвний розчин. Розчин перемішують протягом ночі, після чого ВЕРХ показує відсутність початкової речовини. Одержаний розчин зменшують в об'ємі на 50% у вакуумі і обробляють 1N HCl і CH_2Cl_2 (кожного ~ по 200мл). Фази розділяють, і водний шар знов промивають CH_2Cl_2 . Органічні фази об'єднують, сушать ($MgSO_4$) і концентрують до білої твердої речовини. Одержану речовину двічі перекристалізують з етилацетату і гексану, і одержують 34,7г
10 (0,136моль, 96%) названої в заголовку сполуки у вигляді тонких білих голок. M/z 256,2 ($M+H^+$).

Приклад 1

Синтез сполуки IX

15

20

25

30

35

40

45

50

55

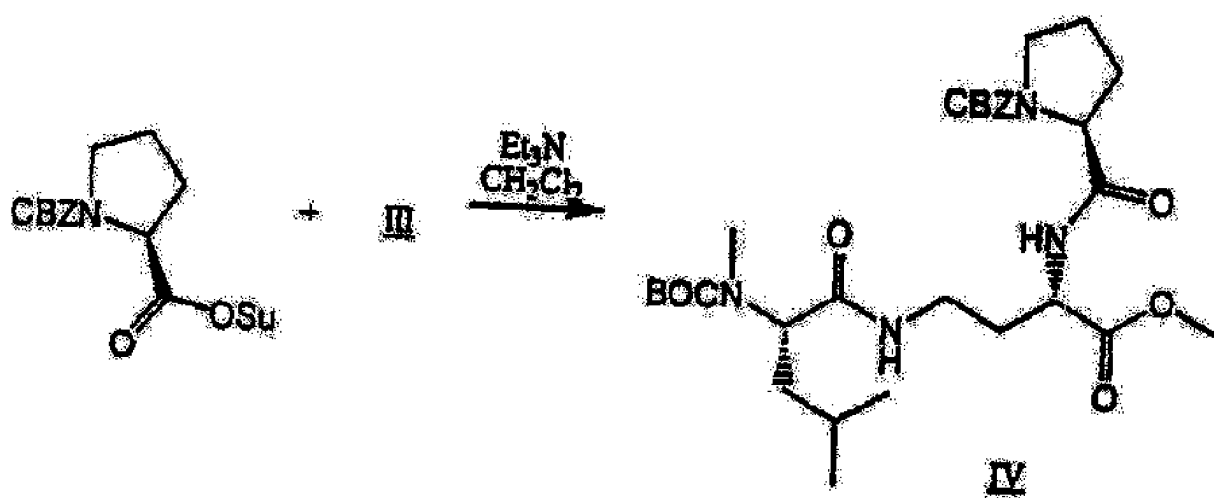
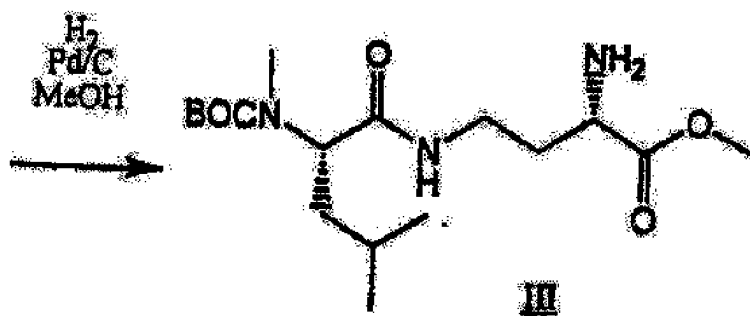
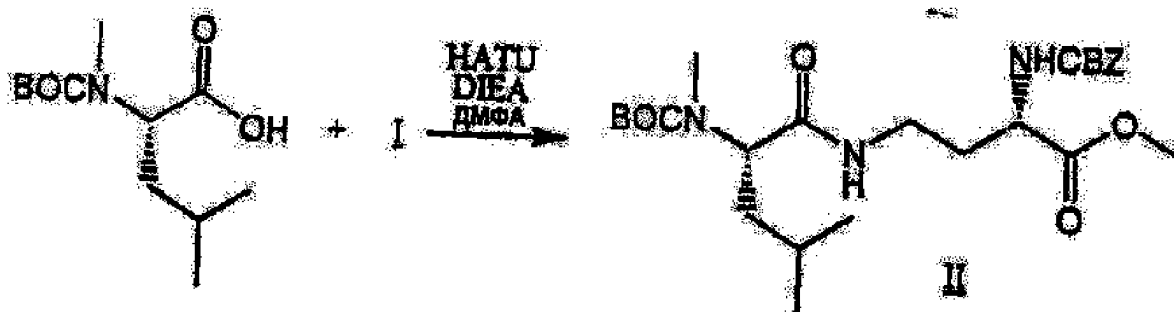
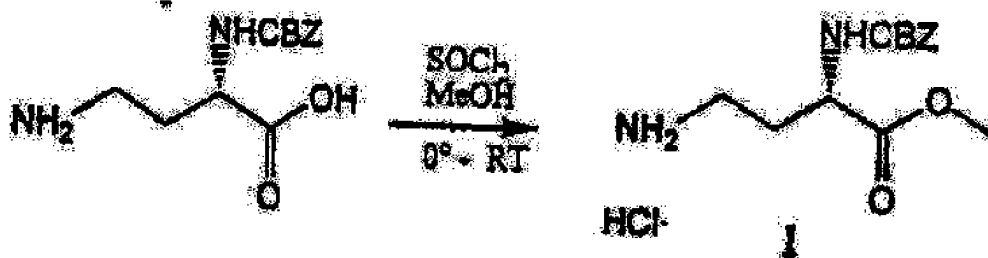
60

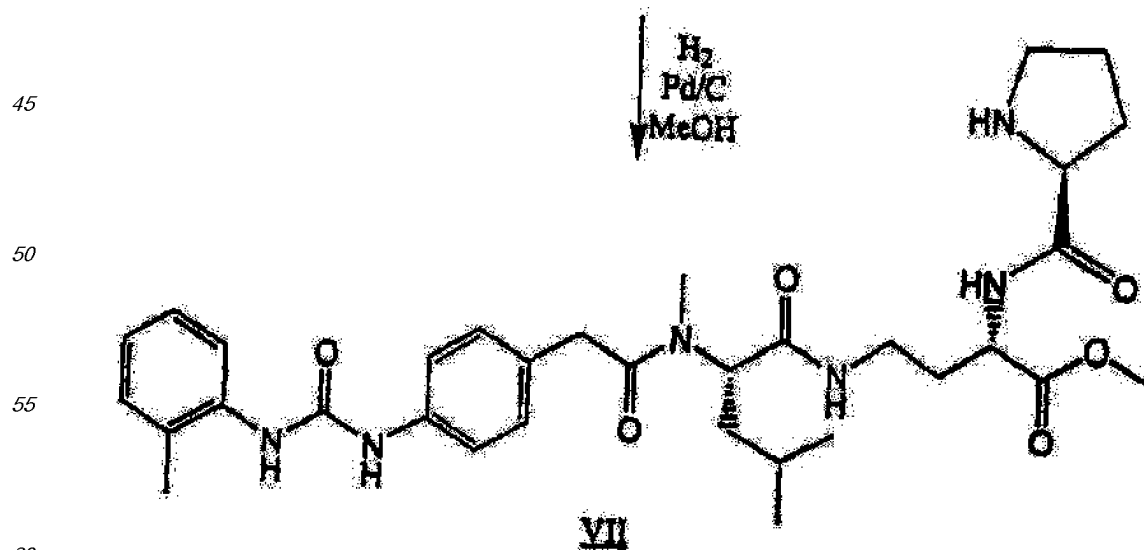
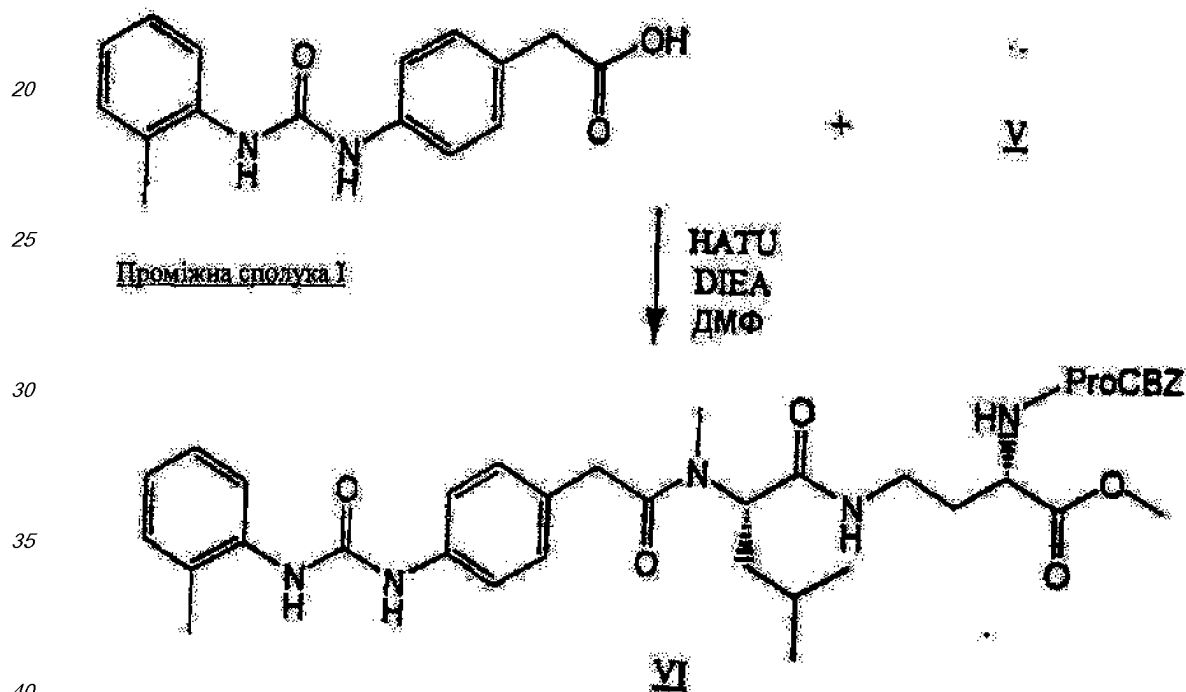
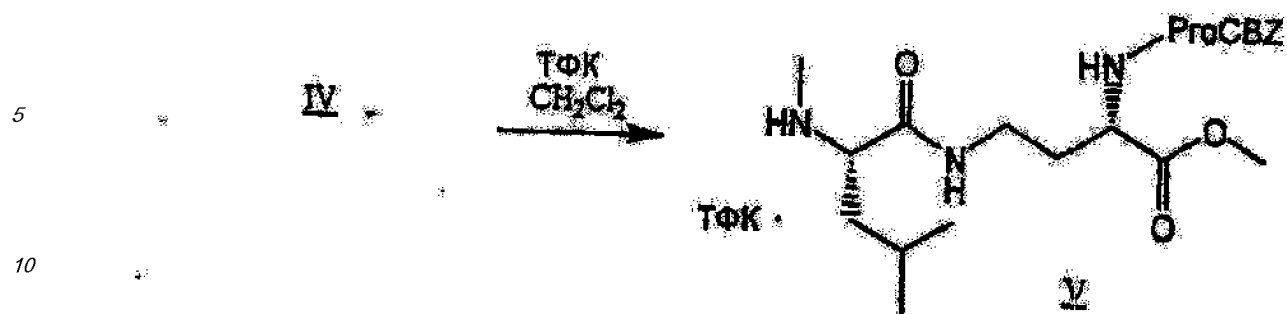
65

U
A
7
5
5
8
1
C
2

U
A
7
5
5
8
1
C
2

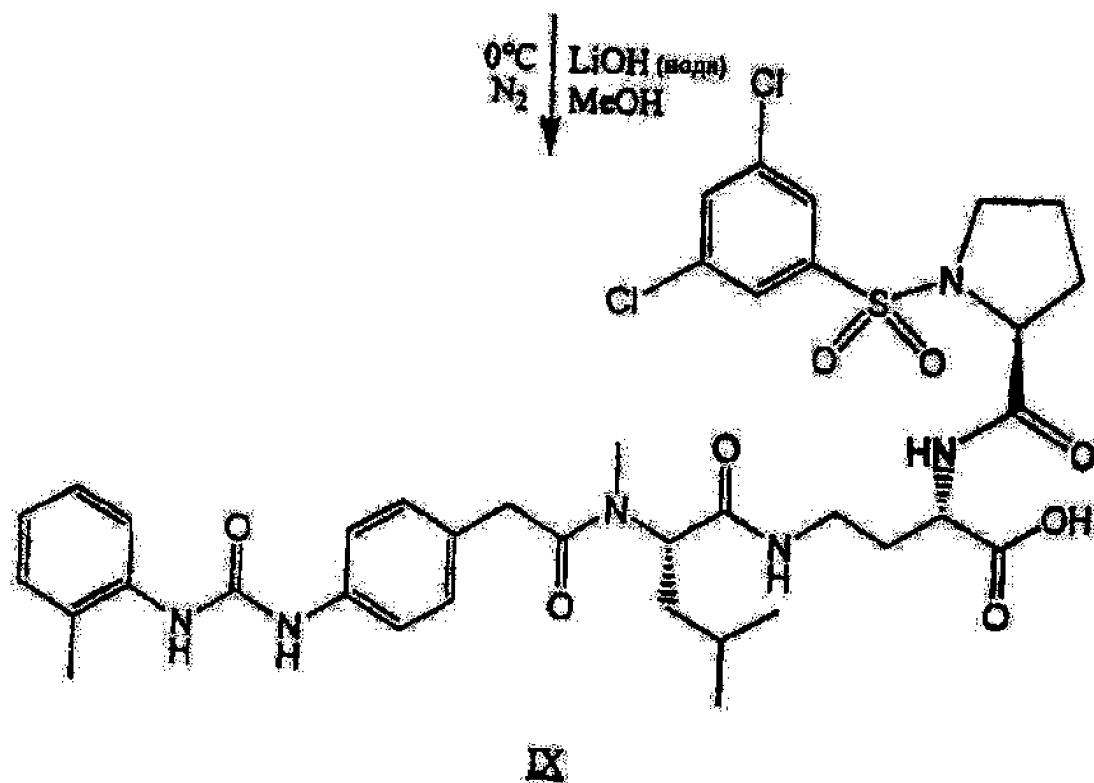
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65





20

U A



Гідрохлорид метилового ефіру І.

У 500-мл круглодонній колбі при перемішуванні суспендують 8,4г (33,3ммоль) 2-N-CBZ-L-2,4-діаміномасляної кислоти в 200мл метанолу (MeOH). Суміш охолоджують до 0°C (крижана баня), і потім додають по краплях протягом 15 хвилин 14,6мл (200ммоль) SOCl₂, і одержують безбарвний розчин. Розчин нагрівають до RT і перемішують протягом ночі, після чого протонний ЯМР-спектр аліквоти показує завершення реакції. Розчин концентрують, залишок знов розчиняють в MeOH і концентрують 2х, потім розчиняють в CH₂Cl₂, концентрують і вміщують в умови високого вакууму на 16 годин, і одержують сполуку I у вигляді ясно-жовтої піни масою 10,33г (34,2ммоль, 103%). МС: m/z 267 (M+H)⁺.

трет-Бутоксикарбонілметиловий ефір II.

У 500-мл круглодонній колбі при перемішуванні розчиняють 10,33г (33,3ммоль) I в сухому диметилформаміді (DMFA), і одержують безбарвний розчин. До одержаного розчину додають 17,4мл (100ммоль) діізопропілетиламіну (DIEA), потім 7,96г (32,5ммоль) Вос-N-метиллейцину і, нарешті, 14,83г (39,0ммоль) гексафторфосфату O-(7-азабензотриазол-1-іла)-1,1,3,3-тетраметилуронію (HATU), і одержують жовтий розчин. Одержаний розчин перемішують протягом ночі, після чого ВЕРХ показує відсутність початкової речовини. Розчин розбавляють етилацетатом (EtOAc, 500мл) і промивають 1N HCl (2х), 1N NaOH (2х) і розсоллом (1х). Органічну базу сушать над безводним MgSO₄, фільтрують і концентрують до червоної олії. Хроматографія зі сумішшю гексану і EtOAc (1:1) на діоксиді кремнію дає 12,56г (25,5ммоль, 78%) II у вигляді жовтого сиропу (ВЕРХ, >99%). МС: m/z 393 (M-Вос)⁺, 494 (M+H)⁺.

Складний аміноефір III.

У 280-мл судині високого тиску при перемішуванні розчиняють 11,38г (23,08ммоль) II в 75мл MeOH, і одержують оранжевий розчин. Судину продувають азотом, і додають ~200мг (каталітична кількість) 10% паладію-на-вугіллі (Pd/C). Стінки судини обмивають додатковою порцією MeOH, і судину закривають насадкою для гідрування. У судині створюють тиск H₂ 60ф/д², і суміш перемішують протягом ночі, після чого ВЕРХ не показує залишків початкової речовини. Суміш фільтрують через целіт 545, шар на фільтрі промивають додатковою порцією MeOH, і фільтрат концентрують до безбарвної олії III масою 8,29г (~ кількісний вихід). Речовину передають на наступну стадію. МС: m/z=360 (M+H)⁺.

Метиловий ефір бензилкарбамату IV.

У 500-мл круглодонній колбі при перемішуванні розчиняють 8,29г (23,08ммоль) III в 100мл CH₂Cl₂, і одержують безбарвний розчин. До одержаного розчину додають 7,0мл (50ммоль) триетиламіну (Et₃N), потім 7,96г (23,0ммоль) CBZ-пролінгідроксисукцинімідного ефіру (CBZ-Pro-Osu), і одержують безбарвний розчин. Одержаний розчин перемішують протягом ночі, після чого ВЕРХ не показує залишків початкової речовини. Розчин розбавляють додатковою кількістю CH₂Cl₂, промивають 1N HCl (2х), 1N NaOH (2х), і органічну фазу сушать над MgSO₄, фільтрують, і фільтрат концентрують до безбарвної олії. Хроматографія зі сумішшю гексану і EtOAc (3:1) на діоксиді кремнію дає 12,22г (20,7ммоль/ 90%) IV у вигляді піноподібної скловидної твердої речовини (ВЕРХ, >99%). МС: m/z 490 (M-Вос)⁺, 591 (M+H)⁺.

Трифторацетат аміну V.

У 500-мл круглодонній колбі при перемішуванні розчиняють 11,80г (20,0ммоль) IV в 120мл CH₂Cl₂, і одержують безбарвний розчин. До одержаного розчину додають 20мл (260ммоль, великий надлишок) трифтороцтової кислоти (ТФО), і одержаний розчин перемішують протягом чотирьох годин, після чого ВЕРХ показує відсутність початкової речовини. Розчин концентрують, залишок знов розчиняють в CH₂Cl₂ і концентрують (2х), потім вміщують в умови високого вакууму, і одержують 12,1г (~ кількісний вихід) V у вигляді блідо-жовтої олії. Речовину передають на наступну стадію. МС: m/z 491 (M+H)⁺.

Метиловий ефір діарилсечовини VI.

У 500-мл круглодонній колбі при перемішуванні розчиняють 12,1г (20ммоль) V в 100мл DMFA, і одержують блідо-жовтий розчин. До одержаного розчину додають 17,4мл (100ммоль) DIEA, потім 5,68г (20,0ммоль) проміжної сполуки I (oMePUPA-OH) і, нарешті, 9,12г (24ммоль) HATU, і одержують жовтий розчин. Одержаний розчин перемішують протягом ночі, після чого ВЕРХ не показує залишків початкової речовини. Розчин розбавляють EtOAc (500мл) і промивають 1N HCl (2х), 1N NaOH (2х) і розсоллом (1х). Органічну фазу сушать над безводним MgSO₄, фільтрують, і фільтрат концентрують, і одержують суміш жовтої олії і твердої речовини. Хроматографія зі сумішшю ацетонітрилу і CH₂Cl₂ (2:1) на діоксиді кремнію дає 11,35г (15,0ммоль, 58%) VI у вигляді ясно-жовтої піноподібної твердої речовини (ВЕРХ, >99%). МС: m/z 757 (M+H)⁺, 779 (M+Na)⁺.

Амінометиловий ефір VII.

У 280-мл судині високого тиску при перемішуванні розчиняють 8,0г (10,6ммоль) VI в 50мл MeOH, і одержують ясно-жовтий розчин. Судину продувають азотом, і додають ~250мг (каталітична кількість) 10% паладію-на-вугіллі (Pd/C). Стінки судини обмивають додатковою порцією MeOH, і судину закривають насадкою для гідрування. Суміш під тиском H₂ 60ф/д² перемішують протягом ночі, після чого ВЕРХ показує відсутність початкової речовини. Суміш фільтрують через целіт 545, шар на фільтрі промивають додатковою порцією MeOH, і фільтрат концентрують, і одержують 6,6г (~ кількісний вихід) VII у вигляді білої твердої речовини. Речовину передають на наступну стадію. МС: m/z=623 (M+H)⁺.

Метиловий ефір сульфонаміду VIII.

У 500-мл круглодонній колбі при перемішуванні розчиняють 6,6г (10,6ммоль) VII в 100мл сухого CH₂Cl₂, і одержують безбарвний розчин. Розчин охолоджують до 0°C (крижана баня), і додають 4,2мл (30ммоль) Et₃N, після чого додають по краплях протягом 10 хвилин розчин 3,68г (15ммоль) 3,5-дихлорбензолсульфонілхлориду в 25мл сухого CH₂Cl₂. Одержаний розчин нагрівають до RT і перемішують протягом 2 годин, після чого ВЕРХ показує відсутність початкової речовини. Розчин розбавляють додатковою порцією CH₂Cl₂ і промивають 1N HCl

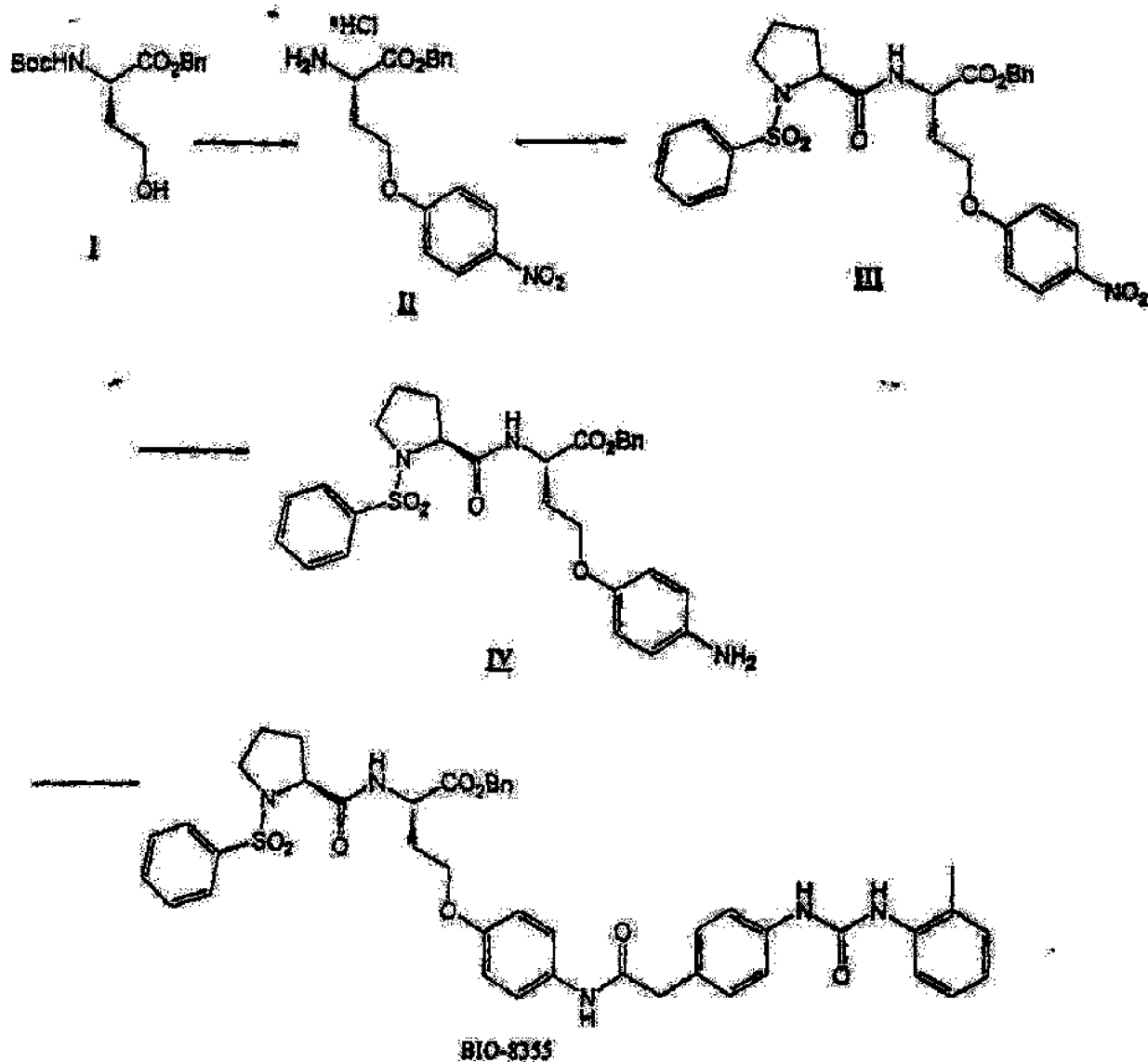
(2x) і 1N NaOH (2x), потім сушать над $MgSO_4$ фільтрують, і фільтрат концентрують до жовтої твердої речовини. Хроматографія з CH_2Cl_2 і ацетонітрилом (2:1) на діоксиді кремнію дає 6,68г (8,0ммоль, 75%) VIII у вигляді білої твердої речовини (ВЕРХ, >99%). МС: m/z 832/833 ($M+H$)⁺.

Карбонова кислота IX.

У 500-мл колбі при перемішуванні розчиняють 6,26г (7,53ммоль) VIII в 150мл метанолу. Розчин охолоджують до 0°C (крижана баня), і через розчин при перемішуванні протягом 30 хвилин барботують азот. До одержаного розчину протягом 10 хвилин додають по краплях 19мл (38ммоль) свіжоприготованого 2М розчину LiOH, після чого розчин перемішують при 0°C в атмосфері азоту, поки відбувається реакція, що уважно контролюється ВЕРХ. Через три години ВЕРХ показує відсутність початкової речовини. Розчин концентрують при мінімальному нагріванні (об'єм меншає на ~50%) і поступово, по частинах, вливають в охолоджену льодом 1N HCl, і одержують рясний яскраво-білий осадок. Тверду речовину відділяють фільтрацією, промивають холодною дистильованою водою і сушать на повітрі протягом ночі. Одержаний дрібний порошок білої твердої речовини переносять в скляну широкогорлу судину і вміщують в умови високого вакууму на 72 години. Кінцева маса становить 6,02г (7,36ммоль, 98%) IX у вигляді білого порошку (ВЕРХ, >98%). МС: m/z 818/819 ($M+H$)⁺, 841 ($M+Na$)⁺.

Приклад 2

Синтез сполуки XVI



Бензиловий ефір простого гомосерин-4-нітрофенілового ефіру.

До розчину бензилового ефіру N-Вос-гомосерину I (1,2г, 3,89ммоль), 4-нітрофенолу (485мг, 4,08ммоль) і трифенілфосфіну (1,2г, 4,66ммоль) в ТГФ (10мл) додають по краплях діетилазодикарбоксилат (DEAD) (0,74мл, 4,66ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 12-24 години. Після завершення реакції, що підтверджується РХ, розчинники видаляють, і одержують в'язкий сироп. Швидко додають 4N розчин HCl в діоксані (10мл), і розчин перемішують при кімнатній температурі 3-6 годин або доти, поки РХ не підтвердить завершення реакції. Реакційну суміш концентрують до 1/4 об'єму, і продукт реакції висаджують з етилацетату, і одержують гідрохлорид II (чистота 96%, РХ) у вигляді білої твердої речовини (867мг, 2,36ммоль, 61%). МС (ЕС): (M-Cl) = 331.

До розчину проміжної сполуки 4 (117мг, 0,46ммоль) в ДМФА (3мл) додають DIPEA (0,27мл, 1,84ммоль), а потім послідовно додають гідрохлорид II (160мг, 0,48ммоль) і HATU (239мг, 0,63ммоль). Розчин перемішують при кімнатній температурі 2-4 години, поки PX не підтвердить завершення реакції. Реакційну суміш розбавляють етилацетатом (30мл) і промивають 5% розчином бікарбонату (10мл), водою (10мл), розчином лимонної кислоти (10мл) і розсолем (2×10мл), сушать над сульфатом натрію, і одержують сирий продукт III у вигляді жовтувато-коричневої піни (213мг, 0,37ммоль, 82%), який використовують безпосередньо.

МС (ES): (M+H) = 568.

Одержану вище речовину розчиняють в етилацетаті (15мл), додають 10% Pd/C (200мг), і реакційну суміш піддають гідрогенолізу при 50ф/д² протягом 4-6 годин або доти, поки PX не підтвердить завершення реакції. Фільтрація через целіт і концентрування фільтрату дають сирий анілін IV (144мг, 0,32ммоль, 87%) у вигляді жовтувато-коричневої піни, який відразу ж використовують.

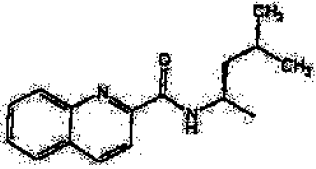
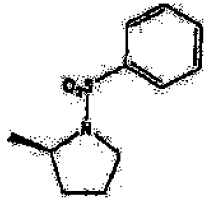
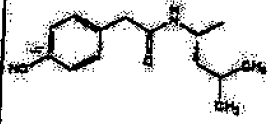
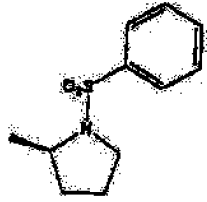
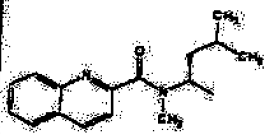
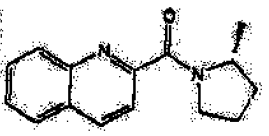
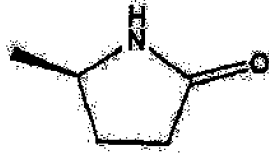
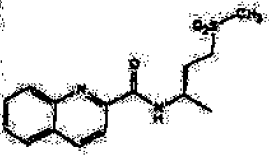
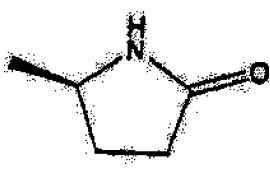
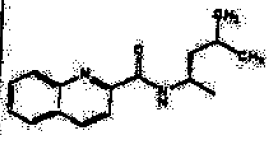
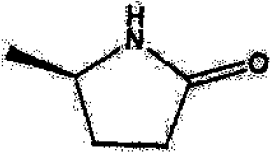
МС (ES): (M+H) = 448.

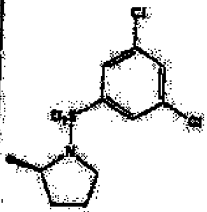
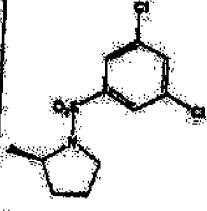
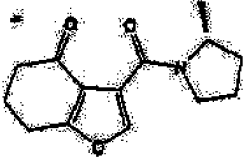
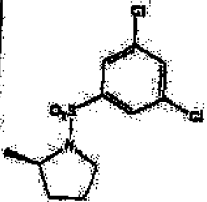
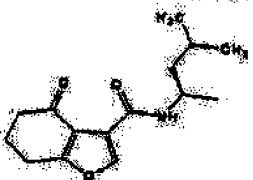
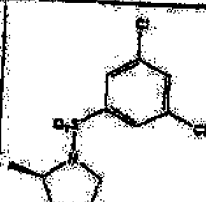
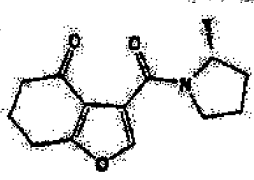
Анілін (74мг, 0,17ммоль), одержаний вище, розчиняють в ДМФА (3 л), і додають oMePUPA (52мг, 0,18ммоль), а потім DIPEA (0,08мл, 0,43ммоль) і HATU (69мг, 0,18ммоль), і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 3-4 години до завершення реакції по PX. Очищення методом ВЕРХ дає Bio-8355 (39мг, 0,054ммоль, 30%) у вигляді білої твердої речовини.

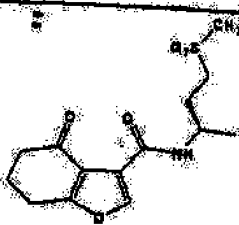
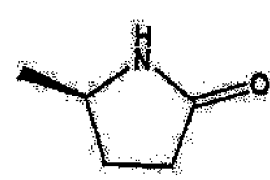
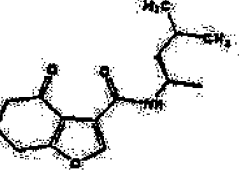
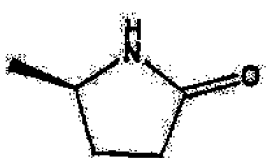
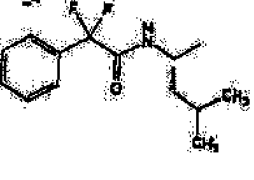
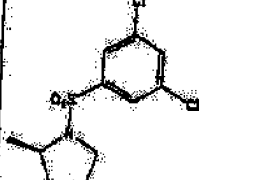
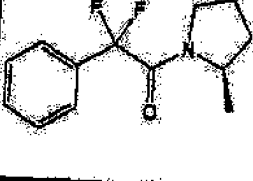
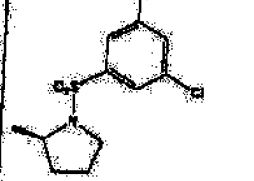
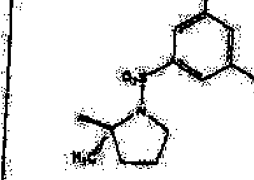
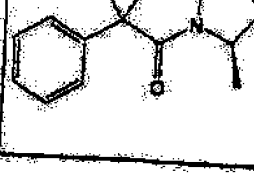
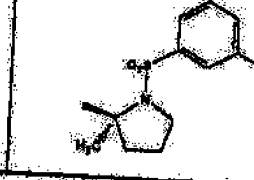
МС (ES): (M+H)=714, (M-H)=712.

Сполуки даного винаходу, представлені в приведених далі таблицях, одержують способами, описаними вище.

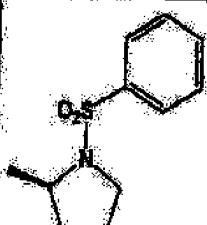
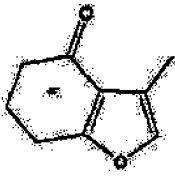
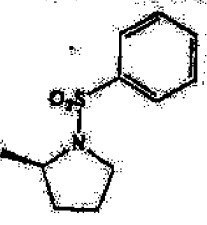
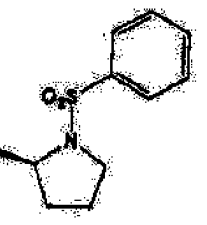
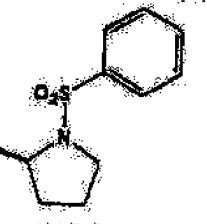
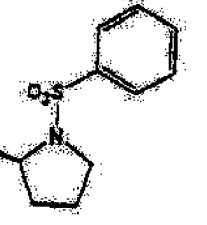
До сполук, отриманих згідно із загальним способом А, відносяться сполуки, вказані далі.

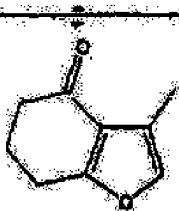
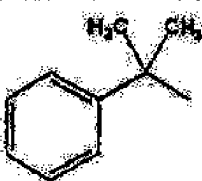
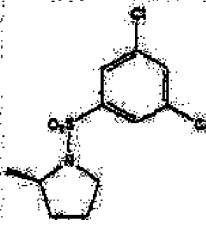
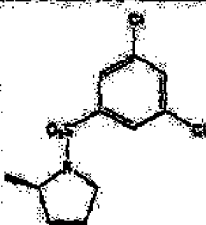
№ сполуку	R3	R1	MC(ES) m/z
5450			610.7 (M+H ⁺)
5451			589.3 (M+H ⁺)
6668			498.2 (M+H ⁺)
6669			468.1 (M+H ⁺)
6670			634.5 (M+H ⁺)
6671			484.4 (M+H ⁺)

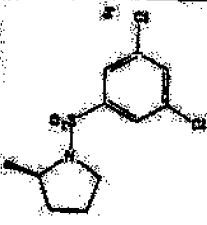
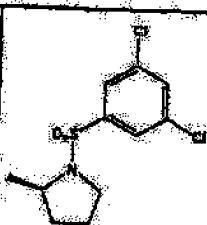
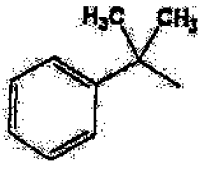
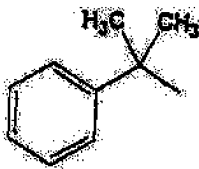
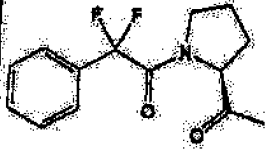
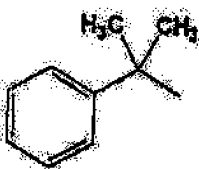
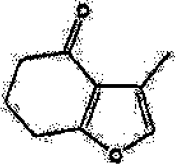
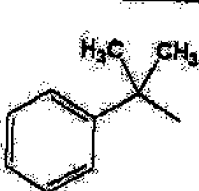
6597	oMePUPA-Pro		774.3 (M+H ⁺)
6714	oMePUPA-N-MeLeu		804.4 (M+H ⁺)
6715			670 (M+H ⁺)
6716			686.4 (M+H ⁺)
7171			505.2 (M+H ⁺)
7172			475.2 (M+H ⁺)

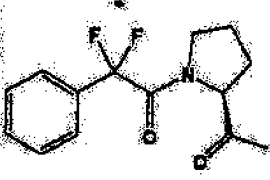
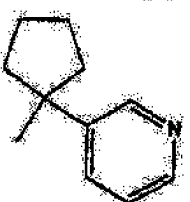
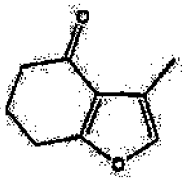
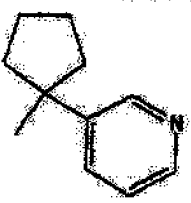
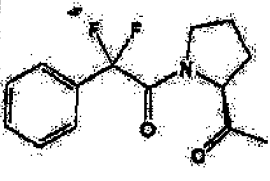
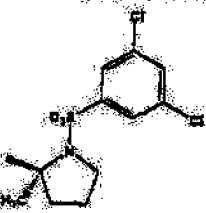
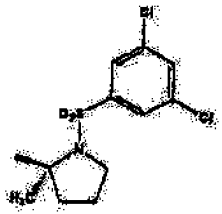
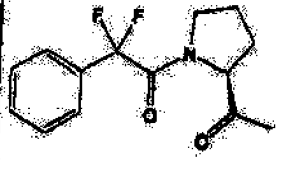
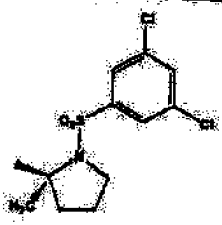
7175			541.3 (M+H ⁺)
7177			491.8 (M+H ⁺)
7514			878.3 (M+H ⁺)
7515			662.4 (M+H ⁺)
7516			692.3 (M+H ⁺)
7517			676.6 (M+H ⁺)

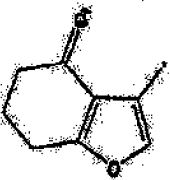
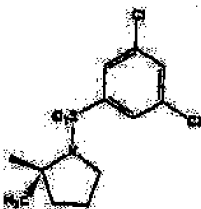
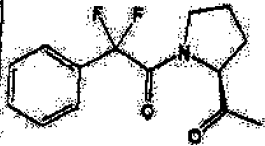
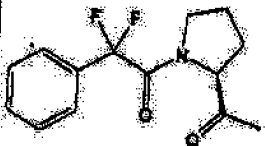
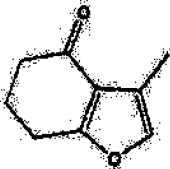
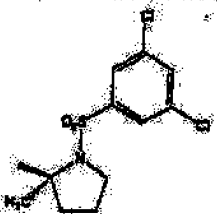
До сполук, отриманих згідно з способом В, відносяться сполуки, вказані далі.

BION	R3	R1	MC (ES) m/z
7855	oMePUPCH2		664.3 (M+H ⁺)
7856			560.2 (M+H ⁺)
7857			532.1 (M+H ⁺)
8066	CH3		440.6 (M+H ⁺)
8067	Bn		516.0 (M+H ⁺)
8122	oMePUPCH2		539.5 (M+H ⁺)

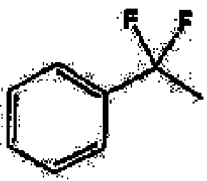
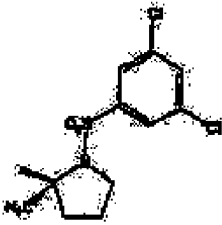
5	8123			435.4 (M+H ⁺)
10	8147			419.0 (M+H ⁺)
20	8208	oMePUPCH2	CH3	489.0 (M+H ⁺)
30	8209	oMePUPCH2	oMePUPCH2	593.1 (M+H ⁺)
40	8210		CH3	507.9 (M+H ⁺)
50	8211		oMePUPCH2	732.3 (M+H ⁺)

8212			771.1 (M+H ⁺)
8449	α MePUPCH ₂		573.0 (M+H ⁺)
8450	Bn		425.0 (M+H ⁺)
8451			557.9 (M+H ⁺)
8452			469.0 (M+H ⁺)
8453	α MePUPCH ₂		600.0 (M+H ⁺)

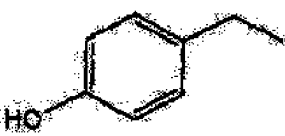
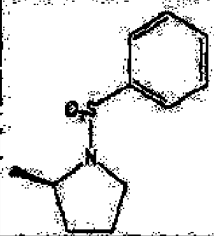
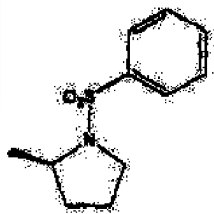
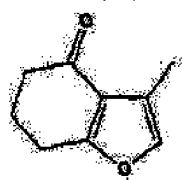
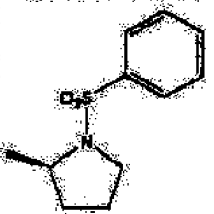
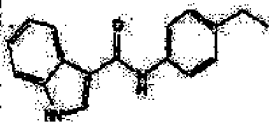
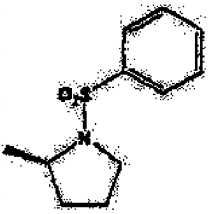
8455			585.0 (M+H ⁺)
8456			495.9 (M+H ⁺)
8457			546.0 (M+Na ⁺)
8458	oMePUPCH2		745.9 (M+H ⁺)
8459	Bn		597.9 (M+H ⁺)
8460			730.9 (M+H ⁺)

8461			641.8 (M+H ⁺)
8462	oMePUPCH ₂	oMePUPA-Leu	806.1 (M+H ⁺)
8463	Br	oMePUPA-Leu	658.1 (M+H ⁺)
8464		oMePUPA-Leu	791.0 (M+H ⁺)
8465		CH ₃	454.0 (M+H ⁺)
8466		CH ₃	385.0 (M+H ⁺)
8519			633.8 (M+H ⁺)

До сполук, одержаних згідно з способом С, відносяться сполуки, вказані далі:

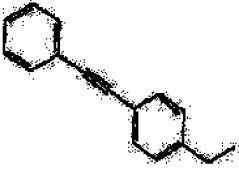
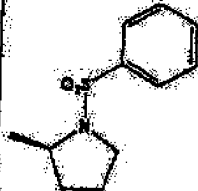
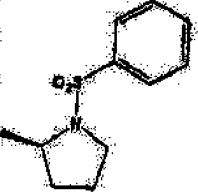
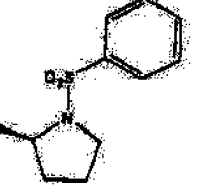
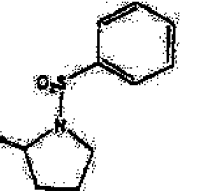
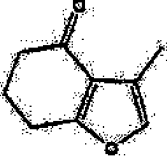
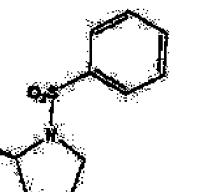
5	8518			633.8 (M+H ⁺)
---	------	---	--	---------------------------

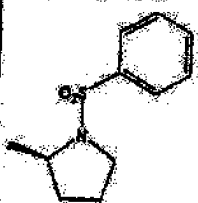
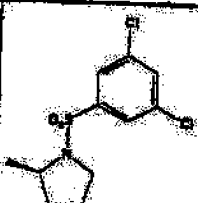
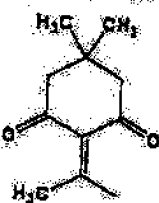
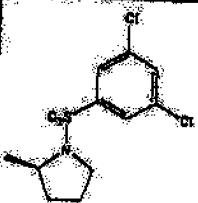
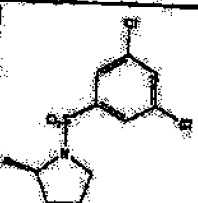
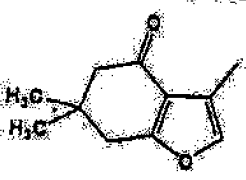
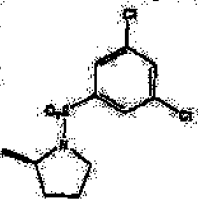
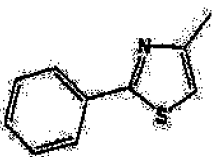
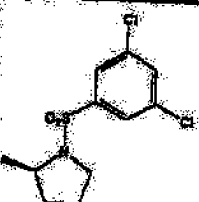
До сполук, одержаних згідно з способом С, відносяться сполуки, вказані далі.

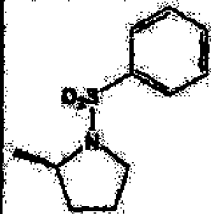
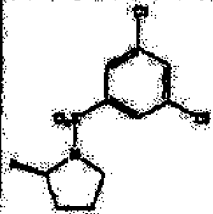
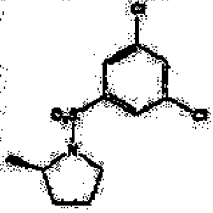
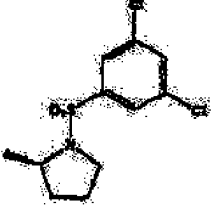
15	№ сполуки	R3	R1	MC (ES) m/z
20	6801			518.0 (M+H ⁺)
25	6803	OMePUPCH ₂		650.0 (M+H ⁺)
30	6655		CH ₃	344.2 (M+H ⁺)
35	7061			646.0 (M+H ⁺)
40	7111			659.7 (M+H ⁺)
45	7117		CH ₃	351.2 (M+H ⁺)

U A 7 5 5 8 1 C 2

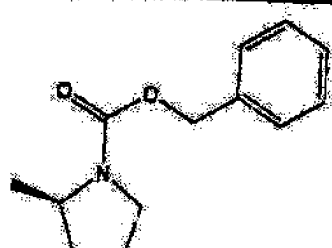
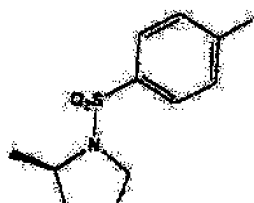
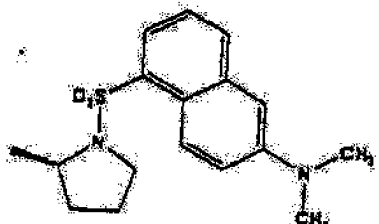
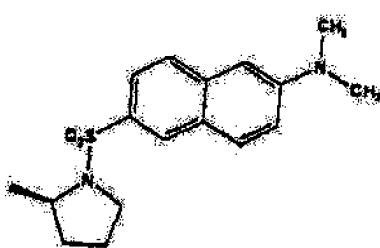
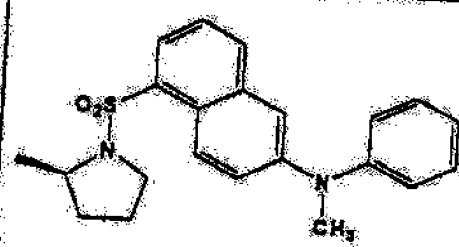
U A 7 5 5 8 1 C 2

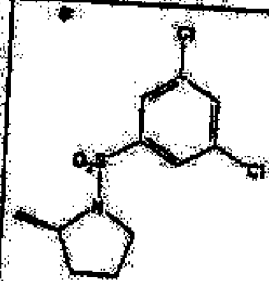
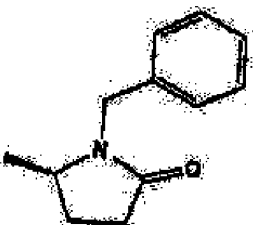
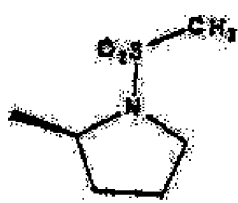
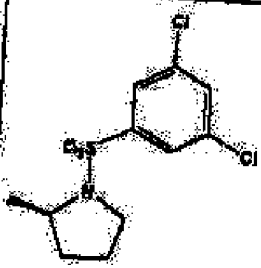
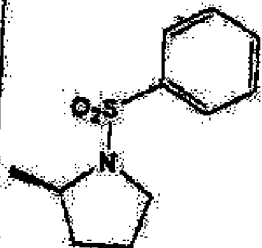
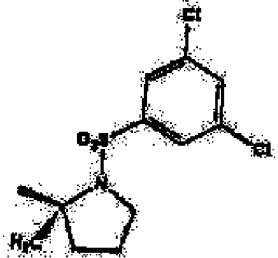
7119	<chem>OMePUPCH2</chem>	<chem>CH3</chem>	452.8 (M+H ⁺)
7147			602.2 (M+H ⁺)
7148			539.1 (M+H ⁺)
7150	<chem>2-O-Bn</chem>		642.1 (M+H ⁺)
7156	<chem>OMePUPCH2</chem>		740.2 (M+H ⁺)
7157			636.1 (M+H ⁺)

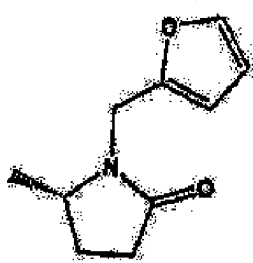
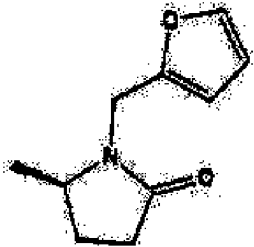
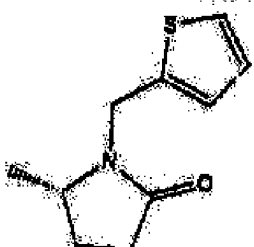
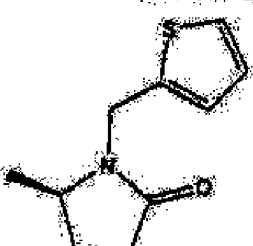
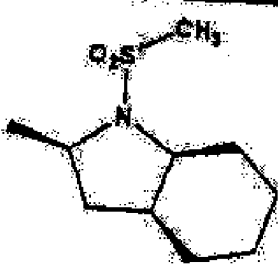
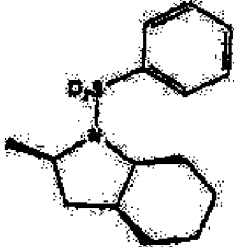
7158	CH ₃		516.2 (M+H ⁺)
7231	H		452.1 (M+H ⁺)
7233			616.1 (M+H ⁺)
7234	OMePUPA-Leu		631.1 (M+H ⁺)
7235			642.0 (M+H ⁺)
7236			639.0 (M+H ⁺)

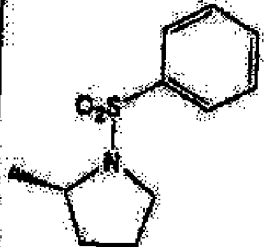
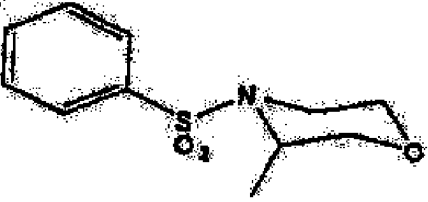
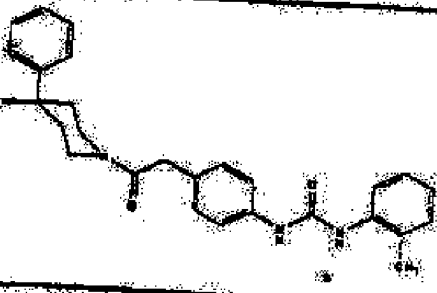
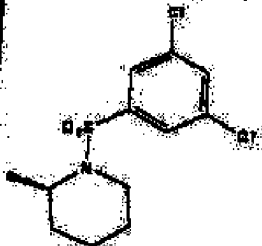
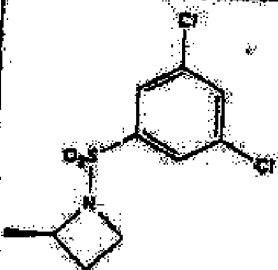
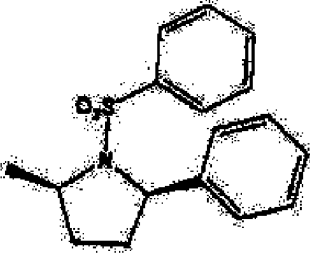
7241	oMePUPCH ₂		664.3 (M+H ⁺)
7255	PhCH ₂ CO-Pro		667.1 (M+H ⁺)
7256	oMePUPA-Pro		815.1 (M+H ⁺)
7257	PhCH ₂ CO-Leu		883.1 (M+H ⁺)

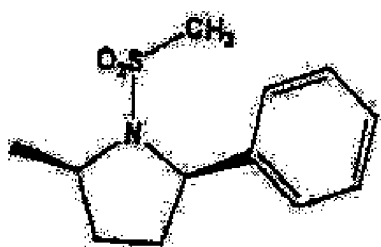
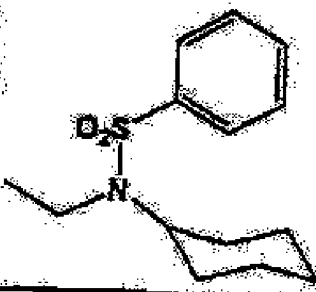
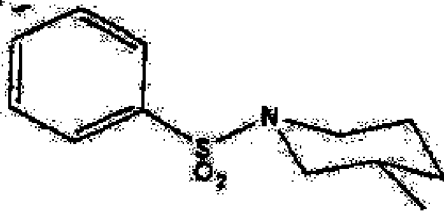
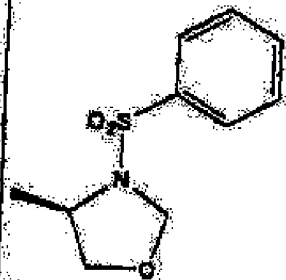
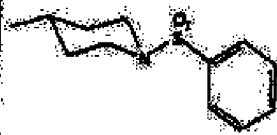
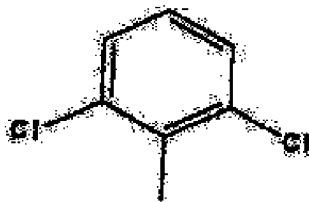
До сполук, одержаних згідно з способом D, відносяться сполуки, вказані далі.

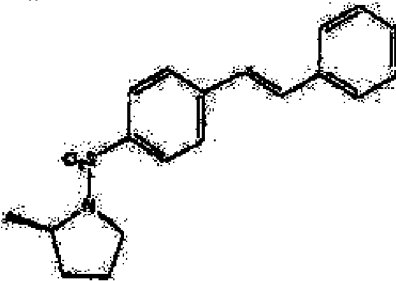
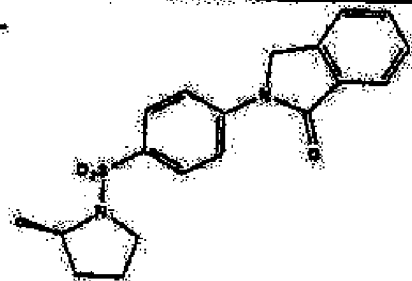
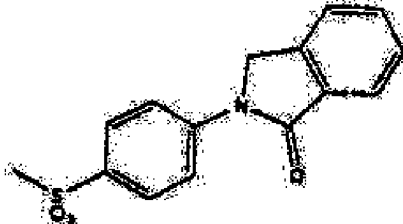
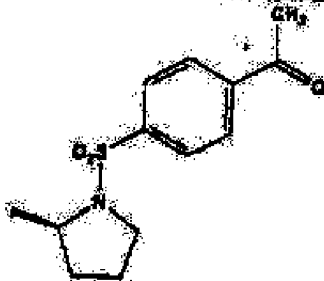
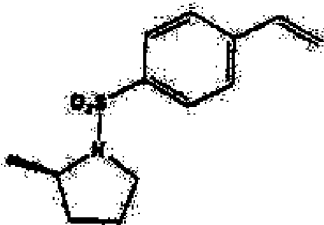
№	Структура	R1	MC (ES) m/z
5292			620.8 (M-H ⁺)
7080			743.9 (M+H ⁺)
7092			875.8 (M+H ⁺)
7093			843.8 (M+H ⁺)
7109			843.8 (M+H ⁺)
7116			905.7 (M+H ⁺)

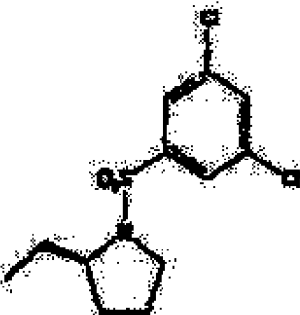
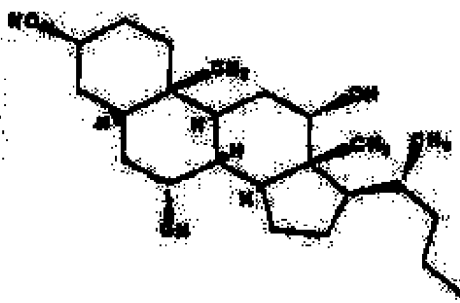
7181		833.1 (M+H ⁺)
7200		713.4 (M+H ⁺)
7328		585.0 (M+H ⁺)
7395		832.1 (M+H ⁺)
7662		750.1 (M+H ⁺)
8221		832.9 (M+H ⁺)

5 10	8290		703.1 (M+H ⁺)
15 20	8291		703.1 (M+H ⁺)
25 30	8294		720.1 (M+H ⁺)
35 40	8295		720.1 (M+H ⁺)
45 50	8308		741.1 (M+H ⁺)
55 60	8309		803.1 (M+H ⁺)

8341		750.0 (M+H ⁺)
8493		755.9 (M+H ⁺)
8528		966.1 (M+H ⁺)
8555		764.0 (M+H ⁺)
8571		735.2 (M+H ⁺)
8582		826.0 (M+H ⁺)

8583		764.1 (M+H ⁺)
8586		791.1 (M+H ⁺)
8628		763.2 (M+H ⁺)
8642		754.9 (M+H ⁺)
8674		764.1 (M+H ⁺)
8929		686.2 (M+H ⁺)

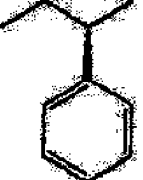
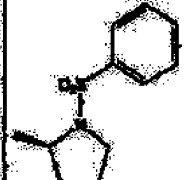
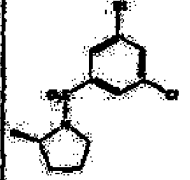
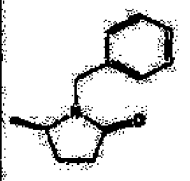
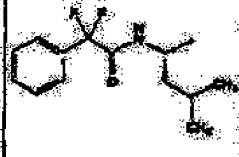
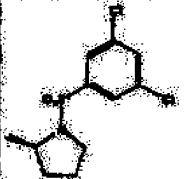
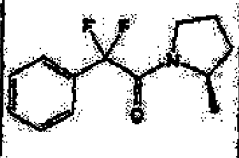
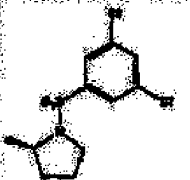
5	9120		852.2 (M+H ⁺)
10	9140	-CH ₃	554.2 (M+H ⁺)
15	9169		881.4 (M+H ⁺)
20	9170		783.3 (M+H ⁺)
25	9171		791.3 (M+H ⁺)
30	9182		775.5 (M+H ⁺)

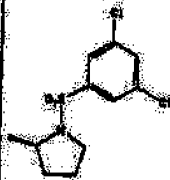
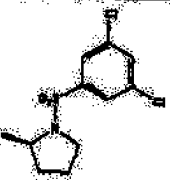
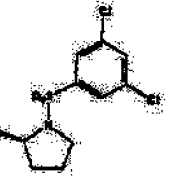
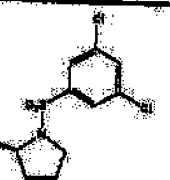
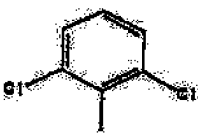
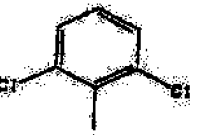
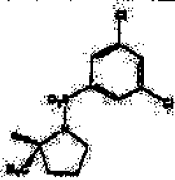
9264		754.2 (M+H ⁺)
9437		903.3 (M+H ⁺)

До сполук, одержаних згідно із загальним способом Е відносяться сполуки, вказані далі.

U A 7 5 5 8 1 C 2

U A 7 5 5 8 1 C 2

№ соединения	R2	L	R1	ESMS m/z
5800	Ac-Leu			524.7 (M+H ⁺)
7053	αMePUPCH2			650.5 (M+H ⁺)
7155	αMePUPCH2	(CH2)3		705.9 (M+H ⁺)
7188	PhCH2CO-N-Me-Leu	(CH2)2		565.2 (M+H ⁺)
7528		(CH2)2		691.0 (M+H ⁺)
7530		(CH2)2		675.0 (M+H ⁺)

7552	OMePUPA- α -N-Me- CBZ-Lys	$-(CH_2)_2-$		958.1 (M+H ⁺)
7578	OMePUPA-N-Me-Gly	$-(CH_2)_2-$		755.0 (M+Na ⁺)
9232	OMePUPCH2			770.2 (M+H ⁺)
9233	OMePUPA-Leu			883.6 (M+H ⁺)
9234	OMePUPCH2			625.1 (M+H ⁺)
9235	OMePUPA-Leu			738.2 (M+H ⁺)
9236	OMePUPCH2			786.2 (M+H ⁺)

5	9237	oMePUPA-Leu		887.4 (M-H ⁺)
10	9238	oMePUPCH2		838.1 (M-H ⁺)
15	9239	oMePUPA-Leu		750.1 (M-H ⁺)
20	9270	oMePUPCH2		742.1 (M-H ⁺)
25	9271	oMePUPA-Leu		855.4 (M-H ⁺)
30	9272	oMePUPA-Leu		710.1 (M-H ⁺)
35	9273	oMePUPCH2		753.1 (M-H ⁺)
40	9274	oMePUPA-Leu		
45				
50				
55				
60				
65				

5	9275	α MePUPA-L ₉₁		859.2 (M+H ⁺)
10	9276	α MePUPC-12		811.0 (M+H ⁺)
15	9277	α MePUPA-L ₉₀		724.1 (M+H ⁺)

Інші варіанти втілення винаходу

З опису, приведенного вище, фахівець в даній області техніки може легко встановити істотні особливості даного винаходу і, без відходу від суті і об'єму винаходу, може здійснити різні зміни і модифікації винаходу, щоб пристосувати його до різних застосувань і умов. Таким чином, інші варіанти втілень винаходу також знаходяться в межах формули винаходу.

Формула винаходу

1. Сполука формули

$R^3-L-L'-R^1$,

де

R^1 являє собою

- 1) H,
- 2) C₁₋₁₀-алкіл,
- 3) C₂₋₁₀-алкеніл,
- 4) C₂₋₁₀-алкініл,
- 5) Су, де Су являє собою 3-14 членний циклічний фрагмент,
- 6) Су-C₁₋₁₀-алкіл,
- 7) Су-C₂₋₁₀-алкеніл або
- 8) Су-C₂₋₁₀-алкініл,

L' являє собою вуглеводневу лінкерну групу з 1-5 атомами вуглецю в ланцюгу і

(i) необов'язково переривається, або закінчується приєднаними, однією або декількома групами з ряду

- 9) -C(O)-,
- 10) -O-C(O)-,
- 11) -C(O)-O-,
- 12) -C(O)-NR^c-,
- 13) -NR^c-C(O)-,
- 14) -NR^c-C(O)-NR^d-,
- 15) -NR^c-C(O)-O-,
- 16) -O-C(O)-NR^c-,
- 17) -S(O)_m-,
- 18) -SO₂-NR^c-,
- 19) -NR^c-SO₂-,
- 20) -NR^c-C(NR^m)-,
- 21) -O-,
- 22) -NR^c- або
- 23) -Су; або

(ii) необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, вибраними незалежно з R^b;

L являє собою вуглеводневу лінкерну групу з 1-14 атомами вуглецю в ланцюгу і

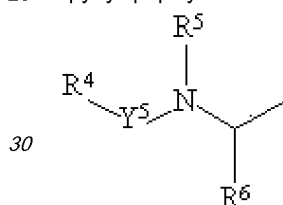
(i) необов'язково переривається або закінчується приєднаними однією або декількома групами з ряду

- 24) -C(O)-,

- 25) -O-C(O)-,
 26) -C(O)-O-,
 27) -C(O)-NR^c-,
 5 28) -NR^c-C(O)-,
 29) -NR^c-C(O)-NR^d-,
 30) -NR^c-C(O)-O-,
 31) -O-C(O)-NR^c-,
 32) -S(O)_m-,
 10 33) -SO₂-NR^c-,
 34) -NR^c-SO₂-,
 35) -O-,
 36) -NR^c- або
 15 37) -Cy; або

(ii) необов'язково заміщену одним або декількома замісниками, вибраними незалежно з R^b; i

R³ являє собою C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₈циклоалкіл, C₅₋₁₄циклоалкіл, сконденсований з арилом, C₄₋₈циклоалкеніл, C₂₋₁₄арил, C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкеніл або C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₈циклоалкілзаміщений C₁₋₁₀алкіл, C₄₋₈циклоалкенілзаміщений C₃₋₈циклоалкіл, C₄₋₂₈біарил, 20 C₂₋₁₀алкенокси, C₂₋₁₀алкінокси, C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкенокси або C₂₋₁₀алкінокси, C₂₋₁₀алкіламіно, C₂₋₁₀алкеніламіно або C₂₋₁₀алкініламіно, C₂₋₁₄арилзаміщений C₁₋₁₀алкіламіно, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкеніламіно або C₂₋₁₀алкініламіно, C₂₋₁₄арилокси, C₂₋₁₄ариламіно, C₃₋₈гетероцикліл, C₃₋₈гетероциклілзаміщений C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₈гетероциклілзаміщений аміно, карбоксіC₁₋₁₀алкілзаміщений C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкіл або C₂₋₁₄арил, сконденсований з C₃₋₈оксокарбоциклілом; або 25 групу формули



де Y⁵ вибирають з групи, що складається з -CO-, -O-CO-, -SO₂- і -PO₂-;

кожний з R⁴ і R⁶ являє собою, незалежно, C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₈циклоалкіл, C₅₋₁₄циклоалкіл, сконденсований з арилом, C₄₋₈циклоалкеніл, C₂₋₁₄арил, C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкеніл або C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₈циклоалкілзаміщений C₁₋₁₀алкіл, C₄₋₈циклоалкенілзаміщений C₃₋₈циклоалкіл, C₄₋₂₈біарил, C₂₋₁₀алкенокси, C₂₋₁₀алкінокси, C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкенокси або C₂₋₁₀алкінокси, C₁₋₁₀алкіламіно, C₂₋₁₀алкеніламіно або C₂₋₁₀алкініламіно, C₂₋₁₄арилзаміщений C₁₋₁₀алкіламіно, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкеніламіно або C₂₋₁₀алкініламіно, C₂₋₁₄арилокси, C₂₋₁₄ариламіно, C₃₋₈гетероцикліл, C₃₋₈гетероциклілзаміщений C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₈гетероциклілзаміщений аміно, карбоксіC₁₋₁₀алкілзаміщений C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₄арил, сконденсований з C₃₋₈оксокарбоциклілом, або бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з аргініну, аспарагіну, глутаміну, S-метилцистеїну, метіоніну і їх відповідних сульфоксидних і сульфонових похідних, циклогексилаланіну, лейцину, ізолейцину, алоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, фенілаланіну, фенілгліцину, тирозину, триптофану, проліну, аланіну, орнітину, гістидину, глутаміну, норваліну, валіну, треоніну, серину, бета-ціаноаланіну, 2-аміномасляної кислоти і алотреоніну; i

R⁵ являє собою водень, C₂₋₁₄арил, C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₈циклоалкіл, C₄₋₈циклоалкеніл або C₂₋₁₄арилзаміщений C₁₋₁₀алкіл, R⁵ і R⁶ можуть разом з атомами, до яких вони приєднані, утворювати 5-7-членний гетероцикл;

кожний з вказаних Су являє собою циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, арил або гетероарил;

кожний вказаний алкіл, алкеніл і алкініл, необов'язково, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^a; i

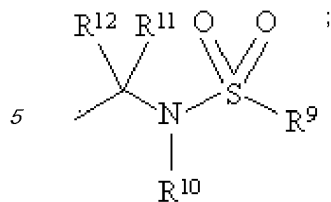
кожний вказаний циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, арил або гетероарил необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^b;

R^a являє собою

- 1) Cy,
 2) -OR^c,
 3) -NO₂,
 4) -галоген,
 5) -S(O)_mR^c,
 6) -SR^c,
 7) -S(O)₂-OR^c,
 8) -S(O)₂NR^cR^d,
 9) -NR^cR^d,

- 10) $-O(CR^eR^f)_nNR^cR^d$,
 11) $-C(O)R^d$,
 12) $-CO_2R^c$,
 13) $-P(O)(OR^c)(OR^d)$,
 14) $-P(O)(R^c)(OR^d)$,
 15) $-S(O)_mOR^c$,
 16) $-C(O)NR^cR^j$,
 17) $-CO_2(CR^eR^f)_nCONR^cR^d$,
 18) $-OC(O)R^c$,
 19) $-CN$,
 20) $-NR^cC(O)R^d$,
 21) $-OC(O)NR^cR^d$,
 22) $-NR^cC(O)OR^d$,
 23) $-NR^cC(O)NR^dR^e$,
 24) $-CR^c(NOR^d)$,
 25) $-CF_3$,
 26) $-OCF_3$ або
 27) оксо,
 де Су необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно з R^b ,
 R^b являє собою
 1) групу, вибрану з R^a ,
 2) C_{1-10} -алкіл,
 3) C_{2-10} -алкеніл,
 4) C_{2-10} -алкініл,
 5) арил- C_{1-10} -алкіл або
 6) гетероарил- C_{1-10} -алкіл,
 де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, арил і гетероарил необов'язково заміщений групою, вибраною, незалежно,
 з R^g ;
 кожний з R^c , R^d , R^e і R^f , являє собою, незалежно,
 1) H,
 2) C_{1-10} -алкіл,
 3) C_{2-10} -алкеніл,
 4) C_{2-10} -алкініл,
 5) Су або
 6) Су- C_{1-10} -алкіл,
 де кожний алкіл, алкеніл, алкініл і Су необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними
 незалежно з R^g ;
 R^g являє собою
 1) галоген,
 2) аміно
 3) карбокси,
 4) $-COO-C_{1-4}$ -алкіл,
 5) $-P(O)(OH)_2$,
 6) $-P(O)(OH)(O-C_{1-4}$ -алкіл),
 7) $-P(O)(C_{1-4}$ -алкіл) $_2$,
 8) $-P(O)(OH)(C_{1-4}$ -алкіл),
 9) $-P(O)(O-C_{1-4}$ -алкіл)(C_{1-4} -алкіл),
 10) $-SO_2-C_{1-4}$ -алкіл,
 11) $-CO-NH_2$,
 12) $-CO-NH(C_{1-4}$ -алкіл),
 13) $-CO-N(C_{1-4}$ -алкіл) $_2$,
 14) $-C_{1-4}$ - алкіл,
 15) $-C_{1-4}$ -алкокси,
 16) арил,
 17) арил- C_{1-4} -алкокси,
 18) гідрокси,
 19) CF_3 або
 20) C_{2-14} арилокси;
 R^m являє собою
 1) H,
 2) C_{1-10} -алкіл,
 3) C_{2-10} -алкеніл,

- 5 4) C_{2-10} -алкініл,
5) Су,
6) Су- C_{1-10} -алкіл,
7) C_{1-10} -ацил,
8) ціано,
9) C_{1-10} -алкілсульфоніл або
10) C_{1-10} -алкокси; і
 R^j являє собою
- 10 1) Н,
2) C_{1-10} -алкіл,
3) C_{2-10} -алкеніл,
4) C_{2-10} -алкініл,
5) ціано,
- 15 6) C_{2-14} арил,
7) C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл,
8) C_{2-14} гетероарил,
9) C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл або
10) $-SO_2R^k$,
- 20 де R^k являє собою C_{1-10} -алкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл або арил;
 R^c і R^d , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково 5-7-членний гетероцикл, що містить 0-2 додаткові гетероатоми, вибрані, незалежно, з О, N і S;
 R^e і R^f , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково 5-7-членний цикл, що містить 0-2 додаткові гетероатоми, вибрані, незалежно, з О, S і N;
- 25 m дорівнює 0, 1 або 2;
 n дорівнює цілому числу від 1 до 10;
за умови, що коли L є насиченим і містить 1-4 атоми вуглецю в ланцюгу, тоді
(i) L повинен містити гетероатом, вибраний з О, S і N; або
(ii) R^3 повинен містити групу о-метилфенілуреїдофеніл- CH_2 -; або
30 (iii) R^1 повинен містити тільки одну групу Су;
або її фармацевтично прийнятна сіль.
2. Сполука за п.1, де R^1 являє собою $Z^1-L^a-Z^2$,
де Z^1 являє собою С $_{3-8}$ циклоалкіл, C_{3-8} циклоалкіл- C_{1-10} -алкіл, C_{4-8} циклоалкеніл,
35 C_{4-8} циклоалкеніл- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} арил, C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл, C_{3-8} гетероцикліл,
 C_{3-8} гетероцикліл- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} гетероарил або C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл;
 L^a являє собою $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c-$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d-$, $-NR^c-C(O)-O-$,
 $-O-C(O)-NR^c-$, $-S(O)_m-$, SO_2-NR^c- , $-NR^c-SO_2-$, $-O-$, $-NR^c-$ або зв'язок; m , R^c і R^d мають значення, вказані в п.1; і
 Z^2 являє собою С $_{3-8}$ циклоалкіл, C_{3-8} циклоалкіл- C_{1-10} -алкіл, C_{4-8} циклоалкеніл,
40 C_{4-8} циклоалкеніл- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} арил, C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл, C_{3-8} гетероцикліл,
 C_{3-8} гетероцикліл- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} гетероарил, C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл або зв'язок.
3. Сполука за п. 2, де Z^1 являє собою С $_{3-8}$ циклоалкіл, C_{3-8} циклоалкіл- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} арил,
 C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл, C_{3-8} гетероцикліл, C_{3-8} гетероцикліл- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} гетероарил або
45 C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл;
 L^a являє собою $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c-$, $-NR^c-C(O)-$, $-SO_2-$, SO_2-NR^c- , $-NR^c-SO_2-$, $-O-$, $-NR^c-$ або зв'язок; і
 Z^2 являє собою C_{2-14} арил, C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл, C_{3-8} гетероцикліл, C_{3-8} гетероцикліл- C_{1-10} -алкіл або зв'язок.
4. Сполука за п. 3, де Z^1 являє собою С $_{2-14}$ арил, C_{2-14} арил- C_{1-5} -алкіл, C_{3-8} гетероцикліл,
50 C_{3-8} гетероцикліл- C_{1-5} -алкіл, C_{2-14} гетероарил або C_{2-14} гетероарил- C_{1-5} -алкіл;
 L^a являє собою $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c-$, $-NR^c-C(O)-$, $-SO_2-$ або зв'язок; і
 Z^2 являє собою C_{3-8} гетероцикліл, C_{3-8} гетероцикліл- C_{1-5} -алкіл або зв'язок.
5. Сполука за п. 4, де Z^1 являє собою феніл, необов'язково заміщений Су, де Су є 3-14-членним циклічним
55 фрагментом, $-CO-R^d$, галогеном, оксо, арилзаміщеним алкенілом;
 L^a являє собою $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c-$, $-NR^c-C(O)-$ або $-SO_2-$; і
 Z^2 являє собою C_{3-8} гетероцикліл або зв'язок.
6. Сполука за п.1, де
60 R^1 являє собою



де R^9 являє собою

- 1) C_{1-10} -алкіл,
- 2) C_{2-10} -алкеніл,
- 3) C_{2-10} -алкініл,
- 4) Су, де Су є 3-14-членним циклічним фрагментом,
- 5) Су- C_{1-10} -алкіл,
- 6) Су- C_{2-10} -алкеніл або
- 7) Су- C_{2-10} -алкініл;

кожний з R^{10} і R^{11} вибирають незалежно з групи, що складається з водню, C_{2-14} арилу, C_{1-10} алкілу, C_{2-10} алкенілу або C_{2-10} алкінілу, C_{3-8} циклоалкілу, C_{4-6} циклоалкенілу і C_{2-14} арилзаміщеного алкілу;

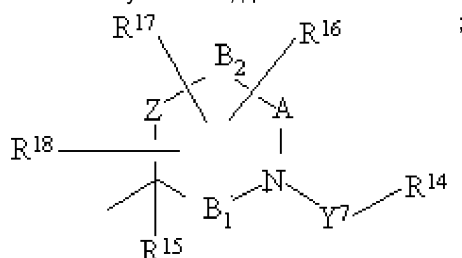
R^{12} являє собою

- 1) Н,
- 2) C_{1-10} -алкіл,
- 3) C_{2-10} -алкеніл,
- 4) C_{2-10} -алкініл,
- 5) C_{2-14} арил,
- 6) C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл,
- 7) C_{2-14} гетероарил або
- 8) C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл;

кожний алкіл, алкеніл і алкініл необов'язково, заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^a , і арил і гетероарил необов'язково заміщені одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^b ;

R^{11} , R^{12} і атом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-7-членне моно- або біциклічне кільце, що містить 0-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S.

7. Сполука за п.1, де R^1 являє собою



R^{14} являє собою

- 1) C_{1-10} -алкіл,
- 2) C_{2-10} -алкеніл,
- 3) C_{2-10} -алкініл,
- 4) Су, де Су є 3-14-членним циклічним фрагментом,
- 5) Су- C_{1-10} -алкіл,
- 6) Су- C_{2-10} -алкеніл або
- 7) Су- C_{2-10} -алкініл;

R^{15} являє собою

- 1) Н,
- 2) C_{1-10} -алкіл,
- 3) C_{2-10} -алкеніл,
- 4) C_{2-10} -алкініл,
- 5) C_{2-14} арил,
- 6) C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл,
- 7) C_{2-14} гетероарил або
- 8) C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл;

кожний з R^{16} , R^{17} і R^{18} являє собою, незалежно,

- 1) Н,
- 2) C_{1-10} -алкіл,
- 3) C_{2-10} -алкеніл,
- 4) C_{2-10} -алкініл,
- 5) Су, визначений вище,

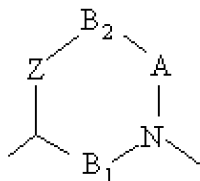
- 6) Су-С₁₋₁₀-алкіл,
- 7) Су-С₂₋₁₀-алкеніл,
- 8) Су-С₂₋₁₀-алкініл або
- 9) групу, вибрану з R^a;

де Су необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^b або однієї з наступних груп:

- 1) NR^cC(O)NR^cSO₂R^d,
- 2) -NR^cS(O)_mR^d,
- 3) -OS(O)₂OR^c або
- 4) -OP(O)(OR^c)₂;

два замісники з числа R¹⁶, R¹⁷ і R¹⁸, коли вони приєднані до спільного атома циклу, разом із спільним атомом циклу утворюють 5-7-членне насичене або ненасичене моноциклічне кільце, що містить від нуля до трьох гетероатомів, вибраних з N, O або S; або два замісники з числа R¹⁶, R¹⁷ і R¹⁸, коли вони приєднані до двох сусідніх атомів циклу, разом з вказаними двома сусідніми атомами циклу утворюють 5-7-членне насичене або ненасичене моноциклічне кільце, що містить від нуля до трьох гетероатомів, вибраних з N, O або S;

цикл представляє 3-7-членний насичений або ненасичений гетероциклі або гетероарил,



де кожний з Z, A, B₁ і B₂ являє собою, незалежно,

- 1) зв'язок,
- 2) C-,
- 3) -C-C-,
- 4) -C=C-,
- 5) гетероатом, вибраний з групи, що складається з N, O і S, або
- 6) -S(O)_m-;

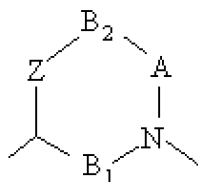
причому m має значення, вказані в п.1;

Y⁷ являє собою

- 1) -C(O)-,
- 2) -C(O)O-,
- 3) -C(O)NR^c-,
- 4) -S(O)₂-,
- 5) -P(O)(OR^c) або
- 6) -C(O)-C(O)-;

кожний вказаний алкіл, алкеніл і алкініл необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними незалежно з R^a, і кожний вказаний Су необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^b.

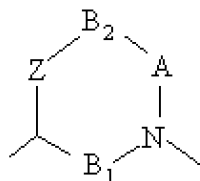
8. Сполука за п. 7, де цикл



представляє азетидин, пірол, піролідин, імідазол, піразол,

триазол, піридин, піперидин, піразин, піперазин, піримідин, оксазол, тіазол або морфолін.

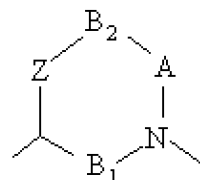
9. Сполука за п. 8, де цикл



представляє азетидин, пірол, піролідин, імідазол, піперидин

або морфолін.

10. Сполука за п. 9, де цикл



представляє піролідин.

11. Сполука за п. 7, де R¹⁵ являє собою H або C₁₋₅-алкіл.

12. Сполука за п. 7, де кожного з R¹⁶, R¹⁷ і R¹⁸ вибирають незалежно з групи, що складається з H,

C_{1-10} -алкілу, Су, де Су є 3-14-членним циклічним фрагментом, $-OR^c$, -галогену, $-S(O)_mR^c$, $-NR^cR^d$, $-NR^c-C(O)R^d$, $-NR^c-C(O)OR^d$, $-NR^c-C(O)NR^dR^e$ і оксо; кожний R^c , R^d , R^e і m має значення, вказані в п.1.

13. Сполука за п. 7, де Y^7 являє собою $-O-C(O)-$, $-C(O)O-$ або $-SO_2-$.

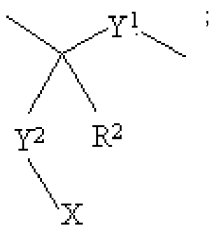
14. Сполука за п. 13, де Y^7 являє собою $-SO_2-$.

15. Сполука за п. 7, де R^{14} являє собою Су, де Су є 3-14-членним циклічним фрагментом, або Су- C_{1-5} -алкіл.

16. Сполука за п.15, де Су являє собою феніл.

17. Сполука за п.1, де L' містить C_{2-4} вуглецевий ланцюг.

18. Сполука за п.1, де L' являє собою



де Y^1 являє собою

- 1) $-C(O)-$,
- 2) $-O-C(O)-$,
- 3) $-C(O)O-$,
- 4) $-C(O)-NR^c-$,
- 5) $-NR^c-C(O)-$,
- 6) $-NR^c-C(O)-NR^d-$,
- 7) $-NR^c-C(O)-O-$,
- 8) $-O-C(O)-NR^c-$,
- 9) $-S(O)_m-$,
- 10) $-S(O)_2-NR^c-$,
- 11) $-NR^c-S(O)_2-$,
- 12) $-NR^c-C(NR^m)-$,
- 13) $-O-$ або
- 14) $-NR^c-$;

R^2 являє собою

- 1) H,
- 2) C_{1-10} -алкіл,
- 3) C_{2-10} -алкеніл,
- 4) C_{2-10} -алкініл,
- 5) Су, де Су є 3-14-членним циклічним фрагментом,
- 6) Су- C_{1-10} -алкіл,
- 7) Су- C_{2-10} -алкеніл,
- 8) Су- C_{2-10} -алкініл;

Y^2 являє собою зв'язок або $-C(R^h)(R^i)-$, де кожний з R^h і R^i вибирають незалежно з групи, що складається з

- 1) H,
- 2) C_{1-10} -алкілу,
- 3) C_{2-10} -алкенілу,
- 4) C_{2-10} -алкінілу,
- 5) C_{2-14} арилу,
- 6) C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкілу,
- 7) C_{2-14} гетероарилу і
- 8) C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкілу,

R^h і R^i , взяті разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, можуть утворювати необов'язково 3-7-членний цикл, що містить 0-2 гетероатоми, вибрані з N, O і S;

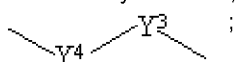
X являє собою

- 1) $-C(O)OR^c$,
- 2) $-P(O)(OR^c)(OR^d)$,
- 3) $-P(O)(R^c)(OR^d)$,
- 4) $-S(O)_mOR^c$,
- 5) $-C(O)NR^cR^j$ або
- 6) -5-тетразоліл;

причому m має значення, вказані в п.1; де кожний вказаний алкіл, алкеніл і алкініл необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними незалежно з R^a , кожний вказаний арил і гетероарил необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^b ; і Су являє собою циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил; і

за умови, що коли Y^2 не є зв'язком, X являє собою $-COOH$, $-COO-C_{1-4}$ -алкіл, $-P(O)(OH)_2$, $P(O)(OH)(O-C_{1-4}$ -алкіл), $-P(O)(C_{1-4}$ -алкіл) $_2$, $-P(O)(OH)(C_{1-4}$ -алкіл), $-P(O)(O-C_{1-4}$ -алкіл)(C_{1-4} -алкіл), $-SO_2-C_{1-4}$ -алкіл, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_{1-4}$ -алкіл), $-CO-N(C_{1-4}$ -алкіл) $_2$ або 5-тетразоліл.

- 5 19. Сполука за п.18, де Y^1 являє собою $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c$, $-NR^c-S(O)_2$ - або $-NR^c-C(NR^m)-$.
 20. Сполука за п. 19, де Y^1 являє собою $-NR^c-C(O)-$.
 21. Сполука за п. 18, де R^2 являє собою H або C_{1-5} -алкіл.
 22. Сполука за п. 21, де R^2 являє собою H .
 10 23. Сполука за п. 18, де Y^2 являє собою зв'язок або $-C(R^h)(R^i)-$, де кожний з R^h і R^i являє собою незалежно H або C_{1-5} -алкіл.
 24. Сполука за п. 23, де кожний з R^h і R^i являє собою незалежно H .
 25. Сполука за п. 23, де Y^2 являє собою зв'язок.
 26. Сполука за п. 18, де X являє собою $-C(O)OR^c$ або $-C(O)NR^cR^i$.
 15 27. Сполука за п. 18, де X являє собою $-C(O)OR^c$, де R^c являє собою H або C_{1-5} -алкіл.
 28. Сполука за п. 18, де Y^1 являє собою $-NR^c-C(O)-$; R^2 являє собою H або C_{1-5} -алкіл; Y^2 являє собою зв'язок або $-CH_2-$; і X являє собою $-C(O)OR^c$, де кожний R^c являє собою незалежно H або C_{1-5} -алкіл.
 29. Сполука за п. 1, де L містить 4-10 атомів вуглецю.
 30. Сполука за п. 1, де L являє собою



де Y^3 являє собою

- 25 1) зв'язок,
 2) C_{1-10} -алкіл,
 3) C_{2-10} -алкеніл,
 4) C_{2-10} -алкініл,
 5) C_{2-14} арил,
 6) C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл,
 30 7) C_{2-14} гетероарил або
 8) C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл; і

Y^4 являє собою

- 1) зв'язок,
 2) $-C(O)-$,
 35 3) $-O-C(O)-$,
 4) $-C(O)-O-$,
 5) $-C(O)-NR^c-$,
 6) $-NR^c-C(O)-$,
 40 7) $-NR^c-C(O)-NR^d-$,
 8) $-NR^c-C(O)-O-$,
 9) $-O-C(O)-NR^c-$,
 17) $-S(O)_m-$,
 18) $-S(O)_2-NR^c-$,
 45 19) $-NR^c-S(O)_2-$,
 20) $-NR^c-C(NR^d)-$,
 21) $-O-$ або
 22) $-NR^c-$;

де кожний алкіл, алкеніл і алкініл необов'язково містить один-чотири гетероатоми, вибраних з N , O , S і $-S(O)_m-$, і кожний алкіл, алкеніл і алкініл необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними незалежно, з R^a ; і кожний арил і гетероарил необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними незалежно, з R^b ; причому кожний з R^a , R^b , R^c , R^d і m має значення, вказані в п. 1; і

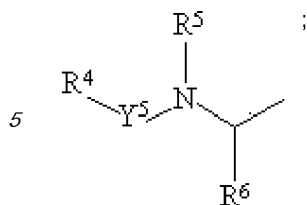
за умови, що кожний з Y^3 і Y^4 одночасно не є зв'язками.

- 55 31. Сполука за п. 30, де Y^3 являє собою зв'язок, C_{1-5} -алкіл або C_{1-5} -алкеніл; і Y^4 являє собою зв'язок, $-C(O)-NR^c-$, $-C(O)-$, $-NR^c-$ або $-O-$, де R^c являє собою H або C_{1-5} -алкіл.
 32. Сполука за п.1, де R^3 являє собою $Z^3-L^b-Z^4-$, де Z^3 являє собою Su , де Su є 3-14-членним циклічним фрагментом, $Su-C_{1-10}$ -алкіл, $Su-C_{2-10}$ -алкеніл або $Su-C_{2-10}$ -алкініл;

L^b являє собою $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c-$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d-$, $-NR^c-C(O)-O-$, $-O-C(O)-NR^c-$, $-S(O)_m-$, SO_2-NR^c- , $-NR^c-SO_2-$, $-O-$, $-NR^c-$ або зв'язок; і

60 Z^4 являє собою C_{3-8} циклоалкіл, C_{3-8} циклоалкіл- C_{1-10} -алкіл, C_{4-8} циклоалкеніл, C_{4-8} циклоалкеніл- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} арил, C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл, C_{3-8} гетероциклі, C_{3-8} гетероциклі- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} гетероарил, C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл або зв'язок; або

65 R^3 являє собою групу формули



причому кожний з m , R^c , R^d , R^4 , R^5 , R^6 і Y^5 має значення, вказані в п.1.

33. Сполука за п. 32, де R^4 являє собою $Z^5-L^c-Z^6$, де Z^5 являє собою Су, де Су є 3-14-членним циклічним фрагментом, Су- C_{1-10} -алкіл, Су- C_{2-10} -алкеніл або Су- C_{2-10} -алкініл;

L^c являє собою $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d$, $-NR^c-C(O)-O-$, $-O-C(O)-NR^c$, $-S(O)_m$, SO_2-NR^c , $-NR^c-SO_2$, $-O-$, $-NR^c$ або зв'язок; і

Z^6 являє собою C_{3-8} циклоалкіл, C_{3-8} циклоалкіл- C_{1-10} -алкіл, C_{4-8} циклоалкеніл, C_{4-8} циклоалкеніл- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} арил, C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл, C_{3-8} гетероциклі, C_{3-8} гетероциклі- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} гетероарил, C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл або зв'язок;

причому кожний з m , R^c і R^d має значення, вказані в п.1.

34. Сполука за п. 33, де кожний з Z^3 і Z^5 являє собою незалежно C_{2-14} арил, C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} арил- C_{2-10} -алкеніл, C_{2-14} арил- C_{2-10} -алкініл, C_{2-14} гетероарил, C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} гетероарил- C_{2-10} -алкеніл або C_{2-14} гетероарил- C_{2-10} -алкініл;

кожний з L^b і L^c являє собою незалежно, $-C(O)-$, $-S(O)_m$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d$, $-SO_2-NR^c$, $-NR^c-SO_2$, $-O-$, $-NR^c$ або зв'язок; і

кожний з Z^4 і Z^6 являє собою, незалежно C_{2-14} арил, C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл, C_{3-8} гетероциклі, C_{3-8} гетероциклі- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} гетероарил, C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл або зв'язок.

35. Сполука за п. 34, де кожний з Z^3 і Z^5 являє собою незалежно C_{2-14} арил, C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} гетероарил або C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл;

кожний з L^b і L^c являє собою незалежно $-C(O)-$, $-SO_2$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$ або $-NR^c-C(O)-NR^d$; де

кожний з R^c і R^d являє собою, незалежно Н або C_{1-5} -алкіл; і

кожний з Z^4 і Z^6 являє собою, незалежно, C_{2-14} арил, C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл, C_{3-8} гетероциклі, C_{3-8} гетероциклі- C_{1-10} -алкіл, C_{2-14} гетероарил, C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл або зв'язок.

36. Сполука за п. 35, де кожний з Z^3 і Z^5 являє собою незалежно C_{2-14} арил; кожний з L^b і L^c являє собою, незалежно, $-NR^c-C(O)-NR^d$; і

кожний з Z^4 і Z^6 являє собою, незалежно, C_{2-14} арил.

37. Сполука за п. 32, де Y^5 являє собою $-CO-$ або $-O-CO-$.

38. Сполука за п. 37, де Y^5 являє собою $-CO-$.

39. Сполука за п. 32, де R^5 являє собою Н або C_{1-5} -алкіл.

40. Сполука за п. 39, де R^5 являє собою Н або C_{1-2} -алкіл.

41. Сполука за п. 32, де R^6 являє собою бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з циклогексилаланіну, лейцину, ізолейцину, алоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, фенілаланіну, фенілгліцину, аланіну, норваліну, валіну і 2-аміномасляної кислоти.

42. Сполука за п. 41, де R^6 являє собою бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з лейцину, ізолейцину, алоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, аланіну, норваліну, валіну і 2-аміномасляної кислоти.

43. Сполука за п. 42, де R^6 являє собою бічний ланцюг лейцину або ізолейцину.

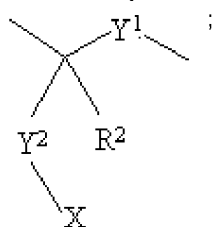
44. Сполука за п. 32, де R^1 являє собою $Z^1-L^a-Z^2$, де Z^1 являє собою арил, необов'язково заміщений Су, де Су є 3-14-членним циклічним фрагментом, $-CO-R^d$, галогеном, оксо або арилзаміщеним аленілом;

L^a являє собою $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$ або $-SO_2$; і

Z^2 являє собою C_{2-14} гетероарил, C_{3-8} гетероциклі або зв'язок.

45. Сполука за п. 44, де Z^1 являє собою феніл, L^a являє собою $-SO_2$, і Z^2 являє собою азетидин, пірол, піролідін, імідазол, піперидин або морфолін.

46. Сполука за п. 44, де L' являє собою



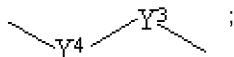
де Y^1 являє собою $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c$, $-NR^c-S(O)_2$ або $-NR^c-C(NR^d)-$; R^2 являє собою Н або C_{1-5} -алкіл;

Y^2 являє собою зв'язок або $-C(R^h)(R^i)-$; і X являє собою $-C(O)OR^c$; де кожний R^c , R^h і R^i являє собою

незалежно Н або C₁₋₅-алкіл.

47. Сполука за п. 46, де Y¹ являє собою -NH-C(O)-; R² являє собою Н; Y² являє собою зв'язок; і Х являє собою -C(O)OH.

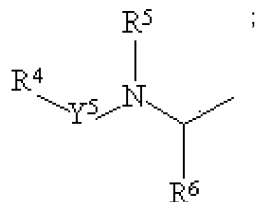
48. Сполука за п. 46, де L являє собою



де Y³ являє собою зв'язок, C₁₋₅-алкіл або C₁₋₅-алкеніл; і Y⁴ являє собою зв'язок, -C(O)-NR^c-, -C(O)-, -NR^c- або -O-, де R^c являє собою Н або C₁₋₅-алкіл.

49. Сполука за п. 48, де Y³ являє собою зв'язок або C₁₋₅-алкіл, і Y⁴ являє собою -C(O)-NH-.

50. Сполука за п. 48, де R³ являє собою



R⁴ являє собою Z⁵-L^c-Z⁶, де Z⁵ являє собою C₂₋₁₄арил, C₂₋₁₄арил-C₁₋₁₀-алкіл, C₂₋₁₄арил-C₂₋₁₀-алкеніл, C₂₋₁₄арил-C₂₋₁₀-алкініл, C₂₋₁₄гетероарил, C₂₋₁₄гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл, C₂₋₁₄гетероарил-C₂₋₁₀-алкеніл або C₂₋₁₄гетероарил-C₂₋₁₀-алкініл;

L^c являє собою -C(O)-, -S(O)_m-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)-NR^d-, -SO₂-NR^c-, -NR^c-SO₂-, -O-, -NR^c- або зв'язок, причому R^c і R^d являють собою, незалежно, Н або C₁₋₅-алкіл; і

Z⁶ являє собою C₂₋₁₄арил, C₂₋₁₄арил-C₁₋₁₀-алкіл, C₃₋₈гетероцикліл, C₃₋₈гетероцикліл-C₁₋₁₀-алкіл, C₂₋₁₄гетероарил, C₂₋₁₄гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл або зв'язок.

51. Сполука за п. 50, де Z⁵ являє собою C₂₋₁₄арил; L^c являє собою -NR^c-C(O)-NR^d-; і Z⁶ являє собою C₂₋₁₄арил.

52. Сполука за п. 51, де R⁴ являє собою о-метилфенілуреїдофеніл-CH₂-.

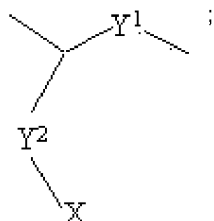
53. Сполука за п. 51, де Y⁵ являє собою -CO- або -O-CO-.

54. Сполука за п. 53, де R⁵ являє собою Н або C₁₋₂-алкіл.

55. Сполука за п. 54, де R⁶ являє собою бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з лейцину, ізолейцину, алоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, аланіну, норваліну, валіну і 2-аміномасляної кислоти.

56. Сполука за п. 55, де R⁶ являє собою бічний ланцюг лейцину або ізолейцину.

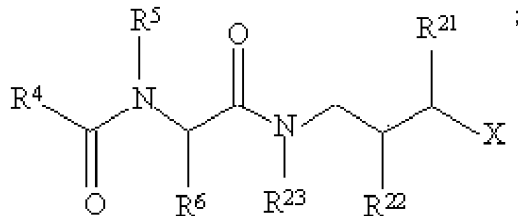
57. Сполука за п. 1, де L' являє собою



де Y¹ являє собою -NR^c-C(O)-, -NR^c-, -NR^c-S(O)₂- або -NR^c-C(NR^d)-; R² являє собою Н або C₁₋₅-алкіл;

Y² являє собою зв'язок або -C(R^h)(Rⁱ)-; і Х являє собою -C(O)OR^c; де кожний R^c, R^h і Rⁱ являє собою незалежно Н або C₁₋₅-алкіл.

58. Сполука за п. 1, де хімічна структура вказаної сполуки являє собою



де кожний з R²¹ і R²² вибирають незалежно з групи, що складається з

1) Су, де Су є 3-14-членним циклічним фрагментом,

2) -OR^c,

3) -NO₂,

4) -галогену,

5) -S(O)_mR^c,

6) -SR^c,

- 7) $-S(O)_2OR^c$,
8) $-S(O)_2NR^cR^d$,
9) $-NR^cR^d$,
5 10) $-O(CR^eR^f)_nNR^cR^d$,
11) $-C(O)R^c$,
12) $-CO_2R^c$,
13) $-CO_2(CR^eR^f)_nCONR^cR^d$,
10 14) $-O-C(O)R^c$,
15) $-CN$,
16) $-C(O)NR^cR^d$,
17) $-NR^c(O)R^d$,
18) $-OC(O)NR^cR^d$,
15 19) $-NR^cC(O)OR^d$,
20) $-NR^cC(O)NR^dR^e$,
21) $-CR^c(NOR^d)$,
22) $-CF_3$,
23) $-OCF_3$,
20 24) оксо,
25) C_{1-10} -алкілу,
26) C_{2-10} -алкенілу,
27) C_{2-10} -алкінілу,
25 28) C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкілу і
29) C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкілу,
де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, арил, гетероарил необов'язково заміщений групою, вибраною незалежно з R^g ;
 R^g ;
 R^{23} вибирають з групи, що складається з
30 1) H,
2) C_{1-10} -алкілу,
3) C_{2-10} -алкенілу,
4) C_{2-10} -алкінілу,
5) C_{2-14} арилу,
35 6) C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкілу,
7) C_{2-14} гетероарилу і
8) C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкілу,
де алкіл, алкеніл, і алкініл необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними незалежно з R^a , і арил і гетероарил заміщені, необов'язково одним-чотирма замісниками, вибраними незалежно з R^b .
40 59. Сполука за п. 1, де вказана сполука вибрана з
2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толіл-уреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-3-[4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толіл-уреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-пентаноїламіно]-пропанової кислоти;
45 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[(1-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]масляної кислоти;
2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-3-[(1-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]пропанової кислоти;
2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-3-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]пропанової кислоти;
50 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-6-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-пентаноїламіно)гексанової кислоти;
2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-6-[(1-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]гексанової кислоти;
55 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[2-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-ацетиламіно]масляної кислоти;
2S-[[1-бензолсульфоніл-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-2-метилпіролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
60 2S-[[1-метансульфоніл-октагідро-4S,9S-індол-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
2S-[[1-бензолсульфоніл-октагідро-4S,9S-індол-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
65 2S-[[1-бензолсульфоніл-піролідін-2R-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

U A 7 5 5 8 1 C 2

-93-

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідін-2S-карбоніл)-аміно]-3-(4-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-феніл)пропанової кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідін-2S-карбоніл)-аміно]-3-(4-{3-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-пропіонаміно}-феніл)пропанової кислоти;

2S-[(1-бензолсульфоніл-5R-феніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-метансульфоніл-5R-феніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[2S-(2-{4-[(1H-індол-3-карбоніл)-аміно]-феніл]-ацетиламіно)-4-метил-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[2-(бензолсульфоніл-циклогексил-аміно)-ацетиламіно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідін-2S-карбоніл)-аміно]-3-{4-[(3-фенілацетиламінопіролідін-1-карбоніл)-аміно]-феніл}пропанової кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідін-2S-карбоніл)-аміно]-3-{4-[(3-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-піролідін-1-карбоніл)-аміно]-феніл}пропанової кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіперидин-3R-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіперидин-4-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідін-2S-карбоніл)-аміно]-3-{4-[(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-метил-феніл}пропанової кислоти;

2S-[(4S-(6-аміногексаноїламіно)-1-бензолсульфонілпіролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(4S-аміно-1-бензолсульфонілпіролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

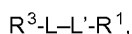
2S-(2,6-дихлор-бензоїламіно)-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

(S)(2,6-дихлор-бензоїламіно)-[1-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-пентаноїл)-піперидин-4-іл]оцтової кислоти;

2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-2-метилпіролідін-2S-карбоніл]-аміно]-3-[1-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толілуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-пентаноїл)-піперидин-4-іл]пропанової кислоти.

61. Сполука за будь-яким з пп. 1-60, де сполука модифікована поліетиленгліколем.

62. Композиція, що містить фармацевтичний носій і ефективну кількість сполуки формули



де R^1 являє собою

1) H,

2) C_{1-10} -алкіл,

3) C_{2-10} -алкеніл,

4) C_{2-10} -алкініл,

5) Су, де Су є 3-14-членним циклічним фрагментом,

6) $Su-C_{1-10}$ -алкіл,

7) $Su-C_{2-10}$ -алкеніл або

8) $Su-C_{2-10}$ -алкініл,

L' являє собою вуглеводневу лінкерну групу з 1-5 атомами вуглецю в ланцюгу і

(i) необов'язково переривається, або закінчується приєднаними, однією або декількома групами з ряду

1) -C(O)-,

2) -OC(O)-,

3) -C(O)-O-,

4) -C(O)-NR^c-,

5) -NR^c-C(O)-,

6) -NR^c-C(O)-NR^d-,

7) -NR^c-C(O)-O-,

8) -O-C(O)-NR^c-,

9) -S(O)_m-,

10) -SO₂-NR^c-,

11) -NR^c-SO₂-,

12) -NR^c-C(NR^m)-,

13) -O-,

14) -NR^c або

15) -Су; або

(ii) необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, вибраними незалежно з R^b;

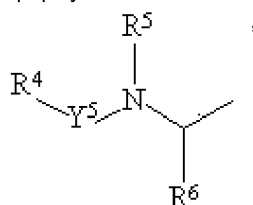
L являє собою вуглеводневу лінкерну групу з 1-14 атомами вуглецю в ланцюгу і

(i) необов'язково переривається або закінчується приєднаними, однією або декількома групами з ряду

- 1) -C(O)-,
- 2) -O-C(O)-,
- 3) -C(O)-O-,
- 4) -C(O)-NR^c-,
- 5) -NR^c-C(O)-,
- 6) -NR^c-C(O)-NR^d-,
- 7) -NR^c-C(O)-O-,
- 8) -O-C(O)-NR^c-,
- 9) -S(O)_m-,
- 10) -SO₂-NR^c-,
- 11) -NR^c-SO₂-,
- 12) -O-,
- 13) -NR^c- або
- 14) -Cy; або

(ii) необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, вибраними незалежно з R^b; i

R³ являє собою C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₈циклоалкіл, C₅₋₁₄циклоалкіл, сконденсований з арилом, C₄₋₈циклоалкеніл, C₂₋₁₄арил, C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкеніл або C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₈циклоалкілзаміщений C₁₋₁₀алкіл, C₄₋₈циклоалкенілзаміщений C₃₋₈циклоалкіл, C₄₋₂₈біарил, C₂₋₁₀алкенокси, C₂₋₁₀алкінокси, C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкенокси або C₂₋₁₀алкінокси, C₁₋₁₀алкіламіно, C₂₋₁₀алкеніламіно або C₂₋₁₀алкініламіно, C₂₋₁₄арилзаміщений C₁₋₁₀алкіламіно, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкеніламіно або C₂₋₁₀алкініламіно, C₂₋₁₄арилокси, C₂₋₁₄ариламіно, C₃₋₈гетероцикліл, C₃₋₈гетероциклілзаміщений C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₈гетероциклілзаміщений аміно, карбоксіC₁₋₁₀алкілзаміщений C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкіл або C₂₋₁₄арил, сконденсований з оксокарбоциклілом; або групу формули



де Y⁵ вибирають з групи, що складається з -CO-, -O-CO-, -SO₂- і -PO₂-;

кожний з R⁴ і R⁶ являє собою, незалежно, C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₈циклоалкіл, C₅₋₁₄циклоалкіл, сконденсований з арилом, C₄₋₈циклоалкеніл, C₂₋₁₄арил, C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкеніл або C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₈циклоалкілзаміщений C₁₋₁₀алкіл, C₄₋₈циклоалкенілзаміщений C₃₋₈циклоалкіл, C₄₋₂₈біарил, C₂₋₁₀алкенокси, C₂₋₁₀алкінокси, C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкенокси або C₂₋₁₀алкінокси, C₁₋₁₀алкіламіно, C₂₋₁₀алкеніламіно або C₂₋₁₀алкініламіно, C₂₋₁₄арилзаміщений C₁₋₁₀алкіламіно, C₂₋₁₄арилзаміщений C₂₋₁₀алкеніламіно або C₂₋₁₀алкініламіно, C₂₋₁₄арилокси, C₂₋₁₄ариламіно, C₃₋₈гетероцикліл, C₃₋₈гетероциклілзаміщений C₁₋₁₀алкіл, C₃₋₈гетероциклілзаміщений аміно, карбоксіC₁₋₁₀алкілзаміщений C₂₋₁₄арC₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₄арил, сконденсований з C₃₋₈оксокарбоциклілом, або бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з аргініну, аспарагіну, глутаміну, S-метил-цистеїну, метіоніну і їх відповідних сульфоксидних і сульфонових похідних, циклогексилаланіну, лейцину, ізoleyцину, алоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, фенілаланіну, фенілгліцину, тирозину, триптофану, проліну, аланіну, орнітину, гістидину, глутаміну, норваліну, валіну, треоніну, серину, бета-ціаноаланіну, 2-аміномасляної кислоти і алотреоніну; i

R⁵ являє собою водень, C₂₋₁₄арил, C₁₋₁₀алкіл, C₂₋₁₀алкеніл, C₂₋₁₀алкініл, C₃₋₈циклоалкіл, C₃₋₈циклоалкеніл або C₂₋₁₄арилзаміщений алкіл, R⁵ і R⁶ можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5-7-членного гетероциклу;

кожний з вказаних Су являє собою циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил;

кожний вказаний алкіл, алкеніл і алкініл необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними незалежно, з R^a; i

кожний вказаний циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, арил або гетероарил необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^b;

R^a являє собою

- 1) Cy,
- 2) -OR^c,
- 3) -NO₂,
- 4) -галоген,
- 5) -S(O)_mR^c,
- 6) -SR^c,
- 7) -S(O)₂-OR^c,

- 8) $-S(O)_2NR^cR^d$,
- 9) $-NR^cR^d$,
- 10) $-O(CR^eR^f)_nNR^cR^d$,
- 11) $-C(O)R^d$,
- 12) $-CO_2R^c$,
- 13) $-P(O)(OR^c)(OR^d)$,
- 14) $-P(O)(R^c)(OR^d)$,
- 15) $-S(O)_mOR^c$,
- 16) $-C(O)NR^cR^j$,
- 17) $-CO_2(CR^eR^f)_nCON-R^cR^d$,
- 18) $-OC(O)R^c$,
- 19) $-CN$,

- 20) $-NR^cC(O)R^d$,
- 21) $-OC(O)NR^cR^d$,
- 22) $-NR^cC(O)OR^d$,
- 23) $-NR^cC(O)NR^dR^e$,
- 24) $-CR^c(NOR^d)$,
- 25) $-CF_3$,
- 26) $-OCF_3$ або
- 27) оксо,

де Су необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^b ,

R^b являє собою

- 1) групу, вибрану з R^a ,
- 2) C_{1-10} -алкіл,
- 3) C_{2-10} -алкеніл,
- 4) C_{2-10} -алкініл,
- 5) арил- C_{1-10} -алкіл або
- 6) гетероарил- C_{1-10} -алкіл,

де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, арил і гетероарил необов'язково заміщений групою, вибраною, незалежно, з R^g ;

кожний з R^c , R^d , R^e і R^f являє собою незалежно

- 1) H,
- 2) C_{1-10} -алкіл,
- 3) C_{2-10} -алкеніл,
- 4) C_{2-10} -алкініл,
- 5) Су або

6) Су- C_{1-10} -алкіл,

де кожний алкіл, алкеніл, алкініл і Су необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^g ;

R^g являє собою

- 1) галоген,
- 2) аміно
- 3) карбокси,
- 4) $-COO-C_{1-4}$ -алкіл,
- 5) $-P(O)(OH)_2$,
- 6) $-P(O)(OH)(O-C_{1-4}-алкіл)$,
- 7) $-P(O)(C_{1-4}-алкіл)_2$,
- 8) $-P(O)(OH)(C_{1-4}-алкіл)$,
- 9) $-P(O)(O-C_{1-4}-алкіл)(C_{1-4}-алкіл)$,
- 10) $-SO_2-C_{1-4}-алкіл$,
- 11) $-CO-NH_2$,
- 12) $-CO-NH(C_{1-4}-алкіл)$,
- 13) $-CO-N(C_{1-4}-алкіл)_2$,
- 14) $-C_{1-4}$ -алкіл,
- 15) $-C_{1-4}$ -алкокси,
- 16) C_{2-14} арил,
- 17) C_{2-14} арил- C_{1-4} -алкокси,
- 18) гідрокси,
- 19) CF_3 або
- 20) C_{2-14} арилокси;

R^m являє собою

- 1) H,

- 2) C_{1-10} -алкіл,
 3) C_{2-10} -алкеніл,
 4) C_{2-10} -алкініл,
 5) Sy ,
 6) $Sy-C_{1-10}$ -алкіл,
 7) C_{1-10} -ацил,
 8) ціано,
 9) C_{1-10} -алкілсульфоніл або

10) C_{1-10} -алкокси; і

R^j являє собою

- 1) H ,
 2) C_{1-10} -алкіл,
 3) C_{2-10} -алкеніл,
 4) C_{2-10} -алкініл,
 5) ціано,
 6) C_{2-14} арил,
 7) C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл,
 8) C_{2-14} гетероарил,
 9) C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл або
 10) - SO_2R^k ,

де R^k являє собою C_{1-10} -алкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл або арил;

R^c і R^d , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково 5-7-членний гетероцикл, причому вказаний цикл містить 0-2 додаткові гетероатоми, вибрані, незалежно, з O , N і S ;

R^e і R^f , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково 5-7-членний цикл, причому вказаний цикл містить 0-2 додаткові гетероатоми, вибрані, незалежно, з O , S і N ;

m дорівнює 0, 1 або 2;

n дорівнює цілому числу від 1 до 10;

при умові, що коли L є насиченим і містить 1-4 атоми вуглецю в ланцюгу, тоді

(i) L повинен містити гетероатом, вибраний з O , S і N ; або

(ii) R^3 повинен містити групу о-метилфенілуреїдофеніл- CH_2 -; або

(iii) R^1 повинен містити тільки одну групу Sy ;

або її фармацевтично прийнятної солі.

63. Композиція за п. 62, де вказана сполука вибрана з
 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-3-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно)-пентаноїламіно]-пропанової кислоти;
 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[(1-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]масляної кислоти;
 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-3-[(1-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]пропанової кислоти;
 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-3-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]пропанової кислоти;
 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-6-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно)-пентаноїламіно]гексанової кислоти;
 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-6-[(1-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]гексанової кислоти;
 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[2-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-ацетиламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл)піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-2-метилпіролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[[1-метансульфоніл-октагідро-4S,9S-індол-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл-октагідро-4S,9S-індол-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл)піролідін-2R-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2R-[(1-бензолсульфоніл)піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2R-[(1-бензолсульфоніл)піролідін-2R-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл)піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2R-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил

[illegible]

-ацетиламіно}гептанової кислоти;

2S-[(1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідин-2S-карбоніл)-аміно]-7-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно} гептанової кислоти;

2S-[(1-фуран-2-їлметил-5-оксо-піролідин-2-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-тіофен-2-їлметил-5-оксо-піролідин-2-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідин-2S-карбоніл)-аміно]-3-(4-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-феніл)пропанової кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідин-2S-карбоніл)-аміно]-3-(4-{3-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-пропіоїламіно}-феніл)пропанової кислоти;

2S-[(1-бензолсульфоніл-5R-феніл-піролідин-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-метансульфоніл-5R-феніл-піролідин-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідин-2S-карбоніл)-аміно]-4-[2S-(2-{4-[(1H-індол-3-карбоніл)-аміно]-феніл}-ацетиламіно)-4-метил-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[2-(бензолсульфоніл-циклогексил-аміно)-ацетиламіно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідин-2S-карбоніл)-аміно]-3-{4-[(3-фенїлацетиламінопіролідин-1-карбоніл)-аміно]-феніл}пропанової кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідин-2S-карбоніл)-аміно]-3-{4-[(3-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-піролідин-1-карбоніл)-аміно]-феніл}пропанової кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіперидин-3R-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіперидин-4-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(1-бензолсульфонілпіролідин-2S-карбоніл)-аміно]-3-[4-[(2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно)-метил]-феніл]пропанової кислоти;

[4S-(6-аміногексаноїламіно)-1-бензолсульфонілпіролідин-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

2S-[(4S-аміно-1-бензолсульфонілпіролідин-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

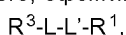
2S-(2,6-дихлор-бензоїламіно)-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

(S)-(2,6-дихлор-бензоїламіно)-[1-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-пентаноїл)-піперидин-4-їл]оцтової кислоти;

2S-[(1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-2-метилпіролідин-2S-карбоніл)-аміно]-3-[1-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-пентаноїл)-піперидин-4-їл]пропанової кислоти.

64. Композиція за будь-яким одним з пп. 62-63, в якій сполука модифікована поліетиленгліколем.

65. Спосіб інгібування VLA-4-залежної клітинної адгезії, що включає введення пацієнту, потребуючому цього, ефективної кількості сполуки формули



де R^1 являє собою

- 1) H,
- 2) C_{1-10} -алкіл,
- 3) C_{2-10} -алкеніл,
- 4) C_{2-10} -алкініл,
- 5) Су, де Су є 3-14-членним циклічним фрагментом,
- 6) Су- C_{1-10} -алкіл,
- 7) Су- C_{2-10} -алкеніл або
- 8) Су- C_{2-10} -алкініл,

L' являє собою вуглеводневу лінкерну групу з 1-5 атомами вуглецю в ланцюгу і

(і) необов'язково переривається, або закінчується приєднаними, однією або декількома групами з ряду

- 1) -C(O)-,
- 2) -O-C(O)-,
- 3) -C(O)-O-,
- 4) -C(O)-NR^c-,
- 5) -NR^c-C(O)-,
- 6) -NR^c-C(O)-NR^d-,
- 7) -NR^c-C(O)-O-,
- 8) -O-C(O)-NR^c-,
- 9) -S(O)R_m-,
- 10) -SO₂-NR^c-,

- 11) $-NR^c-SO_2-$,
 12) $-NR^c-C(NR^m)-$,
 13) $-O-$,
 14) $-NR^c-$ або
 15) $-Cy$; або

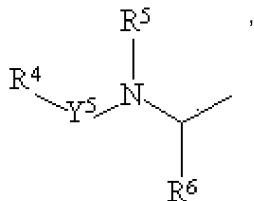
(ii) необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з R^b ;
 L являє собою вуглеводневу лінкерну групу з 1-14 атомами вуглецю в ланцюгу і

(i) необов'язково переривається, або закінчується приєднаними, однією або декількома групами з ряду

- 1) $-C(O)-$,
 2) $-O-C(O)-$,
 3) $-C(O)-O-$,
 4) $-C(O)-NR^c-$,
 5) $-NR^c-C(O)-$,
 6) $-NR^c-C(O)-NR^d-$,
 7) $-NR^c-C(O)-O-$,
 8) $-O-C(O)-NR^c-$,
 9) $-S(O)_m-$,
 10) $-SO_2-NR^c-$,
 11) $-NR^c-SO_2-$,
 12) $-O-$,
 13) $-NR^c-$ або
 14) $-Cy$; або

(ii) необов'язково заміщена одним або декількома замісниками, вибраними, незалежно, з R^b ; і

R^3 являє собою C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-8} циклоалкіл, C_{5-14} циклоалкіл, сконденсований з арилом, C_{4-8} циклоалкеніл, C_{2-14} арил, C_{2-14} ар C_{1-10} алкіл, C_{2-14} арилзаміщений C_{2-10} алкеніл або C_{2-10} алкініл, C_{3-8} циклоалкілзаміщений C_{1-10} алкіл, C_{4-8} циклоалкенілзаміщений C_{3-8} циклоалкіл, C_{4-28} біарил, C_{2-10} алкенокси, C_{2-10} алкінокси, C_{2-14} ар C_{1-10} алкокси, C_{2-14} арилзаміщений C_{2-10} алкенокси або C_{2-10} алкінокси, C_{1-10} алкіламіно, C_{2-10} алкеніламіно або C_{2-10} алкініламіно, C_{2-14} арилзаміщений C_{1-10} алкіламіно, C_{2-14} арилзаміщений C_{2-10} алкеніламіно або C_{2-10} алкініламіно, C_{2-14} арилокси, C_{2-14} ариламіно, C_{3-8} гетероцикліл, C_{3-8} гетероциклілзаміщений C_{1-10} алкіл, C_{3-8} гетероциклілзаміщений аміно, карбоксі C_{1-10} алкілзаміщений C_{2-14} ар C_{1-10} алкіл або C_{2-14} арил, сконденсований з оксокарбоциклілом; або групу формули



де Y^5 вибирають з групи, що складається з $-CO-$, $-O-CO-$, $-SO_2-$ і $-PO_2-$;

кожний з R^4 і R^6 являє собою, незалежно, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-8} циклоалкіл, C_{5-10} циклоалкіл, сконденсований з арилом, C_{4-8} циклоалкеніл, C_{2-14} арил, C_{2-14} ар C_{1-10} алкіл, C_{2-14} арилзаміщений C_{2-10} алкеніл або C_{2-10} алкініл, C_{3-8} циклоалкілзаміщений C_{1-10} алкіл, C_{4-8} циклоалкенілзаміщений C_{3-8} циклоалкіл, C_{4-28} біарил, C_{2-10} алкенокси, C_{2-10} алкінокси, C_{2-14} ар C_{1-10} алкокси, C_{2-14} арилзаміщений C_{2-10} алкенокси або C_{2-10} алкінокси, C_{1-10} алкіламіно, C_{2-10} алкеніламіно або C_{2-10} алкініламіно, C_{2-14} арилзаміщений C_{1-10} алкіламіно, C_{2-14} арилзаміщений C_{2-10} алкеніламіно або C_{2-10} алкініламіно, C_{2-14} арилокси, C_{2-14} ариламіно, C_{3-8} гетероцикліл, C_{3-8} гетероциклілзаміщений C_{1-10} алкіл, C_{3-8} гетероциклілзаміщений аміно, карбоксі C_{1-10} алкілзаміщений C_{2-14} ар C_{1-10} алкіл, C_{2-14} арил, сконденсований з C_{3-8} оксокарбоциклілом, або бічний ланцюг амінокислоти, вибраної з групи, що складається з аргініну, аспарагіну, глутаміну, S-метилцистеїну, метіоніну і їх відповідних сульфоксидних і сульфонових похідних, циклогексилаланіну, лейцину, ізолейцину, алоізолейцину, трет-лейцину, норлейцину, фенілаланіну, фенілгліцину, тирозину, триптофану, проліну, аланіну, орнітину, гістидину, глутаміну, норваліну, валіну, треоніну, серину, бета-ціаноаланіну, 2-аміномасляної кислоти і алотreonіну; і

R^5 являє собою водень, C_{2-14} арил, C_{1-10} алкіл, C_{2-10} алкеніл, C_{2-10} алкініл, C_{3-8} циклоалкіл, C_{3-8} циклоалкеніл або C_{2-14} арилзаміщений алкіл, R^5 і R^6 можуть бути взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, з утворенням 5-7-членного гетероциклу;

кожний з вказаних Су являє собою циклоалкіл, гетероцикліл, арил або гетероарил;

кожний вказаний алкіл, алкеніл і алкініл необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^a ; і

кожний вказаний циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероцикліл, арил або гетероарил необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^b ;

R^a являє собою

- 5 1) Cy,
2) -OR^c,
3) -NO₂,
4) -галоген,
5) -S(O)_mR^c,
6) -SR^c,
7) -S(O)₂OR^c,
8) -S(O)₂NR^cR^d,
10 9) -NR^cR^d,
10) -O(CR^eR^f)_nNR^cR^d,
11) -C(O)R^d,
12) -CO₂R^c,
15 13) -P(O)(OR^c)(OR^d),
14) -P(O)(R^c)(OR^d),
15) -S(O)_mOR^c,
16) -C(O)NR^cR^d,
17) -CO₂(CR^eR^f)_nCONR^cR^d,
20 18) -OC(O)R^c,
19) -CN,
20) -NR^cC(O)R^d,
21) -OC(O)NR^cR^d,
25 22) -NR^cC(O)OR^d,
23) -NR^cC(O)NR^dR^e,
24) -CR^c(NOR^d),
25) -CF₃,
26) -OCF₃ або
30 27) оксо,
де Cy необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними, незалежно, з R^b,
R^b являє собою
1) групу, вибрану з R^a,
2) C₁₋₁₀-алкіл,
35 3) C₂₋₁₀-алкеніл,
4) C₂₋₁₀-алкініл,
5) арил-C₁₋₁₀-алкіл або
6) гетероарил-C₁₋₁₀-алкіл,
40 де кожний алкіл, алкеніл, алкініл, арил і гетероарил необов'язково заміщений групою, вибраною, незалежно,
з R^g;
кожний з R^c, R^d, R^e і R^f являє собою незалежно
1) H,
2) C₁₋₁₀-алкіл,
45 3) C₂₋₁₀-алкеніл,
4) C₂₋₁₀-алкініл,
5) Cy або
6) Cy-C₁₋₁₀-алкіл,
де кожний алкіл, алкеніл, алкініл і Cy необов'язково заміщений одним-чотирма замісниками, вибраними,
50 незалежно, з R^g;
R^g являє собою
1) галоген,
2) аміно
3) карбокси,
55 4) -COO-C₁₋₄-алкіл,
5) -P(O)(OH)₂,
6) -P(O)(OH) (O-C₁₋₄-алкіл),
7) -P(O)(C₁₋₄-алкіл)₂,
8) -P(O)(OH) (C₁₋₄-алкіл),
60 9) -P(O)(O-C₁₋₄-алкіл) (C₁₋₄-алкіл),
10) -SO₂-C₁₋₄-алкіл,
11) -CO-NH₂,
12) -CO-NH(C₁₋₄-алкіл),
13) -CO-N (C₁₋₄-алкіл)₂,
65 14) -C₁₋₄-алкіл,
15) -C₁₋₄-алкокси,

- 5 16) C_{2-14} арил,
17) C_{2-14} арил- C_{1-4} -алкокси,
18) гідрокси,
19) CF_3 або
20) арилокси;
 R^m являє собою
1) H,
2) C_{1-10} -алкіл,
10 3) C_{2-10} -алкеніл,
4) C_{2-10} -алкініл,
5) Sy ,
6) $Sy-C_{1-10}$ -алкіл,
7) C_{1-10} -ацил,
15 8) ціано
9) C_{1-10} -алкілсульфоніл або
10) C_{1-10} -алкокси; і
 R^j являє собою
1) H,
20 2) C_{1-10} -алкіл,
3) C_{2-10} -алкеніл,
4) C_{2-10} -алкініл,
5) ціано,
6) C_{2-14} арил,
25 7) C_{2-14} арил- C_{1-10} -алкіл,
8) C_{2-14} гетероарил,
9) C_{2-14} гетероарил- C_{1-10} -алкіл або
10) $-SO_2R^k$,
де R^k являє собою C_{1-10} -алкіл, C_{2-10} -алкеніл, C_{2-10} -алкініл або арил;
30 R^e і R^d , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково 5-7-членний гетероцикл,
причому вказаний цикл містить 0-2 додаткові гетероатоми, вибрані, незалежно, з O, N і S;
 R^e і R^f , взяті разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють необов'язково 5-7-членний цикл, причому
вказаний цикл містить 0-2 додаткові гетероатоми, вибрані, незалежно, з O, S і N;
35 m дорівнює 0, 1 або 2;
 n дорівнює цілому числу від 1 до 10;
при умові, що коли L є насиченим і містить 1-4 атоми вуглецю в ланцюгу, тоді
(i) L повинен містити гетероатом, вибраний з O, S і N; або
(ii) R^3 повинен містити групу о-метилфенілу-реїдофеніл- CH_2 -; або
40 (iii) R^1 повинен містити тільки одну групу Sy ;
або її фармацевтично прийнятної солі.
66. Спосіб за п. 65, де вказана сполука вибрана з
- 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
45 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-3-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетиламіно)-пентаноїламіно)-пропанової кислоти;
2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[[1-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетил}-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]масляної кислоти;
50 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-3-[[1-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетил}-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]пропанової кислоти;
2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-3-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]пропанової кислоти;
2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-6-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетиламіно)-пентаноїламіно]гексанової кислоти;
55 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-6-[[1-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетил}-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]гексанової кислоти;
2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[2-(метил-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-ацетиламіно]масляної кислоти;
2S-[[1-бензолсульфонілпіролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
60 2S-[[1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-2-метилпіролідін-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
2S-[[1-метансульфоніл-октагідро-4S,9S-індол-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
65 2S-[[1-бензолсульфоніл-октагідро-4S,9S-індол-2S-карбоніл]-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толілу-реїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;

-104-

2S-[(1-бензил-5-оксо-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-метансульфоніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-ацетиламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-(3-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-фенокси)масляної кислоти; 3S-[(1-бензолсульфоніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-7-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}гептанової кислоти;
 2S-[(1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-7-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}гептанової кислоти;
 2S-[(1-фуран-2-їлметил-5-оксо-піролідін-2-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-тіофен-2-їлметил-5-оксо-піролідін-2-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-3-(4-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-феніл)пропанової кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-3-(4-{3-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-пропіоніламіно}-феніл)пропанової кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл-5R-феніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-метансульфоніл-5R-феніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[2S-(2-{4-[(1H-індол-3-карбоніл)-аміно]-феніл]-ацетиламіно)-4-метил-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[2-(бензолсульфоніл-циклогексил-аміно)-ацетиламіно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-3-{4-[(3-фенілацетиламіно)піролідін-1-карбоніл)-аміно]-феніл}пропанової кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-3-{4-[(3-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-піролідін-1-карбоніл)-аміно]-феніл}пропанової кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл-піперидин-3R-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(1-бензолсульфоніл-піперидин-4-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти; 2S-[(1-бензолсульфоніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-3-[4-[(2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно)-метил]-феніл]пропанової кислоти; 2S-[4S-(6-аміногексаноїламіно)-1-бензолсульфоніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-[(4S-аміно-1-бензолсульфоніл-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 2S-(2,6-дихлор-бензоїламіно)-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетил}-аміно)-пентаноїламіно]масляної кислоти;
 (S)(2,6-дихлор-бензоїламіно)-[1-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-пентаноїл)-піперидин-4-їл]оцтової кислоти;
 2S-[(1-(3,5-дихлорбензолсульфоніл)-2-метил-піролідін-2S-карбоніл)-аміно]-3-[1-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толїлуреїдо)-феніл]-ацетиламіно}-пентаноїл)-піперидин-4-їл]пропанової кислоти.

67. Спосіб за будь-яким одним з пп. 65-66, в якому сполука модифікована поліетиленгліколем.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2006, N 5, 15.05.2006. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.