PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **20.11.1997**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.11.1996**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1996/754895**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.07.2000**
(Věstník č. 7/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US97/20355**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO98/22430**

(21) Číslo dokumentu:
1999 - 1244

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:

C 07 C	233/51	C 07 D	213/56
C 07 C	233/46	C 07 D	333/24
C 07 C	235/34	C 07 D	277/62
C 07 C	233/39	C 07 D	333/16
C 07 C	233/37	C 07 D	263/54
C 07 C	333/24	A 61 K	31/16
C 07 C	323/59	A 61 K	31/33
C 07 D	317/60	A 61 P	25/28

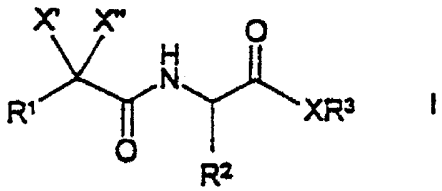
(71) Přihlašovatel:
ELAN PHARMACEUTICALS, INC., South San Francisco, CA, US;
ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce:
Wu Jing, San Mateo, CA, US;
Thorsett Eugene D., Moss Beach, CA, US;
Nissen Jeffrey S., Indianapolis, IN, US;
Mabry Thomas E., Indianapolis, IN, US;
Latimer Lee H., Oakland, CA, US;
John Varghese, San Francisco, CA, US;
Fang Lawrence Y., Foster City, CA, US;
Audia James E., Indianapolis, IN, US;

(74) Zástupce:
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Estery N-(aryl/heteroarylacetyl)aminokyselin, farmaceutické kompozice které je obsahují a způsoby inhibice uvolňování beta-amyloidového peptidu a/nebo jeho syntézy použitím takových sloučenin



I

(57) Anotace:

sloučeniny obecného vzorce I, které inhibují uvolňování β-amyloidového peptidu a/nebo jeho syntézu. Sloučeniny lze použít jako léčivo při léčbě Alzheimerovy nemoci. řešení se také týká farmaceutických kompozic, které obsahují sloučeninu, inhibující uvolňování β-amyloidového peptidu a/nebo jeho syntézu, pomocí takových kompozic.

CZ 1999 - 1244 A3

21.10.99 PV 1244-SP

JUDr. Otakar Švorčík
advokát
Hálkova 2, 120 00 Praha 2

Estery N-(aryl/heteroarylacetyl)aminokyselin, farmaceutické kompozice které je obsahují a způsoby inhibice uvolňování β-amyloidového peptidu a/nebo jeho syntézy použitím takových sloučenin

Křížové reference na vztahující se přihlášky:
Tato přihláška se vztahuje k U.S. předběžné přihlášce č. 60/ vytvořené na základě ustanovení 37 C.F.R. §1,53(b)(2)(ii) z U.S. Patentové přihlášky č. 08/754,895, podané 22. listopadu 1996, která je zahrnuta ve své celistvosti jako reference.

Oblast techniky

Předložený vynález se týká sloučenin, které inhibují uvolňování β-amyloidového peptidu a/nebo jeho syntézu a proto jsou použitelné při léčení Alzheimerovy nemoci. Předložený vynález se také týká farmaceutických kompozic, obsahujících takové sloučeniny stejně tak jako způsobů inhibice uvolňování β-amyloidového peptidu.

Dosavadní stav techniky

Reference

Následující publikace, patenty a patentové přihlášky jsou v této přihlášce citovány pod čísly, uvedenými jako horní indexy:

[1] Glenner a kol. "Alzheimer´s Disease: Initial Report of the Purification a Characterization of a Novel Cerebrovascular Amyloid Protein", Biochem. Biophys, Res. Commun., 120:885- 890 (1984).

[2] Glenner a kol. "Polypeptide Marker for Alzheimer´s Disease a its Use for Diagnosis", U. S. Patent No. 4,666,829 issued May 19. 1987.

[3] Selkoe, „The Molecular Pathology of Alzheimer´s Disease", Neuron. 6:481-498 (1991).

[4] Goate a kol., "Segregation of a Missense Mutation in the Amyloid Precursor Protein Gene with Familial Alzheimer´s Disease", Nature, 349:704-106 (1990).

[5] Chartier-Harlan a kol., "Early-Onset Alzheimer´s Disease Caused by Mutations at Codon 711 of the β-Amyloid Precursor Protein Gene", Nature, 353:844-846 (1989).

[6] Murrell a kol., "A Mutation in the Amyloid Precursor Protein Associated with Hereditary Alzheimer´s Disease", Science, 254:97-99 (1991).

[7] Mullan a kol., "A Pathogenic Mutation for Probable Alzheimer´s Disease in the APP Gene at the N-Terminus of β-Amyloid, Nature Genet., 1:345-341 (1992).

[8] Schenk a kol., „Methods a Compositions for the Detection of Soluble β-amyloid Peptide", International Patent

ApplicationPublication No. WO 94/10,569. published 11 May 1994.

[9] Selkoe, "Amyloid Protein a Alzheimer´s Disease", Scientific American, pp. 2-8, November, 1991.

[10] Losse a kol., Tetrahedron, 27:1423--1434 (1971).

[11] Citron a kol., "Mutation of the β-Amyloid Precursor Protein in Familial Alzheimer´s Disease Increases β-Protein Production, Nature, 360:672-674 (1992j.

[12] Hansen a kol., „Reexamination a Further Development of a Precise a Rapid Dye Method for Measuring Cell Growth/Cell Kill", J. Immun. Meth., 119:203-210 (1989).

[13] P. Seubert, Nature (1992) 359:325-327

[14] Johnson-Wood a kol., PNAS USA (1997) 94:1550-1555

[15] Tetrahedron Letters, 34(48), 7685 (1993))

Všechny výše uvedené publikace, patenty a patentové přihlášky jsou zde zahrnuty ve své celistvosti jako reference stejným způsobem, jak kdyby každá jednotlivá publikace, patent nebo patentová přihláška byly specificky a individuálně uvedeny jako reference, zahrnuté ve své celistvosti.

Alzheimerova nemoc (AD) je degenerativní mozková porucha, charakterizovaná klinicky progresivní ztrátou paměti, poznávacích schopností, myšlení, úsudku a emoční stability, které postupně vedou k hlubokému mentálnímu poškození a nakonec k smrti. Alzheimerova nemoc je velmi obvyklou příčinou progresivního duševního selhání (demence) starých lidí a má se za to, že představuje čtvrtou nejrozšířenější příčinu smrti ve Spojených státech. Alzheimerova nemoc byla pozorována u různých ras a etnických skupin po celém světě a představuje jeden z nejzávažnějších současných a budoucích veřejných zdravotních problémů. Odhaduje se, že tato nemoc v současné době zasahuje dva až tři miliony osob jen v samotných Spojených státech. Alzheimerova nemoc je v současné době neléčitelná. V současné době není znám žádný způsob léčení, který by účinně předcházel Alzheimerově nemoci nebo zamezoval jejím symptomům.

Mozky osob, postižených Alzheimerovou nemocí vykazují charakteristické léze, které jsou nazývány senilní (nebo amyloidní) plaky, amyloidovou angiopatii (amyloid deponovaný v krevních cévách) a neurofibrilární zauzlení. U pacientů s Alzheimerovou nemocí se obecně nachází velký počet těchto lézí, obzvláště amyloidní plaky a neurofibrilární zauzlení, v řadě oblastí lidského mozku, které jsou důležité pro paměťové a poznávací funkce. Menší množství těchto lézí s omezenějším anatomickým rozložením se také nachází v mozku většiny starých lidí, kteří nemají klinickou Alzheimerovu nemoc. Amyloidní plaky a amyloidová angiopatie také charakterizuje mozek osob s onemocněním Trisomy 21 (Downův syndrom) a dědičnou mozkovou hemoragií s

amyloidózou holandského typu (HCHWA-D). V současné době definitivní diagnóza Alzheimerovy nemoci obvykle vyžaduje pozorování výše uvedených lézí v mozkové tkáni pacientů, kteří na chorobu zemřeli a nebo, řidčeji, v malých bioptických vzorcích mozkové tkáně odebrané v průběhu invazivní neurochirurgické procedury.

Základní chemická složka amyloidních plaků a vaskulárních amyloidových depozitů (amyloidová angiopatie), charakteristických pro Alzheimerovu nemoc a další výše uvedené poruchy, je protein o molekulové hmotnosti přibližně 4,2 kilodaltonů (kD) skládající se z přibližně 39-43 aminokyselin, který je označován jako β-amyloidový peptid (βAP) nebo někdy Aβ, AβP nebo β/A4. β-amyloidový peptid byl nejprve vyčištěn a jeho částečná sekvence aminokyselin byla určena Glennerem a kol.[1] Způsob izolace a údaje o sekvenci prvních 28 aminokyselin jsou popsány v U.S. Patentu č. 4,666,829[2].

Molekulárně biologické a proteinově chemické analýzy ukázaly, že β-amyloidový peptid je malý fragment daleko většího prekurzorového proteinu (APP), který je normálně produkován buňkami v mnoha tkáních různých zvířat, v to počítaje člověka. Znalost struktury genového kódu APP prokázaly, že β-amyloidový peptid vzniká jako peptidový segment, které je odštěpen od APP proteázovým enzymem nebo enzymy. Přesný biochemický mechanismus, kterým je β-amyloidový peptidový fragment odštěpen od APP a následně uložen ve formě amyloidních plaků v mozkové tkáni a ve

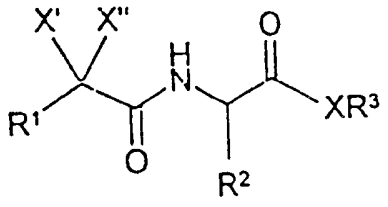
stěnách cerebrálních a meningeálních krevních cév, je v současné době neznámý.

Řada důkazů naznačuje, že cerebrální ukládání β-amyloidového peptidu hraje ústřední roli v patogenezi Alzheimerovy nemoci a může předcházet kognitivním symptomům o roky nebo desetiletí, viz například Selkoe[3]. Nejdůležitějším důkazem je objev, že DNA mutace s chybným smyslem v aminokyselině 717 izoformy APP o 770 aminokyselinách může být nalezena u postižených členů, ale ne u nezasažených členů řady rodin s geneticky určenou (familiární) formou Alzheimerovy nemoci (Goate a kol.[4]; Chartier-Harlan a kol.[5]; a Murrell a kol.[6]) a je označována jako Švédská varianta. Dvojitá mutace, která spočívá v mutaci lysinu^{595}-methioninu^{596} na asparagin^{595}-leucin^{596} (s odvoláním na izoformu 695) a byla nalezena ve švédské rodině, byla popsána v roce 1992 (Mullan a kol.[7]). Analýzy genetické vazby prokázaly, že tyto mutace, stejně tak jako jisté další mutace v genu APP, jsou specifickou molekulární příčinou Alzheimerovy nemoci u postižených členů takových rodin. Kromě toho mutace aminokyseliny 693 v izoformě APP o 770 aminokyselinách byly identifikovány jako příčina choroby, spočívající v ukládání β-amyloidového peptidu, HCHWA-D a změna alaninu na glycin v aminokyselině 692 se zdá být příčinou fenotypu, který připomíná Alzheimerovu nemoc u některých pacientů, ale HCHWA-D u jiných. Objev těchto a dalších mutací APP v geneticky způsobených případech Alzheimerovy nemoci dokazují, že změna APP a následné ukládání fragmentu β-amyloidového peptidu může způsobit Alzheimerovu nemoc.

I přes pokrok, kterého bylo dosaženo v pochopení mechanismu, který je základem Alzheimerovy nemoci a dalších nemocí spojených s β-amyloidovým peptidem přetrvává potřeba vyvinout způsoby a kompozice pro léčbu nemoci nebo nemocí. Ideálně by způsoby léčení byly založeny na látkách, které by byly schopny inhibice uvolňování β-amyloidového peptidu a/nebo jeho syntézy *in vivo*.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká objevu třídy sloučenin, které inhibují uvolňování β-amyloidového peptidu a/nebo jeho syntézu jsou proto použitelné při prevenci Alzheimerovy nemoci u pacientů s náchylností pro Alzheimerovu nemoc a/nebo při léčení pacientů s Alzheimerovu nemocí s cílem inhibovat další zhoršování jejich stavu. Třída sloučenin, které mají popsané vlastnosti je definována obecným vzorcem I, který následuje:



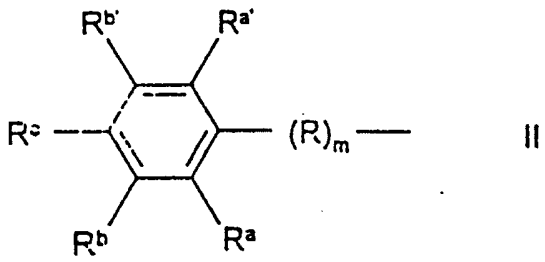
I

ve kterém

R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího

a) alkyl, alkenyl, alkcykloalkyl, fenyl-$(R)_m$-, naftyl-$(R)_m$-, kde R je alkylenová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku a m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1, cykloalkyl, cykloalkenyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl a heteroaryl, jiný než 3- a 4-pyridyl, se 3 až 10 atomy a 1 až 4 heteroatomy, zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku, síru a atom dusíku, kde heteroarylová skupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, atom halogenu, skupinu nitro, thioalkoxy a thioaryloxy s tou podmínkou, že pokud takový heteroaryl obsahuje alespoň jeden dusíkový heteroatom, pak také obsahuje alespoň jeden kyslíkový a/nebo sírový heteroatom;

(b) substituovanou fenylovou skupinu obecného vzorce II:



II

ve kterém

R je alkylen, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1,

R^a a $R^{a'}$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, skupinu hydroxy, atom fluoru a methyl;

R^b a $R^{b'}$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, alkoxy, aryl, skupinu kyano, cykloalkyl, atom halogenu, heteroaryl, heterocyklický systém, skupinu nitro, trihalomethyl, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy a $-C(O)R^4$, kde R^4 je zvolen ze souboru, zahrnujícího alkyl, aryl, alkoxy a aryloxy; a

R^c je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, aryl, skupinu kyano, atom halogenu, skupinu nitro nebo R^b a R^c jsou k sobě kondenzovány a vytvářejí methylendioxy kruh s fenylovým kruhem; a

pokud R^b a/nebo $R^{b'}$ a/nebo R^c je atom fluoru, atom chloru, atom bromu a/nebo skupina nitro, pak R^a a/nebo $R^{a'}$ mohou také představovat atom chloru; a

(c) 1- nebo 2-naftyl-$(R)_m$- substituovaný v poloze 5, 6, 7 a/nebo 8 jedním až čtyřmi substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, atom halogenu, skupinu kyano, skupinu nitro, trihalomethyl a thioalkoxy, kde R je alkylenová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1;

R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, fenyl, alkylalkoxy, alkylthioalkoxy; a

R^3 je zvolen ze souboru, zahrnujícího $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$, kde n je celé číslo, které se rovná 0, 1 nebo 2, R^5 a R^6 jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyklický systém, $-NR^7R^8$, kde R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl a $-COOR^9$, kde R^9 představuje alkyl a kde dále

R^5 a R^6 mohou být spojeny a vytvářet cykloalkylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu a heterocyklickou skupinu a pokud R^5 a R^6 nejsou spojeny, aby vytvářely arylovou nebo heteroarylovou skupinu, pak R^{10} je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku a alkyl s tou podmínkou, že pokud n je rovno nule, potom R^{10} představuje atom vodíku a pokud n je větší než nula a R^5 a R^6 jsou spojeny, aby vytvářely arylovou nebo heteroarylovou skupinu, potom R^{10} představuje vazbu uvnitř této skupiny;

X představuje atom kyslíku nebo atom síry;

X' představuje atom vodíku, skupinu hydroxy nebo atom fluoru;

X" představuje atom vodíku, skupinu hydroxy nebo atom fluoru nebo X' a X" spolu vytvářejí oxo skupinu, a

jejich farmaceuticky přijatelné soli

s dodatečnými podmínkami, že:

pokud R^1 představuje fenyl, R^2 představuje $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH_3$ nebo $-CH_2CH(CH_3)_2$;

pokud R^1 představuje fenyl, R^3 představuje $-CH_2CH(CH_3)_2$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^2 nepředstavuje $-CH(CH_3)_2$,

pokud R^1 představuje pyrid-3-yl, R^2 představuje ethyl, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$,

pokud R^1 představuje indoxazin-3-yl, 2,4-dimethylthiazol-5-yl, 4-methyl-1,2,5-thiooxadizol-3-yl nebo 3,5-di(trifluormethyl)fenyl, R^2 představuje methyl, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom

vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$, a pokud R^1 představuje $-CH_2$-fenyl, R^3 představuje $-CH_2CH_3$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^2 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$.

Je překvapivé, že substituenty v poloze 2 a/nebo 6 fenylové skupiny jsou omezeny na substituenty, uvedené výše a větší substituenty, jiné než ty, které byly konkrétně specifikovány výše, eliminují schopnost výsledné sloučeniny inhibovat uvolňování β-amyloidového peptidu a/nebo jeho syntézu.

V souladu s tím se předložený vynález v jednom ze svých způsobových předmětů týká způsobu inhibice uvolňování β-amyloidového peptidu a/nebo jeho syntézy v buňce, přičemž tento způsob zahrnuje podávání do takové buňky takového množství sloučeniny nebo směsi sloučenin obecného vzorce I uvedeného výše, která je účinná pro inhibici buněčného uvolňování a/nebo syntézy β-amyloidového peptidu.

Protože in vivo vytváření β-amyloidového peptidu souvisí s patogenezí Alzheimerovy nemoci[8,9], sloučeniny obecného vzorce I mohu také být použity spolu s farmaceutickými kompozicemi pro profylaktickou a/nebo terapeutickou prevenci a/nebo léčení Alzheimerovy nemoci. Proto se v dalším ze svých předmětů předložený vynález týká profylaktického způsobu prevence vzniku Alzheimerovy nemoci u pacienta s rizikem vzniku Alzheimerovy nemoci, přičemž uvedený způsob zahrnuje podávání uvedenému pacientovi farmaceutické kompozice, zahrnující farmaceuticky inertní

nosič a účinné množství sloučeniny nebo směsi sloučenin obecného vzorce 1 uvedeného výše.

Ve svém dalším předmětu se předložený vynález týká terapeutického způsobu léčení pacienta trpícího Alzheimerovou nemocí pro inhibici dalšího zhoršování stavu uvedeného pacienta, přičemž uvedený způsob zahrnuje podávání uvedenému pacientovi farmaceutické kompozice, obsahující farmaceuticky inertní nosič a účinné množství sloučeniny nebo směsi sloučenin obecného vzorce I uvedeného výše.

V obecném vzorci I uvedeném výše, výhodné R^1 nesubstituované arylové skupiny zahrnují například fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl a podobně.

Výhodné R^1 substituované arylové skupiny zahrnují například monosubstituované fenyly, které mají jednoduchou substituci v poloze 2, 3 nebo 4 , kde každý z jednotlivých substituentů je ?governed odpovídající skupinou $R^a/R^{a'}$, $R^b/R^{b'}$ a R^c; disubstituované fenyly, které zahrnují fenyly, které mají substituenty v polohách 2,3, v polohách 2,4, v polohách 2,5, v polohách 2,6, v polohách 3,4, v polohách 3,5 nebo v polohách 3,6, kde každý ze substituentů je ?governed odpovídajícími skupinami R^a, $R^{a'}$, R^b, $R^{b'}$ a R^c; a trisubstituované fenyly, které zahrnují fenyly, které mají tři substituenty v polohách 2,3,4, v polohách 2,3,5, v polohách 2,3,6, v polohách 3,4,5 a v polohách 3,4,6 , kde každý ze substituentů je ?governed odpovídajícími skupinami R^a, $R^{a'}$, R^b, R^b a R^c. Výhodně substituované fenylové skupiny

nezahrnují více než 3 substituenty.

Příklady substituovaných fenylů zahrnují například 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-nitrofenyl, 4-methylfenyl, 3-methoxyfenyl, 3-nitrofenyl, 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3-bromfenyl, 3-thiomethoxyfenyl, 3-methylfenyl, 3-trifluormethylfenyl,2-hydroxyfenyl, 2-methylfenyl, 2-fluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-methylen-dioxyfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 2,4-dichlorfenyl a 2,5-difluorfenyl.

Výhodné R^1 skupiny představované skupinou fenyl-R- zahrnují, uvedeno jako příklad, benzyl, 3-fenylethyl, 4-fenyl-n-propyl a podobně.

Výhodné R^1 alkylové, alkcykloalkylové, cykloalkylové a cykloalkenylové skupiny zahrnují, uvedeno jako příklad, sek.-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cyklohex-1-enyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-cyklopentyl, $-CH_2CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2CH_2$-cyklopentyl a podobně.

Výhodné R^1 heteroaryly a substituované heteroaryly zahrnují, uvedeno jako příklad, pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, thien-2-yl, thien-3-yl, benzothiazol-4-yl, 2-fenylbenzoxazol-5-yl, furan-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiofen-3-yl, 2-chlorthien-5-yl, 3-methylisoxazol-5-yl, 2-(fenylthio)thien-5-yl, 6-methoxythiofen-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-thiooxadiazol-5-yl, 2-fenyloxazol-4-yl a

podobně.

Výhodně je R^2 zvolen ze souboru, zahrnujícího alkyl, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, fenyl, skupinu alkylalkoxy, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku a skupinu alkylthioalkoxy, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku. Obzvláště výhodné substituenty R^2 zahrnují, uvedeno jako příklad, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, $-CH_2CH_2SCH_3$, cyklohexyl a fenyl.

Pokud X představuje atom kyslíku, výhodné substituenty R^3 zahrnují například methyl, ethyl, iso-propyl, n-propyl, n-butyl, iso-butyl, cyklopentyl, allyl, iso-but-2-enyl, 3-methylpentyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-(3-tetrahydrofuranyl), $-CH_2$-thien-2-yl, $-CH_2$(1-methyl)cyklopropyl, $-CH_2$-thien-3-yl, $-CH_2C(O)O$-t-butyl, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, -2-methylcyklopentyl, -cyklohex-2-enyl, $-CH[CH(CH_3)_2]COOCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$, $-CH_2CH=C(CH_3)_2$ a podobně.

Pokud X představuje atom síry, výhodné substituenty R^3 zahrnují například iso-but-2-enyl a iso-butyl.

Předložený vynález se také týká nových farmaceutických kompozic, obsahujících farmaceuticky inertní nosič a sloučeninu obecného vzorce I uvedeného výše.

Obzvláště výhodné sloučeniny pro použití ve způsobech a kompozicích podle předloženého vynálezu zahrnují, uvedeno jako příklad, následující sloučeniny, kde stereochemie

skupiny R^2 (pokud to přichází v úvahu) je výhodně odvozena od L-aminokyseliny:

N-(fenylacetyl)alanin, iso-butylester

N-(3-fenylpropionyl)alanin, iso-butylester

N-(3-methylpentanoyl)alanin, iso-butylester

N-[(4-chlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester

N-[(3,4-dichlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester

N-[(3-pyridyl)acetyl]alanin, iso-butylester

N-[(1-naftyl)acetyl]alanin, iso-butylester

N-[(2-naftyl)acetyl]alanin, iso-butylester

N-(4-fenylbutanoyl)alanin, iso-butylester

N-(5-fenylpentanoyl)alanin, iso-butylester

N-[(4-pyridyl)acetyl]alanin, iso-butylester

2-[(3,4-dichlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(3-methoxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(4-nitrofenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(3,4-methylendioxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(thien-3-yl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(4-chlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(3-nitrofenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(2-hydroxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(2-naftyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(2,4-dichlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(4-bromfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

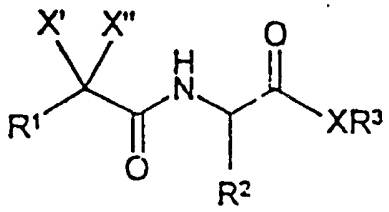
2-[(3-chlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(3-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(benzothiazol-4-yl)acetamido]máselná kyselina,
iso-butylester
2-[(2-methylfenyl)acetamido]máselná kyselina,
iso-butylester
2-[(2-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-bromfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-trifluormethylfenyl)acetamido]máselná kyselina,
iso-butylester
2-[(2-thienyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-(fenylacetamido)máselná kyselina, iso-butylester
N-(fenylacetyl)valin, 2-methylbutylester
N-(fenylacetyl)methionin, iso-butylester
N-(fenylacetyl)leucin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-methylbut-2-enylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, cyklopropylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-thienylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin,
(1-methylcyklopropyl)methylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-thienylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-methylcyklopentylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-methylprop-2-enylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, cyklohex-2-enylester
N-[(2-fenylbenzoxazol-5-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-methylthiofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-4-[(2-furyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(benzofuran-2-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(benzothiofen-3-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-chlor-5-thienyl)acetyl]alanin, iso-butylester

N-[(3-methyl-isoxazol-5-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-fenylthiothienyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(6-methoxybenzothiofen-2-yl)acetyl]alanin,
iso-butylester
N-[(3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)acetyl]alanin,
iso-butylester
N-[(2-fenyloxazol-4-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-methylfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2,5-difluorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3,5-diflurofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-thienyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(4-methylfenyl)acetyl] alanin, iso-butylester
N-(fenylacetyl)alanin, (1-methoxykarbonyl)iso-butylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3,5-difluorfenyl)acetyl]alanin, ethylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]methionin, ethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin,
2-(N,N-dimethylamino)ethylester
2-[(3,5-dichlorfenyl)acetamido]hexanová kyselina,
methylester
N-[(3,5-dichlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-(cyklohexylacetyl)alanin, iso-butylester
N-(cyklopentylacetyl)alanin, iso-butylester
N-[(cyklohex-1-enyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-methylbut-2-enylthioester
N-[(2-fenyl)-2-fluoracetyl]alanin, ethylester
N-(3,5-difluorfenylacetyl)fenylglycin, methylester
N-(3,5-difluorfenylacetyl)fenylglycin, iso-butylester
N-(cyklopentylacetyl)fenylglycin, methylester

N-(cyklopentylacetyl)alanin, methylester
N-(cyklopropylacetyl)fenylglycin, methylester
N-(cyklopropylacetyl)alanin, methylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]methionin, iso-butylester

Kromě toho se předložený vynález dále týká sloučenin obecného vzorce III:



III

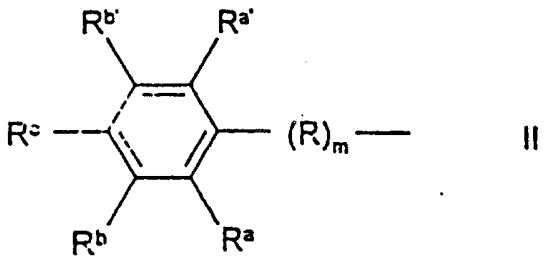
ve kterém

R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího

a) alkyl, alkenyl, alkcykloalkyl, fenyl-$(R)_m$,-, naftyl-$(R)_m$-, kde R je alkylenová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku a m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1, cykloalkyl, cykloalkenyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl a heteroaryl, jiný než 3- a 4-pyridyl, se 3 až 10 atomy a 1 až 4 heteroatomy, zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku, síru a atom dusíku, kde heteroarylová skupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, atom halogenu, skupinu nitro, thioalkoxy a thioaryloxy s tou podmínkou, že pokud takový heteroaryl obsahuje alespoň jeden

dusíkový heteroatom, pak také obsahuje alespoň jeden kyslíkový a/nebo sírový heteroatom;

(b) substituovanou fenylovou skupinu obecného vzorce II:



II

ve kterém

R je alkylen, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1,

R^a a $R^{a'}$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, skupinu hydroxy, atom fluoru a methyl;

R^b a $R^{b'}$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, alkoxy, aryl, skupinu kyano, cykloalkyl, atom halogenu, heteroaryl, heterocyklický systém, skupinu nitro, trihalomethyl, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy a $-C(O)R^4$, kde R^4 je zvolen ze souboru, zahrnujícího alkyl, aryl, alkoxy a aryloxy; a

R^c je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, aryl, skupinu kyano, atom halogenu, skupinu nitro nebo R^b a R^c jsou k sobě kondenzovány a vytvářejí methylendioxy kruh s fenylovým kruhem; a

pokud R^b a/nebo $R^{b'}$ a/nebo R^c je atom fluoru, atom chloru, atom bromu a/nebo skupina nitro, pak R^a a/nebo $R^{a'}$ mohou také představovat atom chloru; a

(c) 1- nebo 2-naftyl-$(R)_m$-, kde R je alkylenová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1, substituovaný v poloze 5, 6, 7 a/nebo 8 jedním až čtyřmi substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, atom halogenu, skupinu kyano, skupinu nitro, trihalomethyl a thioalkoxy;

R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, fenyl, alkylalkoxy, alkylthioalkoxy; a

R^3 je zvolen ze souboru, zahrnujícího $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$, kde n je celé číslo, které se rovná 0, 1 nebo 2, R^5 a R^6 jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyklický systém, $-NR^7R^8$, kde R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl a $-COOR^9$, kde R^9 představuje alkyl a kde dále R^5 a R^6 mohou být spojeny a vytvářet cykloalkylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu a heterocyklickou skupinu a pokud R^5 a R^6 nejsou spojeny, aby vytvářely arylovou nebo heteroarylovou skupinu, pak R^{10} je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku a alkyl s tou podmínkou, že pokud n je rovno nule, potom R^{10} představuje atom vodíku a pokud n je větší než nula a R^5 a R^6 jsou spojeny, aby vytvářely arylovou nebo heteroarylovou skupinu, potom R^{10} představuje vazbu uvnitř této skupiny;

X představuje atom kyslíku nebo atom síry;

X' představuje atom vodíku, skupinu hydroxy nebo atom

fluoru;

X" představuje atom vodíku, skupinu hydroxy nebo atom fluoru nebo X' a X" spolu vytvářejí oxo skupinu, a

jejich farmaceuticky přijatelné soli

s dodatečnými podmínkami, že:

pokud R^1 představuje fenyl, R^2 představuje $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH_3$ nebo $-CH_2CH(CH_3)_2$;

pokud R^1 představuje fenyl, R^3 představuje $-CH_2CH(CH_3)_2$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^2 nepředstavuje $-CH(CH_3)_2$,

pokud R^1 představuje pyrid-3-yl, R^2 představuje ethyl, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$,

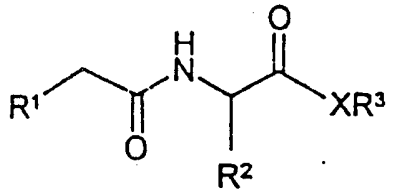
pokud R^1 představuje indoxazin-3-yl, 2,4-dimethylthiazol-5-yl, 4-methyl-1,2,5-thiooxadizol-3-yl nebo 3,5-di(trifluormethyl)fenyl, R^2 představuje methyl, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$, a

pokud R^1 představuje $-CH_2$-fenyl, R^3 představuje $-CH_2CH_3$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^2 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$,

a navíc s další podmínkou, že je vyloučena následující známá sloučenina:

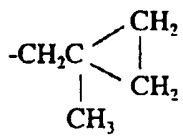
ethylester N-(fenylacetyl)methioninu.

Výhodné sloučeniny obecného vzorce III uvedeného výše zahrnují sloučeniny popsané v obecném vzorci IV, který následuje:



IV

R^1	R^2	R^3	X
-ϕ	-CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
-CH_2-ϕ	-CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
-$CH(CH_3)CH_2CH_3$	-CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
4-Cl-ϕ-	-CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
3,4-Cl-ϕ-	-CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
pyrid-3-yl	-CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
1-naftyl	-CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
2-naftyl	-CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
-$(CH_2)_2$-ϕ	-CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
-$(CH_2)_3$-ϕ	-CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
pyrid-4-yl	-CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
3,4-di-Cl-ϕ-	-CH_2CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-CH_3O-ϕ-	-CH_2CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
4-NO_2-ϕ-	-CH_2CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O
3,4-methylene-dioxyfenyl-	-CH_2CH_3	-$CH_2CH(CH_3)_2$	O

R^1	R^2	R^3	X
thien-3-yl	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
4-Cl-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-NO_2-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
2-HO-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
2-naftyl	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
2,4-di-Cl-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
4-Br-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-Cl-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-F-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
benzothiazol-4-yl	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
2-CH_3-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
2-F-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
4-F-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-Br-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-CF_3-ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
thien-2-yl	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
ϕ-	$-CH_2CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
ϕ-	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$	O
ϕ-	$-CH_2CH_2SCH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
ϕ-	$-CH_2CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-Cl-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2CH=C(CH_3)_2$	O
3-Cl-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2$-cyklopropyl	O
3-Cl-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2$-2-thienyl	O
3-Cl-ϕ-	$-CH_3$		O
3-Cl-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2$-3-thienyl	O

R^1	R^2	R^3	X
3-Cl-ϕ-	$-CH_3$	-(2-CH_3-cyklopentyl)	O
3-Cl-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2C(CH_3)=CH_2$	O
3-Cl-ϕ-	$-CH_3$	-cyklohex-2-enyl	O
2-fenyl-benzoxazol-5-yl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-CH_3S-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
furan-2-yl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
benzofuran-2-yl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
benzothien-3-yl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
2-chloro-thien-5-yl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-methyl-isoxazol-5-yl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
2-ϕ-S-thien-5-yl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
6-CH_3O-benzothiofen-2-yl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
2-ϕ-oxazol-4-yl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-CH_3-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
2,5-di-F-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3,5-di-F-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
thien-3-yl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
4-CH_3-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
ϕ-	$-CH_3$	$-CHCOOCH_3$ | $CH(CH_3)_2$	O
3-NO_2-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O

21.10.99

R^1	R^2	R^3	X
3,5-di-F-ϕ	$-CH_3$	$-CH_2CH_3$	O
3-NO_2-ϕ-	$-CH_2CH_2SCH_3$	$-CH_2CH_3$	O
3-Cl-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-Cl-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2CH_2N(CH_3)_2$	O
3,5-di-Cl-ϕ-	$-CH_2CH_2CH_2CH_3$	$-CH_3$	O
3,5-di-Cl-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
cyklohexyl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
cyklopentyl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
cyklohex-1-enyl	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
3-Cl-ϕ-	$-CH_3$	$-CH_2CH=C(CH_3)_2$	S
3,5-di-F-ϕ-	-ϕ	$-CH_3$	O
3,5-diF-ϕ	-ϕ	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O
cyklopentyl	-ϕ	$-CH_3$	O
cyklopentyl	$-CH_3$	$-CH_3$	O
cyklopropyl	-ϕ	$-CH_3$	O
cyklopropyl	$-CH_3$	$-CH_3$	O
3-NO_2-ϕ	$-CH_2CH_2SCH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$	O

Další výhodné sloučeniny obecného vzorce I uvedeného výše zahrnují sloučeninu, ve které R^1 představuje fenyl, R^2 představuje atom fluoru a R^3 představuje methyl.

Detailní popis vynálezu

Jak bylo uvedeno výše, předložený vynález se týká sloučenin, které inhibují uvolňování β-amyloidového peptidu

a/nebo jeho syntézu a v souladu s tím je možno je použít při léčení Alzheimerovy nemoci. Předtím, něž bude předložený vynález dále detailně popsán, budou nejprve definovány následující výrazy.

Definice

Výraz "β-amyloidový peptid" se vztahuje k peptidu o 39-43 aminokyselinách, který má molekulovou hmotnost přibližně 4,2 kD, přičemž tento peptid je v zásadě homologický té formě proteinu, kterou popsal Glenner a kol.[1], v to počítaje mutace a post-translační modifikace normálního β-amyloidovového peptidu. Ať se nachází v jakékoli podobě, β-amyloidový peptid je fragment většího transmembránového glykoproteinu o přibližně 39-43 aminokyselinách, který je označován jako β-amyloidový prekursorový protein (APP). Jeho sekvence 43-aminokyselin je následující:

1
Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr
11
Glu Val His His Gln Lys Leu Val Phe Phe
21
Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys Gly Ala
31
Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val
41
Ile Ala Thr (SEQ ID NO: 1)

nebo sekvence, která je této sekvenci v zásadě homologická.

"Alkyl" se vztahuje k monovalentním alkylovým skupinám, které výhodně obsahují od 1 do 10 atomů uhlíku a výhodněji 1 až 6 atomů uhlíku. Jako příklady tohoto výrazu je možno uvést skupiny jako jsou methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, terc.-butyl, n-hexyl a podobně.

"Alkylen" se vztahuje k divalentním alkylenovým skupinám, které výhodně obsahují od 1 do 8 atomů uhlíku a výhodněji 1 až 6 atomů uhlíku. Jako příklady tohoto výrazu je možno uvést skupiny jako jsou methylen ($-CH_2-$), ethylen ($-CH_2CH_2-$), isomery propylenu (například $-CH_2CH_2CH_2-$ a $-CH(CH_3)CH_2-$) a podobně.

"Alkoxy" se vztahuje ke skupině "alkyl-O-", kde alkyl má stejný význam, jaký byl definován výše. Výhodné alkoxy skupiny zahrnují, uvedeno jako příklad, skupiny methoxy, ethoxy, n-propoxy, iso-propoxy, n-butoxy, terc.-butoxy, sek.-butoxy, n-pentoxy, n-hexoxy, 1,2-dimethylbutoxy a podobně.

"Alkylalkoxy" se vztahuje ke skupině "-alkylen-O-alkyl", kde alkylen a alkyl mají význam, který byl definován výše. Takové skupiny zahrnují, uvedeno jako příklad, methylenmethoxy ($-CH_2OCH_3$), ethylenmethoxy ($-CH_2CH_2OCH_3$), n-propylen-iso-propoxy ($-CH_2CH_2CH_2OCH(CH_3)_2$), methylen-terc.-butoxy ($-CH_2-O-C(CH_3)_3$) a podobně.

"Alkylthioalkoxy" se vztahuje ke skupině "-alkylen-S-alkyl", ve které alkylen a alkyl mají význam, který byl

definován výše. Takové skupiny zahrnují, uvedeno jako příklad, methylenthiomethoxy ($-CH_2SCH_3$), ethylenthiomethoxy ($-CH_2CH_2SCH_3$), n-propylen-iso-thiopropoxy ($-CH_2CH_2CH_2SCH(CH_3)_2$), methylen-terc.-thiobutoxy ($-CH_2SC(CH_3)_3$) a podobně.

"Alkenyl" se vztahuje k alkenylovým skupinám, které výhodně obsahují od 2 do 10 atomů uhlíku a výhodněji 2 až 6 atomy uhlíku a mají výhodně 1 a výhodněji 1-2 míst alkenylového nenasycení. Výhodné alkenylové skupiny zahrnují ethenyl ($-CH=CH_2$), n-propenyl ($-CH_2CH=CH_2$), iso-propenyl ($-C(CH_3)=CH_2$) a podobně.

"Alkinyl" se vztahuje k alkinylovým skupinám, které výhodně obsahují od 2 do 10 atomů uhlíku a výhodněji 2 až 6 atomů uhlíku a mají alespoň 1 a výhodně 1-2 místa alkinylového nenasycení. Výhodné alkinylové skupiny zahrnují ethinyl ($-C\equiv CH$), propargyl ($-CH_2C\equiv CH$) a podobně.

"Acyl" se vztahuje ke skupinám alkyl-C(O)-, aryl-C(O)- a heteroaryl-C(O)-, kde alkyl, aryl a heteroaryl mají význam, který byl definován výše.

"Acylamino" se vztahuje ke skupině -C(O)NRR, kde každý R je nezávisle atom vodíku nebo alkyl.

"Alkcykloalkyl" se vztahuje ke skupině -alkylen-cykloalkyl, kde alkylen a cykloalkyl mají význam, který byl definován výše.

"Aminoacyl" se vztahuje ke skupině -NRC(O)R, kde každý R je nezávisle atom vodíku nebo alkyl.

"Acyloxy" se vztahuje ke skupinám alkyl-C(O)O-, aryl-C(O)O-. heteroaryl- C(O)O- a heterocykl-C(O)O-, kde alkyl, aryl, heteroaryl a heterocyklický systém mají význam, který byl definován výše.

"Aryl" se vztahuje k nenasycené aromatické karbocyklické skupině, obsahující od 6 do 14 atomů uhlíku, která má jednoduchý kruh (například fenyl) nebo více kondenzovaných kruhů (například naftyl nebo anthryl). Výhodné aryly zahrnují fenyl, naftyl a podobně.

Pokud není jinak omezeno definicí arylového substituentu, takové arylové skupiny mohou být popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího hydroxy, acyl, acyloxy, alkyl, alkoxy, alkenyl, alkinyl, amino, aminoacyl, aryl, aryloxy, karboxyl, karboxylalkyl, acylamino, skupinu kyano, atom halogenu, skupinu nitro, heteroaryl, trihalomethyl, thioalkoxy a podobně. Výhodné substituenty zahrnují alkyl, alkoxy, atom halogenu, skupinu kyano, skupinu nitro, trihalomethyl a thioalkoxy.

"Aryloxy" se vztahuje ke skupině aryl-O-, ve které arylová skupina je jako bylo definováno výše, v to počítaje popřípadě substituované arylové skupiny jako bylo také definováno výše.

"Karboxylalkyl" se vztahuje ke skupině -C(O)O-alkyl, kde

alkyl má stejný význam, jaký byl definován výše.

"Cykloalkyl" se vztahuje k cyklickým alkylovým skupinám, obsahujícím od 3 do 10 atomů uhlíku, které mají jednoduchý cyklický kruh nebo více kondenzovaných kruhů, které mohou být popřípadě substituovány od 1 do 3 alkylovými skupinami. Takové cykloalkylové skupiny zahrnují, uvedeno jako příklad, jednoduché kruhové struktury jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklooktyl, 1-methylcyklopropyl, 2-methylcyklopentyl, 2- methylcyklooktyl a podobně nebo vícenásobné kruhové struktury jako je adamantanyl a podobně.

"Cykloalkenyl" se vztahuje k cyklickým alkenylovým skupinám, obsahujícím od 4 do 8 atomů uhlíku, které mají jednoduchý cyklický kruh a alespoň jedno místo vnitřního nenasycení, které mohou být popřípadě substituovány od 1 do 3 alkylovými skupinami. Příklady vhodných cykloalkenylových skupin zahrnují například cyklobut-2-enyl, cyklopent-3-enyl, cyklookt-3-enyl a podobně.

"Halo" nebo "halogen" se vztahuje k atomu fluoru, atomu chloru, atomu bromu a atomu jodu a výhodně buď k atomu fluoru nebo k atomu chloru.

"Heteroaryl" se vztahuje k monovalentní aromatické skupině obsahující 2 až 8 atomů uhlíku a 1 až 4 heteroatomy, zvolené ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku, atom dusíku a atom síry, uvnitř kruhu.

Pokud není jinak omezeno definicí heteroarylového substituentu, takové heteroarylové skupiny mohou být popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, atom halogenu, skupinu nitro, heteroaryl, thioalkoxy, thioaryloxy. Takové heteroarylové skupiny mohou mít jednoduchý kruh (například pyridyl nebo furyl) nebo více kondenzovaných kruhů (například indolizinyl nebo benzothienyl). Výhodné heteroaryly zahrnují pyridyl a furyl.

"Heterocykl" nebo "heterocyklický systém" se vztahuje k monovalentní (to jest jedno místo připojení) nasycené nebo nenasycené skupině, která má jednoduchý kruh nebo více kondenzovaných kruhů, od 1 do 8 atomů uhlíku a od 1 do 4 heteroatomů, zvolených ze souboru, zahrnujícího atom dusíku, atom síry nebo atom kyslíku, uvnitř kruhu.

Pokud není jinak omezeno definicí heterocyklického substituentu, takové heterocyklické skupiny mohou být popřípadě substituovány 1 až 3 substituenty zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, atom halogenu, skupinu nitro. heteroaryl, thioalkoxy, thioaryloxy a podobně. Takové heterocyklické skupiny mohou mít jednoduchý kruh (například piperidinyl nebo tetrahydrofuryl) nebo více kondenzovaných kruhů (například indolinyl, dihydrobenzofuran nebo chinuklidinyl). Výhodné heterocykly zahrnují piperidinyl, pyrrolidinyl a tetrahydrofuryl.

Příklady heterocyklů a heteroarylů zahrnují, aniž by tím byly omezeny, furan, thiofen, thiazol, oxazol, benzothiazol, benzofuran, benzothiofen, pyrrol, imidazol, pyrazol, pyridin, pyrazin, pyrimidin, pyridazin, indolizin, isoindol, indol, indazol, purin, chinolizin, isochinolin, chinolin, ftalalin, naftylpyridin, chinoxalin, chinazolin, cinnolin, pteridin, karbazol, karbolin, fenanthridin, akridin, fenanthrolin, isothiazol, fenazin, isoxazol, fenoxazin, fenothiazin, imidazolidin, imidazolin, piperidin, piperazin, pyrrolidin, indolin a podobně.

"Thiol" se vztahuje ke skupině -SH.

"Thioalkoxy" se vztahuje ke skupinám -S-alkyl, kde alkyl má stejný význam, jaký byl definován výše.

"Thioaryloxy" se vztahuje ke skupině aryl-S-, kde arylová skupina je jako bylo definováno výše, v to počítaje popřípadě substituované arylové skupiny, jak byly také definováno výše.

"Thioheteroaryloxy" se vztahuje ke skupině heteroaryl-S-, kde heteroarylová skupina je jako bylo definováno výše, v to počítaje popřípadě substituované arylové skupiny jak byly také definovány výše.

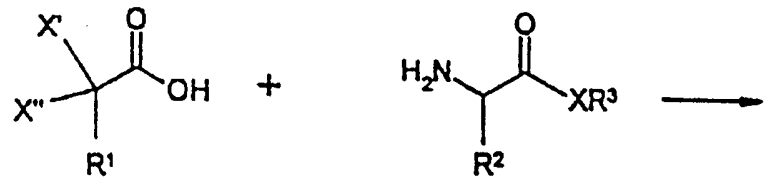
Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl" se vztahuje k farmaceuticky přijatelné soli sloučeniny obecného vzorce I, která je odvozena od řady organických a anorganických iontů dobře známých ze stavu techniky a zahrnujících, uvedeno

pouze jako příklad, ionty sodíku, draslíku, vápníku, hořčíku, amonium, tetraalkylamonium a podobně; a pokud molekula obsahuje bázickou funkční skupinu, pak také soli organických nebo anorganických kyselin, jako je hydrochlorid, hydrobromid, tartarát, mesylát, octan, maleát, oxalát a podobně.

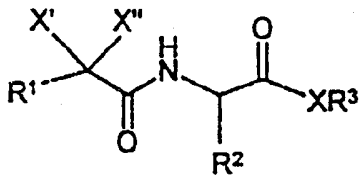
Příprava sloučenin

Sloučeniny obecného vzorce I uvedeného výše je možné snadno připravit několika divergentními syntetickými cestami, přičemž konkretní cesta je zvolena vzhledem k obtížnosti přípravy sloučeniny, komerční dostupnosti výchozích materiálů. a podobně.

První způsob syntézy zahrnuje konvenční kopulaci derivátu octové kyseliny s primárním aminem esterifikované aminokyseliny, jak je znázorněno v reakci (1):



1 2 (I)



3

ve které R^1, R^2, R^3, X, X' a X" mají stejný význam, jako bylo definováno výše.

Reakce (1) zahrnuje pouze kopulaci vhodného derivátu octové kyseliny 1 s primárním aminem esteru 2 aminokyseliny za podmínek, které vedou k vytvoření N-acetylového derivátu 3. Tato reakce se běžně provádí v syntéze peptidů a způsoby syntézy, které jsou v ní používané mohou být také použity pro přípravu N-acetylových esterů 3 aminokyselin podle předloženého vynálezu. Například lze použít dobře známé kopulační reagenty jako jsou karbodiimidy nebo BOP (benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfonium hexafluorfosfát) se současným použitím dobře známých aditiv, jako je N-hydroxysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol a podobně mohou být použity pro usnadnění kopulace. Reakce

se běžně provádí v inertním aprotickém ředidle jako je dimethylformamid, dichlormethan, chloroform, acetonitril, tetrahydrofuran a podobně. Alternativně mohou být použity v reakci (1) halogenovodíkové sloučeniny 1 a, pokud jsou použity, jsou typicky použity v přítomnosti vhodné báze pro vychytávání kyseliny, vytvořené v průběhu reakce. Vhodné báze zahrnují, uvedeno jako příklad, triethylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin a podobně.

Reakce (1) je výhodně prováděn při teplotě od přibližně 0 °C do přibližně 60 °C až do ukončení reakce, což obvykle nastává po uplynutí od 1 do přibližně 24 hodin. Po ukončení reakce se N-acetylester 3 aminokyseliny izoluje obvyklými způsoby, v to počítaje precipitace, chromatografie, filtrace a podobně.

V reakci (1) je každý z reagentů (derivát 1 octové kyseliny a ester 2 aminokyseliny) dobře známý ze stavu techniky a mnoho z nich je komerčně dostupných.

Alternativně syntéza popsaná výše v reakci (1) může být prováděna na aminokyselině (XR^3 = OH) a po vytvoření N-acetylu, jak bylo popsáno výše, se potom karboxylová kyselina esterifikuje buď alkoholem (HOR^3) nebo thioalkoholem (HSR^3) za obvyklých podmínek N-acetyl ester 3 aminokyseliny, který představuje sloučeninu obecného vzorce I. Například esterifikační procedury pro získání R^3 skupin, obsahujících esterové skupiny, mohou být dosaženy použitím způsobu, který popsali Losse. a kol.[10]

V ještě dalším provedení předloženého vynálezu, mohou být použity konvenční transesterifikační techniky pro přípravu řady různých esterových skupin na N-acetylesterech 3 aminokyselin. Za stavu techniky je známa řada způsobů k provádění transesterifikace a každá taková technika pouze nahrazuje $-OR^3$ skupinu na esteru N-acetylesteru 3 aminokyseliny různou $-OR^3/-SR^3$ skupinou, odvozenou od odpovídajícího alkoholu (to jest HOR^3) nebo thioalkoholu (to jest HSR^3) a v některých případech je použit katalyzátor jako je iso-propoxid titaničitý pro usnadnění dokončení reakce. V jednom způsobu se alkohol HOR^3 nebo thioalkohol HSR^3 nejprve zpracovává hydridem sodným ve vhodném ředidle jako je toluen pro vytvoření odpovídajícího sodného alkoxidu nebo thioalkoxidu, který je potom použit pro provedení transesterifikace N-acetylesteru 3 aminokyseliny. Účinnost tohoto způsobu jej činí obzvláště účinným při použití vysokovroucích a/nebo drahých alkoholů.

V jiném způsobu transesterifikace se N-acetylester 3 aminokyseliny, který má být transesterifikován, umístí do velkého přebytku alkoholu nebo thioalkoholu, kterým se provádí transesterifikace. Potom se přidá katalytické množství hydridu sodného a reakce postupuje za obvyklých podmínek rychle a tím se získá požadovaný transesterifikovaný produkt. Protože tento protokol vyžaduje použití velkého přebytku alkoholu nebo thioalkoholu, tato procedura je obzvláště vhodná, pokud alkohol je laciný.

Transesterifikace poskytuje jednoduchý způsob vytváření

21.10.99

široké škály substituentů R^3 na sloučeninách obecného vzorce I uvedeného výše. Ve všech případech alkoholy a thioalkoholy, použité pro provádění transesterifikace jsou dobře známé ze stavu techniky, přičemž významné množství jich je komerčně dostupných.

Další způsoby přípravy esterů podle předloženého vynálezu zahrnují, uvedeno jako příklad, nejprve hydrolýzu esteru na volnou kyselinu, následovanou O-alkylací halo-R^3 skupinou v přítomnosti báze jako je uhličitan draselný.

Sloučeniny popsané výše mohou být také připraveny použitím karbodiimidových peptidových kopulačních reagentů na polymerním nosiči. Byl například popsán EDC ve formě na polymerním nosiči (Tetrahedron Letters, 34(48), 7685 (1993))[15]. Kromě toho byl objeven nový karbodiimidový kopulační reagent, PEPC a jeho odpovídající polymerově nesené formy, které jsou velmi užitečné pro přípravu sloučenin podle předloženého vynálezu.

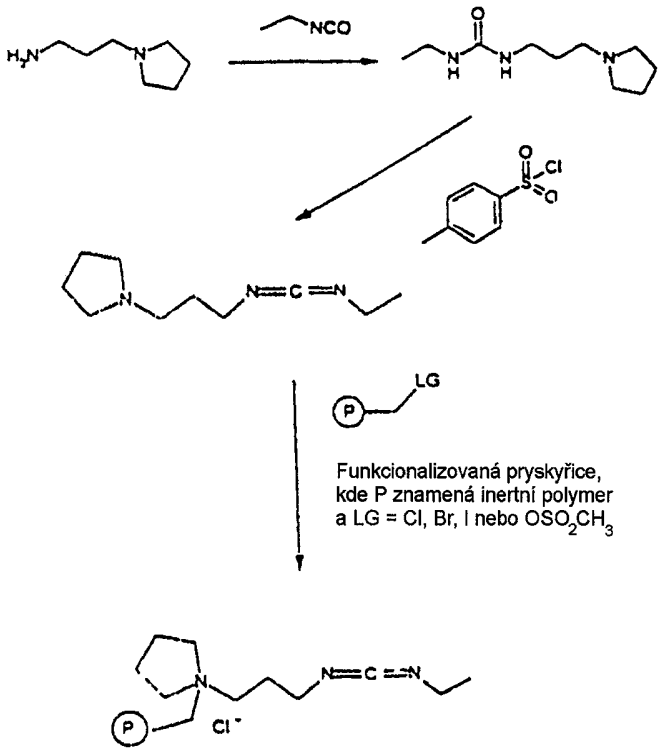
Polymery, vhodné pro použití při přípravě kopulačního reagentu na polymerním nosiči, jsou buď komerčně dostupné nebo mohou být připraveny připraven způsoby dobře známými odborníkovi v oboru polymerů. Vhodný polymer musí mít připravené postranní řetězce nesoucí skupiny, které reagují s koncovým aminem karbodiimidu. Takové reaktivní skupiny zahrnují atom chloru, atom bromu, atom jodu a methansulfonyl. Výhodně je reaktivní skupinou chlormethylová skupina. Kromě toho kostra polymeru musí být inertní ke karbodiimidu a za reakčních podmínkek, za

kterých budou konečný polymerově vázané kopulační reagenty používány.

Jisté hydroxymethylované pryskyřice mohou být přeměněny na chlormethylované pryskyřice, použitelné pro přípravu kopulačního reagentu na polymerním nosiči. Příklady takových hydroxylovaných pryskyřice zahrnují 4-hydroxymethyl-fenylacetamidomethylovou pryskyřici (pryskyřice Pam) a 4-benzyloxybenzylalkoholovou pryskyřici (pryskyřice Wang), dodávané společností Advanced Chemtech of Louisville, Kentucky, USA (viz Advanced Chemtech 1993-1994 katalog, strana 115). Hydroxymethylové skupiny těchto pryskyřice mohou být přeměněny na požadované chlormethylové skupiny libovolným z řady způsobů, dobře známých odborníkovi v oboru.

Výhodné pryskyřice jsou chlormethylované styren/divinylbenzenové pryskyřice, v důsledku jejich snadné komerční dostupnosti. Jak již jejich název naznačuje, pryskyřice jsou již chlormethylované a nevyžadují žádné chemické modifikace před použitím. Tyto pryskyřice jsou obchodně známy jako Merrifieldovy pryskyřice a jsou dodávané společností Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin, USA (viz Aldrich 1994-1995 katalog, strana 899). Způsoby přípravy PEPC a jeho polymerově nesených forem jsou naznačeny v následujícím schématu.

21.10.99



Takové způsoby jsou popsány úplnějším způsobem v U.S. předběžné patentové přihlášce 60/019,790, podaná 14. června 1996, která je zde zahrnuta ve své celistvosti jako reference. Stručně řečeno se PEPC připraví nejprve reakcí ethylisokyanatanu s 1-(3-aminopropyl)pyrrolidinem. Výsledná močovina se zpracovává 4-toluensulfonylchloridem a tím se získá PEPC. Polymerově nesená forma se připraví reakcí PEPC se vhodnou pryskyřicí za standardních podmínek a tím se získá požadovaný reagent.

Kopulační reakce karboxylové kyseliny, používající těchto reagentů, jsou prováděny při teplotě od zhruba teploty okolí do přibližně 45 °C, po dobu od přibližně 3 do 120 hodin. Typicky může být produkt isolován promýváním reakční

směsi, která má být připravena, $CHCl_3$ a koncentrací zbývající organické fáze za sníženého tlaku. Jak bylo diskutováno výše, izolace produktu z reakční směsi, pokud byl použit polymerně vázaný reagent, je velmi zjednodušeno, neboť vyžaduje pouze filtraci reakční směsi a potom koncentraci filtrátu za sníženého tlaku.

Další způsoby přípravy esterů jsou podány v příkladech uvedených níže.

V těchto způsobech syntézy mohou výchozí materiály obsahovat chirální centrum (například alanin) a pokud je použit racemický výchozí materiál, výsledný produkt je směs R,S enantiomerů. Alternativně může být použit chirální isomer výchozího materiálu a jestliže použitý reakční protokol neracemizuje tento výchozí materiál, je získán chirální produkt. Takové reakční protokoly mohou zahrnovat inverzi chirálního centra v průběhu syntézy.

V souladu s tím, pokud není uvedeno jinak, produkty podle předloženého vynálezu jsou směsi R,S enantiomerů. Pokud je však požadován chirální produkt, pak chirální produkt výhodně odpovídá L-aminokyselinovému derivátu. Alternativně chirální produkty mohou být získány purifikačními způsoby, které separují enantiomery z R,S směsi a tím se získá jeden nebo druhý stereoisomer. Takové techniky jsou dobře známy ze stavu techniky.

Farmaceutické přípravky

Pokud jsou používány farmaceuticky, jsou sloučeniny obecného vzorce I obvykle podávány ve formě farmaceutických kompozic. Tyto sloučeniny mohou být podávány řadou různých cest, které zahrnují cestu orální, rektální, transdermální, subkutánní, intravenózní, intramuskulární a intranasální. Tyto sloučeniny jsou účinné jako injektovatelné i jako orální kompozice. Takové kompozice mohou být připraveny způsobem dobře známým ve farmaceutickém oboru a obsahují alespoň jednu účinnou sloučeninu.

Tento vynález se také týká farmaceutických kompozic, které obsahují jako účinnou složku jednu nebo více sloučenin obecného vzorce I uvedeného výše spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem. Při vytváření kompozic podle předloženého vynálezu se účinná složka obvykle smísí s excipientem, zředí excipientem nebo se obklopí takovým nosičem, který může být ve formě kapslí, oplatek, sáčků nebo jiných obalů. Pokud excipient slouží jako ředidlo, může být představován pevným, polotuhým nebo kapalným materiálem, který slouží jako vehikulum, nosič nebo médium pro účinnou složku. Kompozice tedy může být ve formě tablet, pilulek, prášků, pastilek, sáčků, oplatek, elixírů, suspenzí, emulzí, roztoků, sirupů, aerosolů (ve formě pevné látky nebo v kapalném médiu), mastí, obsahujících například až do 10% hmotnostních účinné sloučeniny, měkkých a tvrdých želatinových kapslí, čípků, sterilních injektovatelných roztoků a sterilně balených prášků.

Při přípravě přípravku může být nutné rozemlít účinnou sloučeninu, aby bylo dosaženo odpovídající velikosti částic před jejich kombinací s dalšími složkami. Pokud je účinná sloučenina v zásadě nerozpustná, je obvykle rozemleta na velikost částic menší než 200 mesh. Jestliže je účinná sloučenina v zásadě rozpustná ve vodě, velikost částic se normálně upraví mletím na takovou velikost, aby bylo dosaženo v zásadě stejnoměrného rozptýlení v přípravku, například na velikost přibližně 40 mesh.

Některé příklady vhodných excipientů zahrnují laktózu, dextrózu, sacharózu, sorbitol, manitol, škroby, arabskou gumu, fosforečnan vápenatý, algináty, tragacant, želatinu, křemičitan vápenatý, mikrokrystalickou celulózu, polyvinylpyrrolidon, celulózu, sterilní vodu, sirup a methylcelulózu. Přípravky mohou dále obsahovat: lubrifikační činidla jako je talek, stearan hořečnatý a minerální olej; smáčedla; emulsifikační a suspenzní činidla; konzervační činidla jako je methyl- a propylhydroxybenzoát; sladidla a ochucovadla. Kompozice podle předloženého vynálezu mohou být připraveny tak, aby poskytovaly okamžité, trvalé nebo zpožděné uvolňování účinné složky po jejím podání pacientovi, použitím procedur známých ze stavu techniky.

Kompozice jsou výhodně připraveny jako jednotková dávka, přičemž každá dávka obsahuje od přibližně 5 do přibližně 100 mg, obvykleji od přibližně 10 do přibližně 30 mg, účinné složky. Výraz „jednotková dávka" znamená fyzicky diskretní jednotku, vhodnou jako jedna dávka pro člověka

nebo další savce, každá jednotka přitom obsahuje předem stanovené množství účinné látky, vypočtené tak, aby vyvolalo požadovaný terapeutický účinek, spolu s vhodným farmaceutickým excipientem. Výhodně se sloučenina obecného vzorce I uvedeného výše používá tak, že nečiní více než 20 hmotnostních procent farmaceutické kompozice, výhodně ne výše než 15 hmotnostních procent, zatímco zbývající část je tvořena farmaceuticky inertním nosičem nebo nosiči.

Účinná sloučenina působí v širokém rozmezí dávek a je obecně podávána ve farmaceuticky účinném množství. Je však zřejmé, že množství sloučeniny, které bude skutečně podáváno, bude určeno lékařem v závislosti na relevantních okolnostech, které zahrnují stav, který má být léčen, zvolený způsob podávání, sloučeninu, která je podávána, věk, váhu a odezvu individuálního pacienta, závažnost pacientových symptomů a podobně.

Pro přípravu pevných kompozic jako jsou tablety se hlavní účinná složka smíchá s farmaceutickým excipientem, aby vytvořila pevnou předběžně zpracovanou kompozici, obsahující homogenní směs sloučenin podle předloženého vynálezu. Pokud se o této předběžně zpracované kompozici mluví jako o homogenní, míní se tím, že účinná složka je dispergována stejnoměrně v celé kompozici, tak aby kompozice mohla být snadno rozdělena do účinných jednotkových dávek, jako jsou tablety, pilulky a kapsle, které obsahují totéž množství účinné látky. Tato pevná předběžně zpracovaná kompozice se potom rozděluje na jednotkové dávky typu, který byl popsán výše a které

obsahují například od přibližně 0,1 do přibližně 500 mg účinné složky podle předloženého vynálezu.

Tablety nebo pilulky podle předloženého vynálezu mohou být potahované nebo mít jiné složení, aby se vytvořila dávková forma, která poskytuje výhodu prodlouženého působení. Například mohou tablety nebo pilulky obsahovat vnitřní dávku složky a vnější dávku složky, přičemž vnější dávka vytváří obal vnitřní dávky. Tyto dvě složky dávkové formy mohou být odděleny enterickou vrstvou, která slouží k tomu aby zabránila desintegraci v žaludku a dovolila vnitřní složce projít neporušena do dvanácterníku a nebo aby bylo dosaženo jejího zpožděného uvolňování. Pro vytvoření takové enterické vrstvy nebo povlaku lze použít množství materiálů, jako jsou materiály obsahující řadu polymerických kyselin a směsí polymerických kyselin s materiály jako je šelak, ketylalkohol a acetát celulózy.

Kapalné formy, ve kterých mohou být obsaženy nové kompozice podle předloženého vynálezu, mohou být vytvořeny pro podávání orálním způsobem nebo ve formě injekce a zahrnují vodné roztoky vhodně ochucených sirupů, vodné nebo olejové suspenze a ochucené emulze s jedlými oleji jako je olej bavlníkového semene, sezamový olej, kokosový olej nebo podzemnicový olej, stejně tak jako elixíry a podobná farmaceutická vehikula.

Kompozice pro inhalaci nebo vdechování zahrnují roztoky a suspenze ve farmaceuticky přijatelných vodných nebo organických rozpouštědlech nebo jejich směsi a prášky.

Kapalné a pevné kompozice mohou obsahovat vhodné farmaceuticky přijatelné excipienty jaké byly popsány výše. Výhodně jsou takové kompozice podávány orální nebo nasální respirační cestou pro vyvolání lokálního nebo systemického účinku. Kompozice ve výhodně farmaceuticky přijatelných rozpouštědlech mohou být rozprašovány použitím inertních plynů. Atomizované roztoky mohou být přímo vdechovány z rozprašovacího zařízení nebo může být rozprašovací zařízení připevněno k obličejové masce nebo dýchacímu přístroji s přerušovaným přetlakem. Roztoky, suspenze nebo práškové kompozice mohou být podávány, výhodně orálně nebo nasálně, ze zařízení, které podávají přípravek vhodným způsobem.

Následující příklady přípravků ilustrují farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu.

Příklad přípravku 1

Byly připraveny tvrdé želatinové kapsle, obsahující následující složky.

Složka	Množství (mg/kapsle)
Účinná složka	30,0
Škrob	305,0
Stearan hořečnatý	5,0

Výše uvedené složky byly smíchány a plněny do tvrdých želatinových kapslí v množství 340 mg.

Příklad přípravku 2

Byly připraveny tablety, používajíce složky uvedené níže:

Složka	Množství (mg/tableta)
Účinná složka	25,0
Celulóza, mikrokrystalická	200,0
Koloidní oxid křemičitý	10,0
Kyselina stearová	5,0

Složky byly smíchány a lisovány do tvaru tablet, z nichž každá měla hmotnost 240 mg.

Příklad přípravku 3

Byl připraven suchý práškový inhalační přípravek s obsahem následujících složek:

Složka	Hmotn. %
Účinná složka	5
Laktóza	95

Účinná složka je míchána s laktózou a směs je vložena do inhalačního zařízení se suchým práškem.

Příklad přípravku 4

Tablety, každá obsahující 30 mg účinné složky, byly připraveny následujícím způsobem:

Složka	Množství (mg/tablet)
Účinná složka	30,0 mg
Škrob	45,0 mg
Mikrokrystalická celulóza	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon (jako 10% roztok ve sterilní vodě)	4,0 mg
Sodný karboxymethylový škrob	4,5 mg
Stearan hořečnatý	0,5 mg
Talek	1,0 mg
Celkově	120 mg

Účinná složka, škrob a celulóza se prosívají sítem s velikostí ok 20 U.S. mesh a pečlivě se smíchají. Roztok polyvinylpyrrolidonu se smíchá se vzniklým práškem, a prosívá sítem s velikostí ok 16 U.S. mesh. Takto vytvořené granule se suší při teplotě 50 až 60 °C a prosívají sítem s velikostí ok 16 U.S. mesh. Sodný karboxymethylový škrob, stearan hořečnatý a talek, předem prosívané sítem s velikostí ok 30 U.S. mesh, byly potom přidány ke granulím, a po smíchání se látka lisovala na tabletovacím stroji a tím se získaly tablety, které každá vážila 120 mg.

Příklad přípravku 5

Kapsle, každá obsahující 40 mg léku, byly vytvořeny následujícím způsobem:

Složka	Množství (mg/kapsle)
Účinná složka	40,0 mg
Škrob	109,0 mg
Stearan hořečnatý	1,0 mg
Celkově	150,0 mg

Účinná složka, škrob a stearan hořečnatý byly smíchány, prosívány sítem s velikostí ok 20 U.S. mesh a plněny do tvrdých želatinových kapslí v množství 150 mg.

Příklad přípravku 6

Čípky, každý obsahující 25 mg účinné složky, byly vytvořeny následujícím způsobem:

Složka	Množství
Účinná složka	25 mg
Glyceridy nasycených mastných kyselin do	2,000 mg

Účinná složka byla prosívána sítem s velikostí ok 60 U.S. mesh a suspendována v glyceridech nasycených mastných kyselin , které byly předtím roztaveny použitím minimálního

množství tepla. Směs byla potom vlita do čípkové formy o nominální kapacitě 2,0 g a ponechána ochladnout.

Příklad přípravku 7

Suspenze, obsahující 50 mg léku v dávce 5,0 ml, byly vytvořeny následujícím způsobem:

Složka	Množství
Účinná složka	50,0 mg
Xanthanová guma	4,0 mg
Sodná karboxymethylcelulóza (11%)	
Mikrokrystalická celulóza (89%)	50,0 mg
Sacharóza	1,75 g
Benzoát sodný	10,0 mg
Ochucovadlo a barvivo	q.v.
Purifikovaná voda do	5,0 ml

Účinná složka, sacharóza a xanthanová guma byly smíchány, prosívány sítem s velikostí ok 10 U.S. mesh a potom smíchány s předem vytvořeným roztokem mikrokrystalické celulózy a sodné karboxymethylcelulózy ve vodě. Benzoát sodný, ochucovadlo a barvivo byly rozpuštěny v malém množství vody a byly přidány za míchání. Potom bylo přidáno dostatečné množství vody pro dosažení požadovaného objemu.

Příklad přípravku 8

Složka	Množství (mg/kapsle)
Účinná složka	15,0 mg
Škrob	407,0 mg
Stearan hořečnatý	3,0 mg
Celkově	425,0 mg

Účinná složka, škrob a stearan hořečnatý byly smíchány, prosívány sítem s velikostí ok 20 U.S. mesh a plněny do tvrdých želatinových kapslí v množství 560 mg.

Příklad přípravku 9

Subkutánní přípravek může být připraven následujícím způsobem:

Složka	Množství
Účinná složka	5,0 mg
Kukuřičný olej	1 ml

Příklad přípravku 10

Topický přípravek může být připraven následujícím způsobem:

Složka	Množství
Účinná složka	1-10 g
Emulsifikační vosk	30 g
Tekutý parafín	20 g
Měkký bílý parafín do	100 g

Měkký bílý parafín byl zahříván až do roztavení. Byl přidán kapalný parafín a emulsifikační vosk a směs byla míchána do rozpuštění. Byla přidána účinná složka a míchání pokračovalo do vytvoření disperze. Směs byla potom chlazena, dokud neztuhla.

Další výhodné přípravky, využívající způsobu podle předloženého vynálezu používají transdermální podávací zařízení („náplasti"). Takové transdermální náplasti mohou být používány za účelem dosažení kontinuální nebo diskontinuální infuze sloučenin podle předloženého vynálezu v řízených množstvích. Konstrukce a použití transdermálních náplastí pro podávání farmaceutického činidla je dobře známá ze stavu techniky. Viz například U.S. Patent 5,023,252, vydaný 11. června 1991, který je zde zahrnut jako reference. Takové náplasti mohou být konstruovány pro podávání farmaceutického činidla kontinuálním nebo nárazovým způsobem nebo v případě potřeby.

Často je žádoucí nebo nutné dopravit farmaceutické kompozice do mozku, buď přímo nebo nepřímo. Přímé techniky obvykle zahrnují umístění katetru pro podávání léku do

příjemcova ventrikulárního systému, který obejde hematoencefalickou bariéru. Jeden takový implantovatelný podávací systém, použitý pro transport biologických faktorů do specifických anatomických oblastí těla je popsán v U.S. Patentu č. 5,011,472, který je zde zahrnut jako reference.

Nepřímé techniky, kterým je obecně dávána přednost, obvykle zahrnují přípravu kompozice tak, aby poskytovala latenciaci léku přeměnou hydrofilního léku na lipidově rozpustný lék. Latenciace je obvykle dosažena blokováním hydroxylové, karbonylové, sulfátové a primární aminové skupiny, která se ve sloučenině nachází, aby se látka stala více rozpustnou v lipidech a tím i vhodnější k přenosu přes hematoencefalickou bariéru. Alternativně může být dodávání hydrofilního léku zesíleno intra-arteriální infuzí hypertonických roztoků, které přechodně otevřou hematoencefalickou bariéru.

Další vhodné přípravky pro použití podle předloženého vynálezu mohou být nalezeny v Remingron's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985).

Použitelnost

Sloučeniny a farmaceutické kompozice podle předloženého vynálezu jsou použitelné pro inhibici uvolňování β-amyloidového peptidu a/nebo jeho syntézy a na základě toho mohou být použity pro léčení Alzheimerovy nemoci u savců, v to počítaje člověka.

Jak již bylo uvedeno výše, sloučeniny které byly popsány výše jsou vhodné pro použití v množství systémů podávání léků, které byly uvedeny výše. Kromě toho, za účelem zvýšení poločasu pobytu podávané sloučeniny v séru mohou být sloučeniny enkapsulovány, vloženy do lumenálních liposomů, připraven jako koloid nebo upraveny další obvyklou technikou, která dosahuje prodloužení poločasu pobytu sloučeniny v séru. Řada způsobů, které jsou použitelné pro přípravu liposomů, jsou popsány například v patentech Szoka a kol., U.S. Patenty č. 4,235,871, 4,501,728 a 4,837,028, které jsou zde všechny zahrnuty jako reference.

Množství sloučeniny, podávané pacientovi, se mění v závislosti na podávané látce, cíli podávání, jako je profylaxe nebo terapie, stavu pacienta, způsobu podávání a podobně. Při terapeutickém podávání jsou kompozice podávány pacientovi, který již trpí Alzheimerovou nemocí, v množství dostatečném k alespoň částečnému zastavení dalšího vzniku symptomů nemoci a jejích komplikací. Množství vhodné pro dosažení tohoto cíle je zde označováno jako „terapeuticky účinná dávka". Množství, které je účinné pro toto použití, závisí na úsudku ošetřujícího lékaře a vychází z faktorů jako je stupeň nebo závažnost Alzheimerovy nemoci u pacienta, věk, váha a celkový stav pacienta a podobně. Výhodně, při použití jako terapeutické látky, jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu podávány v dávkách, které jsou v rozmezí od přibližně 1 do přibližně 500 mg/kg/den.

V případě profylaktického podávání jsou kompozice podávány pacientovi, u kterého je riziko vývinu Alzheimerovy nemoci (určené například genetickým vyhledáváním nebo na základě rodinné anamnézy), v množství dostatečném k inhibici nástupu symptomů nemoci. Množství vhodné pro dosažení tohoto cíle je zde označováno jako „profylakticky účinná dávka." Množství, které je účinné pro toto použití, závisí na úsudku ošetřujícího lékaře a vychází z faktorů jako je stupeň nebo závažnost Alzheimerovy nemoci u pacienta, věk, váha a celkový stav pacienta a podobně. Výhodně, při použití jako profylaktické látky, jsou sloučeniny podle předloženého vynálezu podávány v dávkách, které jsou v rozmezí od přibližně 1 do přibližně 500 mg/kg/den.

Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny jsou podávány pacientovi ve formě farmaceutických kompozic popsaných výše. Tyto kompozice mohou být sterilizovány obvyklými sterilizačními technikami nebo mohou být sterilně filtrovány. Výsledné vodné roztoky mohou být baleny pro použití tak jak byly získány, mohou být lyofilizovány, přičemž lyofilizovaný přípravek může být kombinován se sterilním vodným nosičem před podáváním. pH přípravku sloučeniny je typicky mezi 3 a 11, výhodněji od 5 do 9 a nejvýhodněji od 7 do 8. Je zřejmé, že použití některých z uvedených excipientů, nosičů nebo stabilizátorů povede k vytvoření farmaceutických solí.

Následující syntetické a biologické příklady jsou podány pro ilustraci předloženého vynálezu a není jejích cílem

jakýmkoli způsobem omezit rozsah předmětu předloženého vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

V diskuzi provedené výše a v příkladech uvedených níže mají následující zkratky níže uvedené významy. Pokud je použita zkratka, která není definována, má svůj obecně přijímaný význam.

bm = široký multiplet
BOC = terc.-butoxykarbonyl
BOP = benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)fosfonium hexafluorfosfát
bd = široký doublet
bs = široký singlet
CDI = 1,1"-karbodiimidazol
d = doublet
dd = doublet doubletů
dq = doublet kvartetů
dt = doublet tripletů
DMF = dimethylformamid
DMAP = dimethylaminopyridin
DMSO = dimethylsulfoxid
EDC = 1-(3-dimethyaminopropyl)-ethylkarbodiimid, hydrochlorid
eq. = ekvivalent
EtOAc = ethylacetát
g = gram

21.10.99

h = hodina
Hunigova báze = diisopropylethylamin
kg = kilogram
l = litr
m = multiplet
M = molární
M% = molární procento
max = maximum
meq = miliekvivalent
mg = miligram
ml = mililitr
mm = milimeter
mmol = milimol
N = normální
ng = nanogram
nm = nanometr
OD = optická hustota (optical density)
P-EPC = 1-(3-(1-pyrrolidinyl)propyl)-3-ethylkarbodiimid
psi = liber na čtvereční palec
Φ = fenyl
q = kvartet
quint = kvintet
rpm = otáček za minutu
s = singlet
t = triplet
TFA = trifluoroctová kyselina
THF = tetrahydrofuran
tlc = chromatografie na tenké vrstvě
µl = mikrolitr
UV = ultrafialový

21.10.99

Kromě toho,
výraz "Aldrich" označuje, že sloučenina nebo reagent, použitá v následujících příkladech, je dodávaná společností Aldrich Chemical Company, Inc., 1001 West Saint Paul Avenue, Milwaukee, WI 53233 USA;
výraz "Fluka" označuje, že sloučenina nebo reagent je dodávaná společností Fluka Chemical Corp., 980 South 2nd Street, Ronkonkoma NY 11779 USA;
výraz "Lancaster" označuje, že sloučenina nebo reagent je dodávaná společností Lancaster Synthesis, Inc., P.O. Box 100 Windham, NH 03087 USA;
výraz "Sigma" označuje, že sloučenina nebo reagent je dodávaná společností Sigma, P.O. Box 14508, St. Louis MO 63178 USA;
výraz "Chemservice" označuje, že sloučenina nebo reagent je dodávaná společností Chemservice Inc., Westchester, PA, USA;
výraz "Bachem" označuje, že sloučenina nebo reagent je dodávaná společností Bachem Bioscience Inc., 3700 Horizon Drive, Renaissance at Gulph Mills, King of Prussia, PA 19406 USA;
výraz "Maybridge" označuje, že sloučenina nebo reagent je dodávaná společností Maybridge Chemical Co. Trevillett, Tintagel, Cornwall PL34 OHW United Kingdom; a
výraz "TCI" označuje, že sloučenina nebo reagent je dodávaná společností TCI America, 9211 North Harborgate St., Portland, Oregon, 97203, OR, USA;
výraz "Alfa" označuje, že sloučenina nebo reagent je dodávaná společností Johnson Maithey Catalog Company, Inc.

30 Bond Street, Ward Hill, MA 01835-0747; a
výraz "Nova Biochem" označuje, že sloučenina nebo reagent je dodávaná společností NovaBiochem USA, 10933 North Torrey Pines Road, P.O. Box 12087, La Jolla CA 92039- 2087.

V příkladech uvedených níže, všechny teploty jsou uvedeny ve stupních Celsia (pokud není uvedeno jinak) a byly použity následující obecné procedury pro přípravu uvedených sloučenin.

Obecná procedura A
Kopulace $R^1C(X')(X")C(O)Cl$ s $H_2NCH(R^2)C(O)XR^3$
Do míchaného roztoku hydrochloridu iso-butylesteru (D,L)-alaninu (z Příkladu B uvedeného níže) (4,6 mmolů) v 5 ml pyridinu bylo přidáno 4,6 mmolu chloridu kyseliny. Okamžitě nastala precipitace. Směs byla míchána po dobu 3,5 hodin, zředěna 100 ml diethyletheru, promývána 10 % HCl třikrát, jednou solankou, 20 % jednou uhličitanem draselným a jednou solankou. Roztok byl sušen nad síranem hořečnatým, filtrován a odpařen za sníženého tlaku a tím se získal produkt. Další estery aminokyselin mohou také být použity v této proceduře.

Obecná procedura B
Kopulace $R^1C(X')(X")C(O)OH$ s $H_2NCH(R^2)C(O)XR^3$
Roztok kyseliny (3,3 mmolů) a CDI v 20 ml THF byl míchán po dobu 2 hodin. Byl přidán L-alanin, iso-butylester, hydrochlorid (z Příkladu B uvedeného níže) (3,6 mmolů), následovaný 1,5 ml (10,8 mmolů) acetylaminu. Reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla zředěna 100 ml

diethyletheru, promývána 10 % HCl třikrát, jednou solankou, 20 % jednou uhličitanem draselným a jednou solankou. Roztok byl sušen nad síranem hořečnatým, filtrován a odpařen za sníženého tlaku a tím se získal produkt. Další estery aminokyselin mohou také být použity v této proceduře.

Obecná procedura C

Esterifikace $R^1C(X')(X")C(O)NHCH(R^2)C(O)OH$ s HOR^3

Do míchaného roztoku fenylacetylvalinu (1,6470 g, 7,0 mmolů) v 20 ml THF byl přidán CDI (1,05 g, 6,5 mmolů) a směs byla míchána po dobu 1,5 hodin. 2-Methylbutanol (0,53 g, 6 mmolů) byl přidán do směs, následovaný přidáním NaH (0,16 g, 6,5 mmolů). Okamžitě nastalo bublání. Reakční směs byla míchána přes noc. Reakční směs byla zředěna 100 ml diethyletheru, promývána 10 % HCl třikrát, jednou solankou, 20 % jednou uhličitanem draselným a jednou solankou. Roztok byl sušen nad síranem hořečnatým, filtrován a odpařen za sníženého tlaku a tím se získal produkt. Další N-acyl aminokyseliny a alkoholy mohou také být použity v této proceduře.

Obecná procedura D

Hydrolýza esteru na volnou kyselinu

Hydrolýza esteru na volnou kyselinu byla prováděna obvyklými způsoby. Níže jsou uvedeny dva příklady takových obvyklých de-esterifikačních způsobů.

Do esteru v 1: 1 směs CH_3OH/H_2O byly přidány 2-5 ekvivalenty K_2CO_3. Směs byla zahříván na teplotu přibližně 50 °C po dobu přibližně 0,5 až 1,5 hodin dokud tlc

21.10.99

neukázala ukončení reakce. Reakční směs byla ochlazena na teplotu okolí a methanol byl odstraněn za sníženého tlaku. pH zbývajícího vodného roztoku byl upraven na přibližně 2 a ethylacetát byl přidán pro extrakci produktu. Organická fáze byla potom promývána nasyceným vodným NaCl a sušena nad $MgSO_4$. Roztok byl zbaven rozpouštědla za sníženého tlaku a tím se získal produkt.

Ester aminokyseliny byl rozpuštěn ve směsi dioxan/voda (4 : 1) do které byl přidán LiOH (přibližně 2 ekviv.), který byl rozpuštěn ve vodě tak, aby celkové rozpouštědlo po adici bylo přibližně 2 : 1 dioxan:voda. Reakční směs byla míchána do ukončení reakce a dioxan byl odstraněn za sníženého tlaku. Residuum bylo zředěno EtOAc, vrstvy byly odděleny a vodná vrstva okyselena na pH 2. Vodná vrstva byla zpětně extrahována EtOAc, sloučené organické látky byly sušen nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku po filtraci. Residuum bylo čištěno obvyklými způsoby (například rekrystalizace).

Posledně uvedený příklad bude dále rozveden. Methylester 3-NO_2 fenylacetyl alaninu 9,27 g (0,0348 molů) byl rozpuštěn v 60 ml dioxanu a 15 ml H_2O a byl přidán LiOH (3,06 g, 0,0731 molů), který byl rozpuštěn v 15 ml H_2O. Po míchání po dobu 4 hodin byl dioxan odstraněn za sníženého tlaku a residuum bylo zředěno EtOAc, vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla okyselena na pH 2. Vodná vrstva byla zpětně extrahována EtOAc (4 x 100 ml), sloučené organické látky byly sušeny nad Na_2SO_4 a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku po filtraci. Residuum bylo rekrystalizováno

z EtOAc/isooktan a to dalo 7,5 g (85 %) 3-nitrofenylacetylalaninu.

$C_{11}H_{12}N_2O_5$ dává C = 52,38, H = 4,80 a N = 11,11.

Nalezeno analýzou: C = 52,54, H = 4,85 a N = 11,08.

$[\alpha]_{23}$ = - 29,9 @ 589 nm.

Obecná procedura E

BOP kopulace kyseliny a alkoholu za nízké teploty

Roztok methylenchloridu, obsahující karboxylovou kyselinu (100% molárních) a N-methylmorfolin (150 % molárních) byl ochlazen na teplotu -20 °C pod dusíkovou atmosférou. BOP (105 % molárních) byl přidán v jedné dávce a reakční směs byla udržován při teplotě -20 °C po dobu 15 minut. Byl přidán odpovídající alkohol (120 % molárních) a reakční směs byla ponechána zahřát se na teplotu okolí a míchána po dobu 12 hodin. Reakční směs byla potom vlita do vody a extrahována ethylacetátem (3x). Sloučené ethylacetátové části byly zpětně promýván nasycenou vodnou kyselinou citronovou (2x), nasyceným vodným hydrogenuhličitanem sodným (2x), solankou (1x), sušeny nad bezvodým síranem hořečnatým nebo síranem sodným a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a tím se získal surový produkt.

Obecná procedura F

EDC kopulace kyseliny a aminu

Derivát kyseliny byl rozpuštěn v methylenchloridu. Amin (1 ekviv.), N-methylmorfolin (5 ekviv.) a monohydrát hydroxybenzotriazolu (1,2 ekviv.) byly přidány po sobě. Reakční směs byla ochlazena na teplotu přibližně 0 °C a

21.10.99

potom bylo přidáno 1,2 ekviv. hydrochloridu 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu. Roztok byl ponechán za míchání přes noc a vrátil se na teplotu okolí pod tlakem N_2. Reakční směs byla nakonec zpracována promýváním roztokem nasyceného vodného Na_2CO_3, 0,1M citronové kyseliny a solankou před sušením Na_2SO_4 a odstraněním rozpouštědel a tím se získal surový produkt. Čisté produkty byly získány mžikovou chromatografií ve vhodném rozpouštědle.

Obecná procedura G

EDC kopulace kyseliny a aminu

Baňka s kulatým dnem byla naplněna karboxylovou kyselinou (1,0 ekviv.), hydrátem hydroxybenzotriazolu (1,1 ekviv.) a aminem (1,0 ekviv.) v THF pod dusíkovou atmosférou. Vhodné množství (1,1 ekviv. pro volné aminy a 2,2 ekviv. hydrochloridové soli aminů) báze, jako je Hunigova báze, bylo přidáno do dobře míchané směsi, následováno EDC (1,1 ekviv.). Po míchání po dobu od 4 do 17 hodin při teplotě okolí rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku, residuum bylo vyjmuto ve směsi EtOAc (nebo podobné rozpouštědlo)/voda. Oganická vrstva byla promývána nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, 1N HCl, solankou a sušena nad bezvodým síranem sodným. V některých případech byl izolovaný produkt analyticky čistý již v tomto stádiu, zatímco v jiných případech bylo nutné čištění chromatografií a/nebo rekrystalizací před biologickými pokusy.

21.10.99

Obecná procedura H

Kopulace $R^1C(X')(X")C(O)Cl$ s $H_2NCH(R^2)C(O)XR^3$

Přebytek oxalylchloridu v dichlormethanu byl přidán k derivátu kyseliny společně s jednou kapkou DMF. Výsledná směs byla míchána po dobu přibližně 2 hodin nebo dokud neustalo bublání. Rozpouštědlo bylo potom odstraněno za sníženého tlaku a znovu zředěno bezvodým methylenchloridem. Do výsledného roztoku byl přidán přibližně 1,1 ekviv. vhodného esteru aminokyseliny a methylamin (1,1 ekviv. v methylenchloridu). Systém byl míchán při teplotě okolí po dobu 2 hodin a potom rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku. Residuum bylo rozpuštěno v ethylacetátu, promýváno 1 N HCl následovaným 1N NaOH. Organická vrstva byla sušena nad bezvodým síranem sodným filtrována a rozpouštědlo bylo odstraněno za sníženého tlaku a tím se získal požadovaný produkt.

Obecná procedura I

P-EPC kopulace

P-EPC kopulace používá ester aminokyseliny a sloučeninu, představovanou substituovanou octovou kyselinou. Derivát kyseliny octové je dobře znám v oboru a je typicky komerčně dostupný. Ester aminokyseliny se připraví obvyklými způsoby ze známých a typicky komerčně dostupných N-BOC aminokyselin, jak je popsáno v Obecné proceduře J uvedené dále.

Konkrétně byly vhodná volná báze aminoesteru (0,0346 mmolů) a substituovaná fenyloctová kyselina (0,069 mmolů) rozpuštěny v 2,0 ml $CHCl_3$ (prostý EtOH), zpracovávány 150

21.10.99

mg of P-EPC (0,87 mekviv./g) a reakční směs byla míchána po dobu 4 dní při teplotě 23 °C. Reakční směs byla filtrována přes vrstvu bavlny, proplachována 2,0 ml $CHCl_3$ a filtrát byl odpařen pod proudem dusíku. Čistota každého vzorku byla určena pomocí ^{1}H-NMR a pohybovala se v rozmezí od 50 % do >95 %. Z každé reakce bylo získáno mezi 8,0 a 15,0 mg konečného produkt, který byl testován bez dalšího čištění.

Obecná procedura J

Syntéza esterů aminokyselin z odpovídající N-BOC aminokyseliny

A. Esterifikace kyseliny.

N-BOC aminokyselina byla rozpuštěna v dioxanu a zpracovávána přebytkem alkoholu (přibližně 1,5 ekviv.) a katalytickým DMAP (100 mg) při teplotě 0 °C. Míchání pokračovalo do ukončení reakce a poté byl produkt získán obvyklými způsoby.

B. Odstranění N-BOC skupiny.

N-BOC chráněná aminokyselina byla rozpuštěna v methylenchloridu (0,05M) a zpracovávána 10 ekvivalenty TFA při teplotě okolí pod dusíkovou atmosférou. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě dokud nebyl spotřebován výchozí materiál obvykle za 1-5 hodin. Dalších 10 ekvivalentů TFA bylo přidáno do reakční směsi pokud výchozí materiál byl stále přítomen po uplynutí 5 hodin. Reakční směs byla opatrně neutralizována Na_2CO_3, oddělena, organická vrstva byla promývána solankou a sušena nad bezvodým Na_2SO_4. Surový amin byl potom používán bez

čištění.

Specifická provedení těchto procedur jsou následující:

1. Racemická (+/-)-N-BOC-α-amino-máselná kyselina (Aldrich) (9,29 g, 0,0457 molů) byla rozpuštěna v 100 ml dioxanu a zpracovávána iso-butylalkoholem (6,26 ml, 0,0686 molů), EDC (5,72 g, 0,0457) a katalytickým DMAP (100 mg) při teplotě 0 °C. Po míchání po dobu 17 hodin byly organické složky odpařeny za sníženého tlaku, residuum bylo zředěno EtOAc, promýváno $NaHCO_3$, solankou a sušeno nad Na_2SO_4. Odpaření dalo 8,42 g (71 %) oleje.

$C_{13}H_{25}NO_4$ dává: C = 60,21, H = 9,72 a N = 5,40.

Analýzou nalezeno: C = 59,91, H = 9,59 a N = 5,67.

Výše uvedený N-BOC ester aminokyseliny (8,00 g, 0,032 molů) byl zbaven ochranných skupin výše popsaným způsobem a to dalo 3,12 g (61 %) volné báze ve formě bezbarvého oleje, který v klidu tuhnul.

2. L-N-BOC-alanin (Aldrich) (8,97 g, 0,047 molů) byl rozpuštěn v 100 ml CH_2Cl_2, iso-butylalkoholu (21,9 ml, 0,238 molů) a zpracováván DMAP (100 mg) a EDC (10,0 g, 0,52 molů) při teplotě 0 °C. Směs byla míchána po dobu 17 hodin, zředěna H_2O, promývána 1,0 N HCl, $NaHCO_3$, potom solankou a organické složky byly sušeny nad Na_2SO_4. Filtrace a odpaření dalo 11,8 g (kvantitativně) L-N-BOC iso-butylesteru alaninu, který byl kontaminován malým množstvím rozpouštědla. Vzorek byl sušen ve vakuu pro analytickou analýzu.

$C_{12}H_{23}NO_4$ dává: C = 58,79, H = 9,38 a N = 5,71.

Analýzou nalezeno: C = 58,73, H = 9,55 a N = 5,96.

Výše uvedený N-BOC ester aminokyseliny (11,8 g, 0,0481 molů) byl zbaven ochranných skupin výše popsaným způsobem. Volná báze byla přeměněna na odpovídající HCl sůl použitím nasyceného HCl (g)/EtOAc a tím se získal L-N-alanin, iso-butylester, hydrochlorid. Získáno bylo 4,2 g (48 %) bezbarvé pevné látky.
$C_7H_{15}NO_2$. HCl dává: C = 46,25, H = 8,88 a N = 7,71.
Analýzou nalezeno: C = 46,01, H = 8,85 a N = 7,68.

Obecná procedura K
Vytváření methylesteru z aminokyseliny
Aminokyselina (aminokyselina nebo hydrochlorid aminokyseliny) byla suspendována v methanolu a ochlazena na 0 °C. Plynný HCl byl probubláván roztokem po dobu 5 minut. Reakční směs byla ponechána zahřát se na teplotu okolí a potom míchána po dobu 4 hodin. Rozpouštědla potom byla odstraněna za sníženého tlaku a takto byla získána požadovaná aminokyselina ve formě hydrochloridu methylesteru. Tento produkt byl obvykle používán bez dalšího čištění.

Příklad A
Syntéza volné a na polymer vázané PEPC N-ethyl-N'-3-(1-pyrrolidinyl)propylmočoviny
Do roztoku 27,7 g (0,39 molů) ethylisokyanátu v 250 ml chloroformu bylo přidáno 50 g (0,39 molů) 3-(1-pyrrolidinyl)propylaminu po kapkách s chlazením. Jakmile byla adice ukončena, chladicí lázeň byla odstraněna a

21.10.99

reakční směs byla míchána při teplotě okolí po dobu 4 hodin. Reakční směs byla potom koncentrován za sníženého tlaku a tím se získalo 74,5 g (96,4 %) požadované močoviny ve formě čirého oleje.

1-(3-(1-pyrrolidinyl)propyl)-3-ethylkarbodiimid (P-EPC)
Do roztoku 31,0 g (0,156 molů) N-ethyl-N'-3-(1-pyrrolidinyl)propylmočoviny v 500 ml dichlormethanu bylo přidáno 62,6 g (0,62 molů) triethylaminu a roztok byl ochlazen na teplotu 0 °C. Do tohoto roztoku bylo potom přidáno 59,17 g (0,31 molů) 4-toluenesulfonylchloridu v 400 ml dichlormethanu po kapkách takovou rychlostí, aby reakční směs byla udržována při teplotě 0-5 °C. Po ukončení přidávání reakční směs byla ohřáta na teplotu okolí a potom zahřívána na teplotu zpětného toku po dobu 4 hodin. Po ochlazení na teplotu okolí byla reakční směs promývána nasyceným vodným uhličitanem draselným (3 x 150 ml). Vodné fáze byly sloučeny a extrahovány dichlormethanem. Všechny organické fáze byly sloučeny a koncentrovány za sníženého tlaku. Výsledná oranžová suspenze byla suspendována v 250 ml diethyletheru a roztok byl usazováním oddělen od pevné látky. Proces suspenze/usazování byl opakován ještě třikrát. Etherické roztoky byly sloučeny a koncentrovány za sníženého tlaku a tím se získalo 18,9 g (67 %) požadovaného produktu ve formě surového oranžového oleje. Část oleje byla destilována ve vakuu a tím se získal bezbarvý olej, destilující při teplotě 78-82 °C (0,4 mm Hg).

Příprava polymerově nesené formy 1-(3-(1-pyrrolidinyl)propyl)-3-ethylkarbodiimidu (P-EPC)

Suspenze 8,75 g (48,3 mmolů) 1-(3-(1-pyrrolidin-yl)propyl)-3-ethylkarbodiimidu a 24,17 g (24,17 mmolů) Merrifieldovy pryskyřice (2 % zesíťování, 200-400 mesh, chlormethylovaný kopolymer styrenu/divinylbenzenu, 1 mekviv. Cl/g) v dimethylformamidu byla zahřívána při teplotě 100 °C po dobu 2 dní. Reakční směs byla ochlazena a filtrována a výsledná pryskyřice byla promývána postupně 1 l DMF, 1 l THF a 1 l diethyletheru. Zbývající pryskyřice byl potom sušena ve vakuu po dobu 18 hodin.

Příklad B

Příprava alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru

Směs 35,64 g (0,4 molů) (D,L)-alaninu (Aldrich) (nebo L-alaninu (Aldrich)); 44 ml (0,6 molů) thionylchloridu (Aldrich) a 200 ml isobutanolu bylo zahříván na teplotu zpětného toku po dobu 1,5 hodin a těkavé složky byly úplně odstraněny v rotační odparce při teplotě 90 °C za sníženého tlaku a tím se získal (D,L)- alanin ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (nebo L-alanin ve formě hydrochloridu iso-butylesteru), který byl dostatečně čistý, aby mohl být používán pro další transformace.

Příklad C

Příprava 3,5-dichlorfenyloctové kyseliny

Do roztoku 3,5 g 3,5-dichlorbenzylalkoholu (Aldrich) v 75 ml dichlormethanu při teplotě 0 °C bylo přidáno 1,8 ml methan sulfonylchloridu, následované 3,5 ml triethylaminu, přidaného po kapkách. Po uplynutí 2 hodin roztok byl zředěn na 150 ml dichlormethanem, promýván 3N HCl, nasyceným vodným $NaHCO_3$, sušen nad Na_2SO_4 a rozpouštědla byla

odstraněna a tím se získal požadovaný 3,5-dichlorbenzyl-methanesulfonát ve formě žlutého oleje, který byl používán bez čištění.

Surový sulfonát byl rozpuštěn v 50 ml DMF při teplotě 0 °C a potom bylo přidáno 3 g KCN. Po uplynutí 2 hodin bylo přidáno dalších 50 ml DMF a roztok byl míchán po dobu 16 hodin. Červený roztok byl zředěn 1 l H_2O a okyselen na pH 3 pomocí 3N HCl. Vodný roztok byl extrahován dichlormethanem. Sloučené organické látky byly promývány 3N HCl, sušeny nad Na_2SO_4 a rozpouštědla byla odstraněna za sníženého tlaku a tím se získal surový 3,5-dichlorfenylacetonitril, který byl používán bez čištění.

Nitrile byl přidán do směsi 40 ml koncentrované kyseliny sírové a 50 ml H_2O a zahříván na teplotu zpětného toku po dobu 48 hodin, ochlazen na teplotu okolí a míchán po dobu 48 hodin. Reakční směs byla zředěna do 1 l drceného ledu, ohřáta na teplotu okolí a extrahována 2 x 200 ml dichlormethanu a 2 x 200 ml ethylacetátu. Obě sady organických látek byly sloučeny a promývány nasyceným vodným $NaHCO_3$. $NaHCO_3$ frakce byly sloučeny a okyseleny na pH 1 pomocí 3N HCl. Bílá pevná látka byla příliš jemné pro filtraci a byla vyextrahována 2 x 200 ml dichlormethanu. Sloučené organické látky byly sušeny nad Na_2SO_4 a rozpouštědla byla odstraněna za sníženého tlaku a tím se získala surová 3,5-dichlorfenyloctová kyselina ve formě bílé pevné látky. Pevná látka byla suspendována hexanem a filtrována a tím se získalo 1,75 g bílé pevné látky.
NMR ($CDCl_3$): (v ppm) 3,61 (s, 2H), 7,19 (s,1H), 7,30 (s,

21.10.99

1H).

Příklad D

Syntéza N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu

Sloučenina z názvu byla připravena použitím L-alaninu (Nova Biochem) a 3-chlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) postupem podle obecných procedur F nebo G, následovaných hydrolýzou použitím obecné procedury D.

Příklad 1

Syntéza N-(fenylacetyl)-D,L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury A uvedené výše a použitím fenylacetylchloridu (Aldrich) a D,L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,23-7,36 (m, 5H), 6,18 (d, 1H), 4,58 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,34 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 172,7, 170,3, 134,5, 129,2, 128,8, 127,2, 71,3, 48,1, 43,4, 27,5, 18,8, 18,3.

$C_{15}H_{21}NO_3$ (MW = 263,34; hmotová spektroskopie (MH^+ = 264))

Příklad 2

Syntéza N-(3-fenylpropionyl)-D,L-alaninu ve formě iso-butylesteru

21.10.99

Postupem podle obecné procedury A uvedené výše a použitím 3-fenylpropionylchloridu (Aldrich) a D,L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání v rozmezí 51 °C-54 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,25 (m, 2H), 7. 19 (m, 3H), 6,28 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,58 (kvint., J = 7,2 Hz, 1H), 3,89 (m, 2H), 2,95 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,50 (m, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,33 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 173,0, 171,5, 140,6, 128,3, 128,1, 126,0, 71,2, 47,8, 37,9, 31,4, 27,5, 18,79, 18,77, 18,3.

$C_{16}H_{23}NO_3$ (MW = 277,37, hmotová spektroskopie (MH^+ 278))

Příklad 3

Syntéza N-(3-methylpentanoyl)-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury B a použitím 3-methylpentanové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě oleje. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 6,08 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,62 (kvint.,

J = 7,3 Hz, 1H), 3,92 (m, 2H), 2,22 (m, 1H), 1,84-2,00 (m, 3H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,35 (m, 1H), 1,20 (m, 1H), 0,85-0,96 (m, 12H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 173,3, 172,1, 71,4, 47,9, 43,9, 32,3, 29,38, 29,35, 27,6, 19,10, 19,06, 18,93, 15,91, 18,72, 18,67, 11,3.

$C_{13}H_{25}NO_3$ (MW = 243,35, hmotová spektroskopie (MH^+ 244))

Příklad 4

Syntéza N-[(4-chlorfenyl)acetyl]-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury B a použitím 4-chlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 111 °C - 113 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,30 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,18 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,57 (kvint., J = 7,2 Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,36 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 172,8, 169,8, 133,1, 133,0, 130,6, 128,9, 71,4, 48,2, 42,6, 27,6, 18,85, 18,82, 18,4.

$C_{15}H_{20}NO_3Cl$ (MW = 297,78, hmotová spektroskopie (MH^+ 298))

Příklad 5

21.10.99

Syntéza N-[(3,4-dichlorfenyl)acetyl]-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury B a použitím 3,4-dichlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 81 °C-83 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 0,90 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,91 (m, 1H), 3,50 (s, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,57 (kvint., J = 7,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,38 (m, 2H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 18,4, 18,8, 18,9, 27,6, 42,2, 48,3, 71,5, 128,6, 130,6, 131,2, 131,3, 132,6, 134,7, 169,2, 172,8.

$C_{15}H_{19}NO_3Cl_2$ (MW = 332,23, hmotová spektroskopie (MH^+ 332)

Příklad 6

Syntéza N-[(4-methylfenyl)acetyl]-D,L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury B a použitím 4-methylfenyloctové kyseliny (Aldrich) a D,L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 102 °C-104 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (Rf = 0,6 v 33 % ethylacetát/hexanes) a čištění bylo

prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,91 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,88 (m, 2H), 4,58 (m, 1H), 6,05 (bd, 1H), 7,16 (s, 4H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 18,5, 18,85, 18,87, 21,0, 27,6, 43,1, 48,1, 71,3, 129,2, 129,6, 131,3, 136,9, 170,6, 172,8.

$C_{16}H_{23}NO_3$ (MW = 277,37, hmotová spektroskopie (MH^+ 278))

Příklad 7

Syntéza N-[(3-pyridyl)acetyl]-D,L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury F a použitím 3-pyridyloctové kyselina ve formě hydrochloridu (Aldrich) a D,L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 62 °C-64 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (Rf = 0,48, 10 % methanol/dichlormethan) a čištění bylo prováděno silikagelovou chromatografií.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 8,40 (d, J = 2,8, 2H); 7,6 (m, 1H): 7,16 (m, 2H); 4,5 (kvint., J = 7,2, 7,2, 1H); 3,8 (m, 2H); 3,48 (s, 2H); 1,8 (m, 1H); 1,30 (d, J = 7,2, 3H); 0,81 (d, J = 6,7, 6H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 173,4, 170,1, 150,6, 148,8, 137,4, 131,4, 124,1, 71,9, 48,9, 40,6, 28,1, 19,5, 19,4, 18,6.

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (MW = 264, hmotová spektroskopie MH^+ 265))

21.10.99

Příklad 8

Syntéza N-[(1-naftyl)acetyl]-L-alaninu ve formě isobutylesteru

Postupem podle obecné procedury B a použitím 1-naftyloctové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu isobutylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 69 °C-73 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 0,83 (m, 6H), 1,25 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,81 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 4.M (2s, 2H), 4,57 (kvint., J = 7,3 Hz, 1H), 5,99 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,44 (m, 2H), 7,53 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 7,98 (m, 1H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 18,2, 18,81, 18,83, 27,5, 41,5, 48,2, 71,3, 123,7, 125,6, 126,1, 126,6, 128,2, 128,5, 128,7, 130,7, 132,0, 133,9, 170,3, 172,5.

$C_{19}H_{23}NO_3$ (MW = 313,40, hmotová spektroskopie (MH^+ 314))

Příklad 9

Syntéza N-[(2-naftyl)acetyl]-L-alaninu ve formě isobutylesteru

Postupem podle obecné procedury B a použitím 2-naftyloctové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu isobutylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 128 °C-129 °C. Reakce byla monitorována chromatografií

21.10.99

na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 0,86 (m, 6H), 1,35 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,78 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,87 (m, 2H), 4,62 (kvint., J = 7,2 Hz, 1H), 6,13 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,48 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,83 (m, 3H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 18,4, 18,82, 18,85, 27,6, 43,7, 48,2, 71,4, 125,9, 126,3, 127,2, 127,6, 127,7, 128,2, 128,7, 132,0, 132,5, 133,5, 170,3, 172,8.

$C_{19}H_{23}NO_3$ (MW = 313,40, hmotová spektroskopie (MH^+ 314)).

Příklad 10

Syntéza N-(4-fenylbutanoyl)-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury B a použitím 4-fenylbutanové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě oleje. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 0,92 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,38 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,96 (m, 3H), 2,21 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2.M (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,90 (m, 2H), 4,59 (kvint., J = 7,2 Hz, 1H), 6,31 (d, 1H), 7,16 (m, 3H), 7,24 (m, 2H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 18,3, 18,75, 18,78, 26,8, 27,5, 34,9, 35,3, 47,8, 71,2, 125,7, 125,2, 128,3, 141,3, 172,1, 173,0.

77

21.10.99

$C_{17}H_{25}NO_3$ (MW = 291,39, hmotová spektroskopie (MH^+ 292)).

Příklad 11

Syntéza N-(5-fenylpentanoyl)-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury B a použitím 5-fenylpentanové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě oleje. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,23 (m, 2H), 7,17 (m, 3H), 6,30 (d, 1H), 4,59 (kvint., J = 7,3 Hz, 1H), 3,91 (m, 2H), 2,61 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 2,22 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,66 (m, 4H), 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,92 (d, I = 6,7 Hz, 6H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 173,1, 172,3, 142,0, 128,2, 128,1, 125,6, 71,2, 47,8, 36,1, 35,5, 30,8, 27,5, 25,0, 18,80, 18,77, 18,4.

$C_{18}H_{27}NO_3$ (MW = 305,39, hmotová spektroskopie (MH^+ 306)).

Příklad 12

Syntéza N-[(4-pyridyl)acetyl]-D,L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury F a použitím 4-pyridyloctové kyseliny ve formě hydrochloridu (Aldrich) a (D,L)-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z

21.10.99

názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 64 °C-66 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (Rf = 0,43 10 % methanol/dichlormethan) a čištění bylo prováděno silikagelovou chromatografií.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 8,51 (dd, J = 1,6, 2,8, 1,6, 2H); 7,23 (dd, J = 4,3, 1,6, 4,4, 2H); 6,71 (d, J = 6,8, 1H); 4,56 (kvint., J = 7,3, 7,2, 1H); 3,88 (m, 2H); 3,53 (s, 2H); 1,89 (m, 1H); 1,36 (d, J = 7,2, 3H); 0,88 (d, J = 6,7, 6B)

.

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 173,5, 169,3, 150,5, 144,4, 125,1, 72,1, 48,9, 43,0, 28,2, 19,5, 19,5, 18,9.

$C_{14}H_{20}N_2O_3$ (MW = 264, hmotová spektroskopie (MH^+ 265))

Příklad 13

Syntéza N-(fenylacetyl)-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury B a použitím fenylacetylchloridu (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 45 °C-47 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,24-7,39 (m, 5H), 6,14 (d, 1H), 4,58 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,58 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,35 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,7 Hz, 6H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 172,8, 170,4, 134,5, 129,3, 128,9, 127,2, 71,3, 48,1, 43,5, 27,5, 18,9, 18,8, 18,4.

21.10.99

$C_{15}H_{21}NO_3$ (MW = 263,34, hmotová spektroskopie (MH^+ 264)).

Příklad 14

Syntéza 2-[(3,4-dichlorfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3,4-dichlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,36 (m, 3H), 6,03 (bd, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 0,88 (d, 6H), 0,80 (t, 3H).

Příklad 15

Syntéza 2-[(3-methoxyfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3-methoxyfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 6,75 (m, 4H), 5,93 (bd, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 1,82 (m,

2H), 1,60 (m, 1H), 0,64 (d, 6H), 0,74 (t, 3H). $C_{17}H_{25}NO_4$ (MW = 307,39, hmotová spektroskopie (MH^+ 309)).

Příklad 16

Syntéza 2-[(4-nitrofenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 4-nitrofenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 8,16 (d, 2H), 7,44 (d, 2H), 6,04 (bd, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 0,85 (d, 6H), 0,81 (t, 3H).

$C_{16}H_{22}N_2O_5$ (MW = 322,36, hmotová spektroskopie (MH^+ 323)).

Příklad 17

Syntéza 2-[(3,4-methylendioxyfenyl)acetamido] máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3,4-(methylendioxy)-fenyl octové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury I uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 6,72 (m, 3H), 5,92 (bd, 1H), 4,54 (m. 1H), 3,86 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,66 (m, 1H), 0,89 (d, 6H), 0,79 (t, 3H).

Příklad 18

Syntéza 2-[(thien-3-yl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3-thiofenoctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,37 (m, 11p, 7,16 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 6,05 (M, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 0,91 (d, 6H), 0,86 (t, 3H).

Příklad 19

Syntéza 2-[(4-chlorfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 4-chlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,22 (m, 2H), 7,11 (m, 2H), 5,80 (m, 1H), 4,44 (m, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,43 (s, 2H), 1,77 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 0,83 (d, 6H) 0,71 (t, 3H).

Příklad 20

Syntéza 2-[(3-nitrofenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3-nitrofenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury I uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 8,15 (m, 2H), 7,65 (m, 1H), 6,08 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,91 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 0,98 (d, 6H) 0,71 (t, 3H).

Příklad 21

Syntéza 2-[(2-hydroxyfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 2-hydroxyfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

21.10.99

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,14 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,93 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 6,46 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,01 (m, 2H), 1,75 (m, 1H), 0,89 (d, 6H), 0,85 (t, 3H).

Příklad 22

Syntéza 2-[(2-naftyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 2-naftyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,83 (m, 7B), 5,95 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,63 (m, 1H), 0,91 (d, 6H), 0,81 (t, 3H).

$C_{20}H_{25}NO_3$ (MW = 327,42, hmotová spektroskopie (MH^+ 328)).

Příklad 23

Syntéza 2-[(2,4-dichlorfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 2,4-dichlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je

popsáno v obecné proceduře.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,49 (m, 1)e, 7,22 (m, 21p 5,98 (m, 11s, 4,52 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1.84 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 0,87 (d, 6H), 0,80 (t, 3H).

Příklad 24
Syntéza 2-[(4-bromfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru
Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 4-bromfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,43 (d, 2H), 7,19 (d, 2H) 5,85 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,61 (m, 1H) 0,84 (d, 6H), 0,76 (t, 3H).
$C_{16}H_{22}NO_3Br$ (MW = 356,26, hmotová spektroskopie (MH^+ 358)).

Příklad 25
Syntéza 2-[(3-chlorfenyl)acetamido])máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru
Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3-chlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury I uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na

silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,25 (m, 3H), 7,12 (m, 1H) 5,80 (m, 1H), 4,52 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,50 (s, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,67 (m, 1H) 0,88 (d, 6H), 0,77 (t, 3H).

$C_{16}H_{22}NO_3Cl$ (MW = 311,81, hmotová spektroskopie (MH^+ 313)).

Příklad 26

Syntéza 2-[(3-fluorfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury 1 uvedené výše a použitím 3-fluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,31 (m, 1H), 7,01 (m, 3H) 5,95 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,84 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,65 (m, 1H) 0,87 (d, 6H), 0,81 (t, 3H).

$C_{16}H_{22}NO_3F$ (MW = 295,35, hmotová spektroskopie (MH^+ 296)).

Příklad 27

Syntéza 2-[(benzothiazol-4-yl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 4-benzothiazol-4-yl octová kyselina (Chemservice) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné

21.10.99

procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,82 (m, 1H), 7,51-7,21 (m, 4H) 5,84 (m, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,79 (m, 2H), 1,78 (m, 2H), 1,58 (m, 1H) 0,80 (d, 6H), 0,66 (t, 3H).

Příklad 28

Syntéza 2-[(2-methylfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 2-methylfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,18 (m, 410, 5,79 (m, 11p, 4,54 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,59 (m, 1H) 0,87 (d, 6H), 0,77 (t, 3H).

$C_{17}H_{25}NO_3$ (MW = 291,39, hmotová spektroskopie (M^+ 291)).

Příklad 29

Syntéza 2-[(2-fluorfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím

21.10.99

2-fluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,25 (m, 1H), 7,09 (m, 3H) 6,03 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,57 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,64 (m, 1H) 0,88 (d, 6H), 0,80 (t, 3H).

Příklad 30

Syntéza 2-[(4-fluorfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 4-fluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,20 (m, 2H), 6,97 (m, 2H) 5,87 (m, 1H), 4,492 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,86 (m, 2H), 1,60 (m, 1H) 0,87 (d, 6H), 0,78 (t, 3H).

$C_{16}H_{22}NO_3F$ (MW = 295,35, hmotová spektroskopie (MH^+ 296)).

Příklad 31

Syntéza 2-[(3-bromfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

21.10.99

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3-bromfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,45 (m, 2H), 7,23 (m, 2H) 5,95 (m, 1H), 4,55 (m, 1H) 3,84 (m, 2H) 3,55 (s, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,68 (m, 1H) 0,91 (d, 6H), 0,81 (t, 3H).

$C_{16}H_{22}NO_3Br$ (MW = 356,26, hmotová spektroskopie (M^+ 357).

Příklad 32

Syntéza 2-[(3-trifluormethylfenyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3-trifluormethylfenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,52 (m, 1H), 7,47 (m, 2H) 6,01 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,84 (m, 2H), 1,62 (m, 1H) 0,87 (d, 6H), 0,80 (t, 3H).

$C_{17}H_{22}NO_3F_3$ (MW = 345,36, hmotová spektroskopie (MH^+ 345)).

Příklad 33

Syntéza 2-[(2-thienyl)acetamido]máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 2-thiofenoctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 6,89 (m, 3H), 6,07 (bd, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,82 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 0,81 (d, 6H), 0,75 (t, 3H).

$C_{14}H_{21}NO_3S$ (MW = 283,39, hmotová spektroskopie (MH^+ 284)).

Příklad 34

Syntéza 2-(fenylacetamido)máselné kyseliny ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury H uvedené výše a použitím fenyloctové kyseliny (Aldrich) a iso-butyl-2-aminobutyrátu (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění byl chromatografií na silikagelu použitím směsi 9:1 toluen:EtOAc jako vymývacího rozpouštědla.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,17-7,28 (m, 5H), 6,23 (bd, 1H), 4,51 (m, 1H), 3,86 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,62 (m, 1H), 0,87 (d, 6H), 0,78 (t, 3H).

$C_{16}H_{23}NO_3$ (MW = 277,36, hmotová spektroskopie (MH^+ 277)).

Příklad 35

Syntéza N-(fenylacetyl)valinu ve formě 2-methylbutylesteru

Krok A. Příprava N-(fenylacetyl) valinu

Do míchaného roztoku 5,15 g (44 mmolů) valinu (Bachem) v 50 ml (100 mmolů) 2N NaOH ochlazeného na teplotu 0 °C bylo přidáno po kapkách 5,3 ml (40 mmolů) fenylacetylchloridu (Aldrich). Bezbarvý olej precipitoval. Reakční směs byla ponechána zahřát se na teplotu okolí a byla míchána po dobu 18 hodin, promývána 50 ml diethyletheru, okyselena na pH 2-3 vodným HCl. Vytvořený bílý precipitát byl odfiltrován, promýván důkladně vodou, následovanou diethyletherem a tím se získalo 7,1 g (30 mmol, 69 % výtěžek) sloučeniny z názvu.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr (DMSO-d_6): δ = 12,63 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (m, 5H), 4,15 (m, 1H), 3,56 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,47 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 2,05 (m, 1H), 0,87 (d, J = 6,8, Hz, 3H), 0,84 (d, J = 6,8 Hz, 3)

^{13}C-nmr (DMSO-d_6): δ = 173,2, 170,4, 136,6, 129,0, 128,2, 126,3, 57,1, 41,9, 30,0, 19,2, 18,0.

$C_{13}H_{17}NO_3$ (MW = 235,29, hmotová spektroskopie (MH^+ = 236))

Krok B. Syntéza N-(fenylacetyl)valinu ve formě 2-methylbutylesteru

Postupem podle obecné procedury C a použitím N-(fenylacetyl)valinu, připraveného v Kroku A uvedeném výše a 2-methylbutan-1-olu (Aldrich) byla připravena sloučenina z názvu ve formě diastereomerické směsi. Reakce byla

monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,25-7,40 (m, 5H), 5,95 (d, 1H), 4,56 (m, 1H), 3.M-4,00 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,10 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,38 (m, 1H), 1,15 (m 1H), 0,82-0,94 (m, 9H), 0,76 (d, 3H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 171,84, 171,81, 170,7, 134,6, 129,31, 129,27, 128,9, 127,3, 69,8, 57,0, 43,7, 33,9, 31,3, 25,9, 25,8, 18,9, 17,4, 16,34, 16,27, 11,12, 11,07.

$C_{18}H_{27}NO_3$ (MW = 305,42, hmotová spektroskopie (MH^+ 306)).

Příklad 36

Syntéza N-(fenylacetyl)-L-methioninu ve formě iso-butylesteru

L-Methionin (0,1299, 0,869 mmolů) (Aldrich) byl v dioxanu (5,0 ml) a zpracováván nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5,0 ml), následovaným fenylacetylchloridem (Aldrich) (0,114 ml, 0,822 mmolů). Po míchání po dobu 17 hodin při teplotě okolí směs byla zředěna ethylacetátem, vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla okyselena na pH 2 pomocí 5N HCl. Surový produkt byl extrahován do ethylacetátu, sušen nad síranem sodným, sušen ve vakuu a používán bez dalšího čištění. N-fenylacetyl-L-methionin (0,1285 g, 0,447 mmolů) byl rozpuštěn v 3,0 ml dioxanu a iso-butylalkoholu (0,2 ml) a zpracováván EDC (0,094 g, 0,492 mmolů) a katalytickým DMAP (0,015 g). Po míchání po dobu 17 hodin při teplotě 23 °C byla směs odpařen za sníženého tlaku na olej, residuum bylo zředěno v

EtOAc a promýváno 0,1 N HCl a nasyceným hydrogenuhličitanem sodným. Chromatografie na silikagelu použitím 98:2 $CHCl_3$/MeOH jako vymývacího rozpouštědla poskytla čistý produkt.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,4-7,23 (m, 5H), 6,14 (bd, 1H), 4,70 (m, 1H), 3,89 (d, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,43 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,93 (m, 2H), 0,94 (d, 6H).

$C_{17}H_{25}NO_3S$ (MW = 323,17, hmotová spektroskopie (M^+ 323)

Příklad 37

Syntéza N-(fenylacetyl)-L-leucinu ve formě iso-butylesteru

L-Leucine (Aldrich) (0,1149, 0,869 mmolů) byl vyjmut v dioxanu (5,0 ml) a zpracováván nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5,0 ml) následovaného fenylacetylchloridem (Aldrich) (0,114 ml, 0,822 mmolů). Po míchání po dobu 17 hodin při teplotě okolí směs byla zředěna ethylacetátem, vrstvy byly odděleny a vodná vrstva byla okyselena na pH 2 pomocí 5N HCl. Surový produkt byl extrahován do ethylacetátu, sušen nad síranem sodným, sušen ve vakuu a používán bez dalšího čištění. N-Fenylacetyl-L-leucin (0,0081 g, 0,038 mmolů) byl rozpuštěn v 2,0 ml $CHCl_3$ (prostého EtOH) a iso-butylalkoholu (0,055 ml) a zpracováván P-EPC (100 mg, 0,87 miliekvivalentů). Směs byla míchána po dobu 4 dní, filtrována přes vrstvu bavlny a filtrát byl odpařen za sníženého tlaku na olej, který byl dostatečně čistý pro testování.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,22 (m, 5H), 5,57 (d, 1H), 4,35 (m, 1H), 3,35 (m, 3H), 1,35 (m, 4H), 0,68 (m, 9H).

$C_{18}H_{27}NO_3$ (MW = 305,40, hmotová spektroskopie (M^+ 305)).

Příklad 38

Syntéza N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu ve formě 3-methylbut-2-enylesteru

Postupem podle obecné procedury C uvedené výše a použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z Příkladu D uvedeného výše) a 3-methylbut-2-en-1-olu (Aldrich) může být připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno kapalinovou chromatografií použitím směsi 30 % EtOAc/hexan jako vymývacího rozpouštědla.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,39-7,16 (m, 4H), 6,06 (d, 1H), 5,38-5,29 (m, 1H), 4,63 (d, J = 9 Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,79 (s, 3H), 1,7 (s, 3H), 1,39 (d, J = 9 Hz, 3H)

Příklad 39

Syntéza N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu ve formě cyklopropylmethylesteru

Postupem podle obecné procedury C uvedené výše a použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z Příkladu D uvedeného výše a cyklopropylmethanolu (Aldrich) může být připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno kapalinovou chromatografií použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako vymývacího rozpouštědla.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,2-7,1 (m, 4H), 6,09 (s, 1H), 4,6 (dq, J = 9 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 1,2

(d, J = 9Hz, 3H), 1,2-1,0 (m, 1H), 0,603-0,503 (m, 2H), 0,300-0,203 (m, 2H).

Příklad 40

Syntéza N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu ve formě 2-thienylmethylesteru

Postupem podle obecné procedury C uvedené výše a použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z Příkladu D uvedeného výše a 2-thiofenmethanolu (Aldrich) může být připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno kapalinovou chromatografií použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako vymývacího rozpouštědla.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,37-6,97 (m, 7H), 5,97 (q, J = 14 Hz, 2H), 4,6 (dq, J = 9 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,38 (d, J = 9Hz, 3H).

Příklad 41

Syntéza N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu ve formě (1-methylcyklopropyl)methylesteru

Postupem podle obecné procedury C uvedené výše a použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z Příkladu D uvedeného výše a (1-methylcyklopropyl)methanolu (Aldrich) může být připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno kapalinovou chromatografií použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako vymývacího rozpouštědla.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 8,6 (bd, J = 9 Hz, 1H), 3,86 (q, J = 14

Hz, 2H), 3,4 (s, 2H), 2,29 (q, J = 9 Hz, 1H), 1,3 (d, J = 9Hz, 3H), 1,03 (s, 3H), 0,5- 0,4 (m, 2H), 0,4-0,28 (m, 2H).

Příklad 42

Syntéza N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu ve formě 3-thienylmethylesteru

Postupem podle obecné procedury C uvedené výše a použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z Příkladu D uvedeného výše a 3-thiofenmethanolu (Aldrich) může být připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno kapalinovou chromatografií použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako vymývacího rozpouštědla.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 8,03 (bd, J = 9 Hz, 1H), 7,56-7,5 (m, 1H), 7,47 (bs, 1H), 7,4-7,17 (m, 4H), 7,06 (d, J = 9 Hz, 1H), 5,1 (s, 2H), 4,3 (dq, 1H), 1,3 (d, J = 9 Hz, 3H).

Příklad 43

Syntéza N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu ve formě 2-methylcyklopentylesteru

Postupem podle obecné procedury C uvedené výše a použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z Příkladu D uvedeného výše a 2-methylcyklopentanolu (Aldrich) může být připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno kapalinovou chromatografií použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako vymývacího rozpouštědla.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,39-7,16 (m, 4H), 6,3 (bd, 1H), 4,79-

4,7 (m, 1H), 4,6-4,25 (m, J = 9 Hz, 1H), 3,577 (s, 2H), 2,09-1,8 (m, 2H), 1,74-1,6 (m, 2H), 1,39 (dd, J = 9 Hz, 3H), 1,2 (dt, J = 9 Hz, 1H), 0,979 (dd, J = 9 Hz, 2H)
$C_{17}H_{22}NO_3Cl$ (MW = 323,52, hmotová spektroskopie (MH^+ 323).

Příklad 44

Syntéza N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu ve formě 2-methylprop-2-enylesteru

Postupem podle obecné procedury C uvedené výše a použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z Příkladu D uvedeného výše a 2-methylprop-2-en-1-olu (Aldrich) může být připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno kapalinovou chromatografií použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako vymývacího rozpouštědla.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,39-7,16 (m, 4H), 6,03 (bs, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,7- 4,29 (m, 3H), 2,59 (s, 2H), 1,73 (s, 3H), 1,43 (d, J = 9 Hz, 3H)
$C_{15}H_{18}NO_3Cl$ (MW = 295,76, hmotová spektroskopie (MH^+ 295)).

Příklad 45

Syntéza N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu ve formě cyklohex-2-enylesteru

Postupem podle obecné procedury C uvedené výše a použitím N-(3-chlorfenylacetyl)alaninu (z Příkladu D uvedeného výše a cyklohex-2-en-1-olu (Aldrich) může být připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno kapalinovou chromatografií použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan

jako vymývacího rozpouštědla.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 8,6 (bd, J = 9 Hz, 1H), 7,4-7,2 (m, 4H), 6,0-5,8 (m, 1H), 5,7-5,5 (m, 1H), 5,1 (bs, 1H), 4,13-4,29 (m, 1H), 3,5 (s, 2H), 2,1- 1,9 (m, 2H), 1,8-1,69 (m, 1H), 1,69-1,49 (m, 4H), 1,3 (dd, J = 9 Hz, 3H)
$C_{17}H_{20}NO_3Cl$ (MW = 321,8, hmotová spektroskopie (MH^+ 321,2)).

Příklad 46
Syntéza N-[(2-fenylbenzoxazol-5-yl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru
Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 5-(2-fenylbenzoxazol)-yl-octové kyseliny (CAS # 62143-69-5) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury I uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 8,24 (m, 3H), 7,68 (m, 1H), 7,51 (m, 5H), 6,04 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,85 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,35 (d, 3H), 0,87 (d, 6H).
$C_{22}H_{24}N_2O_4$ (MW = 380, hmotová spektroskopie (MH^+ 381)).

Příklad 47
Syntéza N-[(3-methylthiofenyl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru
Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3-methylthiofenyloctové kyseliny (CAS # 18698-73-2) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké

vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,14 (m, 2H), 7,01 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,35 (d, 3H) 0,85 (d, 5H).

$C_{16}H_{23}NO_3S$ (MW = 309, hmotová spektroskopie (MH^+ 310)).

Příklad 48

Syntéza N-4-[(2-furyl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 2-furyloctové kyseliny (CAS # 2745-26-8) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,36 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 6,21 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,38 (d, 3H) 0,89 (d, 6H).

$C_{13}H_{19}NO_4$ (MW = 253, hmotová spektroskopie (MH^+ 254)).

Příklad 49

Syntéza N-[(benzofuran-2-yl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím benzofuran-2-yloctové kyseliny (Maybridge) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné

procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,51 (m, 1H), 7,44 (m, 1H),7,25 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,60 (m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 1,88 (m, 1H), 1,38 (d, 3H), 0,87 (d, 6H).

$C_{17}H_{21}NO_4$ (MW = 303, hmotová spektroskopie (MH^+ 304)).

Příklad 50

Syntéza N-[(benzothiofen-3-yl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím thianaften-3-yloctové kyseliny (Lancaster) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,89 (m, 1H), 7,76 (m, 1H), 7,38 (m, 3H), 6,07 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,82 (s, 4H), 1.M (m, 1H), 1,32 (d, 3H) 0,85 (d, 6H).

$C_{17}H_{21}NO_3S$ (MW = 319, hmotová spektroskopie (MH^+ 320)).

Příklad 51

Syntéza N-[(2-chlor-5-thienyl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím

5-chlor-2-thienyloctové kyseliny (CAS # 13669-19-1 a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 6,77 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,31 (m, 1H), 4,59 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,38 (s, 2H), 1,90 (m, 1H), 1,39 (d, 3H), 0,89 (d, 5H).

$C_{13}H_{18}NO_3SCl$ (MW = 303, hmotová spektroskopie (MH^+ 303)).

Příklad 52

Syntéza N-[(3-methylisoxazol-5-yl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím (3-methyl-isoxazol-5- yl)octové kyseliny (CAS # 19668-85-0) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 6,07 (s, 2H), 4,56 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,94 (m, 1H), 1,89 (d, 3H) 0,91 (d, 6H).

$C_{13}H_{20}N_2O_4$ (MW = 268, hmotová spektroskopie (MH^+ 269)).

Příklad 53

Syntéza N-[(2-fenylthiothienyl)acetyl]alaninu ve formě iso-

butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím (2-fenyl-thiothienyl)octové kyseliny a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,21-7,11 (m, 6H), 6,92 (d, 1H), 4,56(m, 1H), 3,87 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,38 (d, 3H) 0,89 (d, 6H).

$C_{19}C_{23}NO_3S_2$ (MW = 377, hmotová spektroskopie (MH^+ 378)).

Příklad 54

Syntéza N-[(6-methoxybenzothiofen-2-yl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím (6-methoxythianaften-2- yl)octové kyseliny a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,59 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,87(s, 3H), 3.M (m, 2H), 3,76 (s, 2H),1,85 (m, 1H), 1,30 (d, 3H) 0,86 (d, 6H).

$C_{18}H_{23}NO_4S$ (MW = 3491, hmotová spektroskopie (MH^+ 350)).

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,59 (d, 1H), 7,33 (d, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,03 (dd, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,87(s, 3H), 3.M (m, 2H), 3,76 (s, 2H),1,85 (m, 1H), 1,30 (d, 3H) 0,86 (d, 6H).
$C_{18}H_{23}NO_4S$ (MW = 3491, hmotová spektroskopie (MH^+ 350)).

Příklad 55

Syntéza N-[(3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím (3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)octové kyseliny (CAS # 90771-06-5) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,47 (m, 5H), 4,66 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 3,91 (m, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,48 (d, 3H) 0,93 (d, 6H).
$C_{17}H_{21}N_3O_3S$ (MW = 347, hmotová spektroskopie (MH^+ 348)).

Příklad 56

Syntéza N-[(2-fenyloxazol-4-yl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím (2-fenyloxazol-4- yl)octové kyseliny (CAS # 22086-89-1) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

Příklad 57

Syntéza N-[(3-methylfenyl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3-methylfenyloctové kyseliny (Aldrich) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,21 (m, 1H), 7,07 (m, 3H), 4,54 (m, 1H), 3,83 (m, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,87 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 0,88 (d, 6H).

$C_{16}H_{23}NO_3$ (MW = 277, hmotová spektroskopie (MH^+ 278)).

Příklad 58

Syntéza N-[(2,5-difluorfenyl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 2,5-difluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,08-6,94 (m, 3H), 4,57 (m, 1H), 3,91 (m, 2H), 3,56 (s, 2H), 1,92 (m, 1H), 1,41 (d, 3H) 0,91 (d,

6H).

$C_{15}H_{19}NO_3F_2$ (MW = 299, hmotová spektroskopie (h1H+ 300)).

Příklad 59

Syntéza N-[(3,5-diflurofenyl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 6,81 (m, 2H), 6,74 (m, 1H), 6,06 (m, 1H), 4,57 (m, 1H), 3,92 (m, 2H), 3,51 (s, 2H), 1,94 (m, 1H), 1,36 (d, 3H) 0,87 (d, 6H).

$C_{15}H_{19}NO_3F_2$ (MW = 299, hmotová spektroskopie (MH^+ 300)).

Příklad 60

Syntéza N-[(3-thienyl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 3-thiofenoctové kyseliny (Aldrich) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,33 (m, 1H), 7. 14 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 6,5 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,88 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,37 (d, 3H) 0,92 (d, 6H).

Optická rotace: $[\alpha]_{23}$ -52 (c 1 MeOH) @ 589 nm.

$C_{13}H_{19}NO_3S$ (MW = 269, hmotová spektroskopie (MH^+ 269)).

Příklad 61

Syntéza N-[(4-methylfenyl)acetyl]-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury I uvedené výše a použitím 4-methylfenyloctové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno filtrací, jak je popsáno v obecné proceduře.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,11 (s, 4H), 5,93 (m, 1H), 4,58 (m, 1H), 3,58 (m, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,89 (m, 1H), 1,32 (d, 3H), 0,89 (d, 6H).

$C_{16}H_{23}NO_3$ (MW = 277,35, hmotová spektroskopie (MH^+ 278)).

Příklad 62

Syntéza N-(fenylacetyl)-L-alaninu ve formě S-1-(methoxykarbonyl) iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury K a použitím (S)-(+)-2-hydroxy-2-methylmáselné kyseliny (Aldrich) namísto aminokyseliny byl připraven methyl (S)-(+)-2- hydroxy-2-methylbutyrát. Methyl (S)-(+)-2-hydroxy-2-methylbutyrát byl potom kopulován s karbobenzyloxy-L-alaninem (Aldrich)

použitím obecné procedury E a tím se získal karbobenzyloxy-L-alanin ve formě S-1-(methoxykarbonyl)iso-butylesteru. Karbobenzyloxy-L-alanin ve formě S-1-(methoxykarbonyl)iso-butylesteru (1,0 g) byl potom rozpuštěn v 20 ml methanolu a 6N HCl (0,5 ml) a bylo přidáno 10 % paládium na aktivním uhlí (0,1 g). Tato reakční směs byla hydrogenován při tlaku 40 psi vodíku v Parrově přístroji po dobu 5 hodin při teplotě okolí a potom filtrována přes vrstvu Celitu. Filtrát byl koncentrován za sníženého tlaku a tím se získal L-alanin S-1-(methoxykarbonyl) ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (98 % výtěžek). L-Alanin S-1-(methoxykarbonyl) ve formě hydrochloridu iso-butylesteru byl potom kopulován s fenyloctovou kyselinou použitím obecné procedury G a tím se získala sloučenina z názvu.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ= 7,35 - 7,20 (m, 5H), 6,22 (bd, 1H), 4,83 (d, 1H), 4,65 (p, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,21 (m, 1H), 1,40 (d, 3H), 0,97 (d, 3H), 0,93 (d, 3H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 173,25, 171,18, 170,22, 135,11, 129,94, 129,50, 127,88, 52,67, 48,49, 43,98, 30,53, 19,21, 18,75, 17,58.

Příklad 63

Syntéza N-[(3-nitrofenyl)acetyl]-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury H uvedené výše a použitím 3-nitrofenyloctové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a

čištění bylo prováděno rekrystalizací z butylchloridu.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 8,17 (m, 2H), 7,68 (d, 1H), 7,52 (t, 1H), 6,18 (m, 1H), 4,48 (m, 1H), 3,94 (m, 2H), 3,67 (s, 2H), 1,93 (m, 1H), 1,42 (d, 3H), 0,91 (d, 3H).
Optická rotace: $[\alpha]_{23}$ -49 (c 5, MeOH).

Příklad 64
Syntéza N-[(3,5-difluorfenyl)acetyl]alaninu ve formě ethylesteru
Postupem podle obecné procedury G a použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a alaninu ve formě ethylesteru (Aldrich) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 93 °C-95 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (Rf = 0,8 v EtOAC) a čištění bylo prováděno chromatografií na silikagelu použitím EtOAc jako vymývacího rozpouštědla, následovanou rekrystalizací z 1-chlorbutanu.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr (DMSO-d_6): δ = 1,30 (d, 3H); 3,52 (s, 2H).
$C_{13}Hr_{15}NO_3F_2$ (MW = 271,26, hmotová spektroskopie (MH^+ 271)).

Příklad 65
Syntéza N-[(3-nitrofenyl)acetyl]methioninu ve formě ethylesteru
Postupem podle obecné procedury G uvedené výše a použitím 3-nitrofenyloctové kyseliny (Aldrich) a methioninu ve formě hydrochloridu ethylesteru (Aldrich) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno

rekrystalizací z butylchloridu. NMR data byla následující:
^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ G= 8,18 (s, 1H), 8,15 (d, 1H) 7,66 (d, 1H), 7,48 (t, 1H), 6,30 (m, 1H), 4,67 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,12 (m, 2 H), 2,08 (s, 3H), 1,27 (t, 3H).
Optická rotace: $[\alpha]_{23}$ -30 (c 5, MeOH).

Příklad 66
Syntéza N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu ve formě iso-butylesteru
Postupem podle obecné procedury G uvedené výše a použitím 3-chlorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a alaninu ve formě iso-butylesteru (připraven postupem podle obecné procedury J uvedené výše) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,29 (m, 3H), 7. 18 (m, 1H), 6,0 (m, 1H), 4,56 (m, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,53 (s, 2H), 1,91 (m, 1H), 1,39 (d, 3 H), 0,91 (d, 3H).
Optická rotace: [α] -45 (c 5, MeOH).
$C_{15}H_{20}NO_3Cl$ (MW =; 297,78, hmotová spektroskopie (MH^+ 297).

Příklad 67
Syntéza N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu ve formě 2-(N,N-dimethylamino)ethylesteru
Postupem podle obecné procedury C uvedené výše a použitím N-(3-chlorfenyl- acetyl)alaninu (z Příkladu D uvedeného výše a 2-(N,N-dimethyl amino) ethanolu (Aldrich) může být připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována

chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno kapalinovou chromatografií použitím směsi 0,1:2:0,79 NH_4OH:EtOH:$CHCl_3$ jako vymývacího rozpouštědla.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr ($CDCl_3$): 7,37 (s, 1H), 7,33-7,2 (m, 3H), 4,675-4,6 (m, 1H), 4,5- 4,37 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 1H), 3,6 (d, J = 7 Hz, 2H), 2,86 (s, 2H), 2,3 (s, 6H), 1,23 (d, J = 9 Hz, 3H).
$C_{15}H_{21}N_2O_3Cl$ (MW = 313,799, hmotová spektroskopie (M^+ 313)).

Příklad 68
Syntéza 2-[(3,5-dichlorfenyl)acetamido]hexanové kyseliny ve formě methylesteru
Postupem podle obecné procedury F uvedené výše a použitím 3,5-dichlorfenyloctové kyseliny (z Příkladu C uvedeného výše) a L-norleucinu ve formě hydrochloridu methylesteru (Bachem) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 77 °C-78 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (Rf = 0,70 v 40 % EtOAC/hexanech) a čištění bylo prováděno mžikovou chromatografií na silikagelu použitím 40 % EtOAc/hexany jako vymývacího rozpouštědla.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,20 (s), 7,18 (s), 6,6 (m), 4,55 (m), 3,7 (s), 3,5 (s), 3,4 (s), 2,0 (s), 1,8 (m), 1,6 (m), 1,2 (m), 0,8 (t).
^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 173,54, 169,67, 138,43, 135,72, 128,33, 128,07, 78,04, 77,62, 77,19, 53.M, 52,90, 43,14, 32,57, 27,87, 22,81, 14,41.

Příklad 69

Syntéza N-[(3,5-dichlorfenyl)acetyl]-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury F uvedené výše a použitím 3,5-dichlorfenyloctové kyseliny (z Příkladu C uvedeného výše) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 1150-116 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (Rf = 0,40 v 3 % methanol/dichlormethan) a čištění bylo prováděno mžikovou chromatografií na silikagelu použitím směsi 3 % methanol/dichlormethan jako vymývacího rozpouštědla.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,27 (d, J = 2 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,22 (d, J = 6 Hz, 1H), 4,59 (kvint., J = 7 Hz, 1H), 3,9 (q, J = 4 Hz, 2H), 3,5 (s, 2H), 1,9 (m, 1H), 1,4 (d, J = 7 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 7 Hz, 6H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 173,45, 169,37, 138,31, 135,75, 128,39, 128,11, 78,04, 77,61, 77,19, 72,19, 54,03, 48,97, 43,12, 28,24, 19,52, 19,49, 19,09.

$C_{15}H_{19}NO_3Cl_2$ (MW = 331,9, hmotová spektroskopie (MH^+ 332)).

Příklad 70

Syntéza N-(cyklohexylacetyl)-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury B uvedené výše a použitím cyklohexyloctové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky,

cyklohexyloctové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 92 °C- 93 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (Rf = 0,39 v 1:3 EtOAc:hexan) a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,85-1,01 (m, 2H), 1,05- 1,35 (m, 3H), 1,40 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,60-1,85 (m, 6H), 1,95 (m, 1H), 2,06 (d, J =t 7,0 Hz, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,61 (m, 1H), 6,08 (bd, 1H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 18,7, 18,9, 26,0, 26,1, 27,6, 33,0, 35,3, 44,6, 47,9, 71,4, 171,8, 173,3.

$C_{15}H_{27}NO_3$ (MW = 269,39, hmotová spektroskopie (MH^+ 270)).

Příklad 71

Syntéza N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury B uvedené výše a použitím cyklopentyloctové kyseliny (Aldrich) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 62 °C - 64 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (R_f = 0,37 v 1: EtOAc:hexan) a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O, následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 0,87 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,01-1,17 (m, 2H), 1. 4 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,40-1,62 (m, 4H), 1,70-1,83 (m, 2H), 1,89 (m, 1H , 2,15 (m, 3H), 3,86 (m, 2H), 4,55 (m, 1H), 6,30 (d, J = 7,1 Hz, 1H .

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 18,4, 18,78, 18,80, 24,8 (velmi vysoký), 27,5, 32,2 , 32,32, 36,9, 42,5, 47,7, 71,2, 172,2, 173. .

Elementární Analýza

Vypočteno (%): C, 65,85; H, 9,87; N, 5,49;

Nalezeno(%): , 66,01; H, 10,08; N, 5,4 .

$C_{14}H_{25}NO_3$ (MW = 255,36, hmotová spektroskopie (MH^+ 256)

Příklad 72

Syntéza N-[(cyklohex-1-enyl)acetyl]-L-alaninu ve formě iso-butylesteru

Postupem podle obecné procedury B uvedené výše a použitím cyklohex-1-enyloctové kyseliny (Alfa) a L-alaninu ve formě hydrochloridu iso-butylesteru (z Příkladu B uvedeného výše) byla připravena sloučenina z názvu ve formě pevné látky, která má teplotu tání 49 °C-51 °C. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (R_f = 0,40 v 1:3 EtOAc:hexan) a čištění bylo prováděno extrakcí Et_2O následovanou promýváním vodným K_2CO_3 a vodným HCl.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 0,91 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 H , 3H), 1,40 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,52-1,70 (m, 4H), 1,97 (m, 3H), 2,06 (b , 2H), 2,89 (s, 2H), 3,92 (m, 2H), 4,59 (m, 1H), 5,65 (s, 1H), 6,33 (d, J = 6,6 Hz, 1H).

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 18,7, 18,91, 18,93, 21,9, 22,7, 25,3, 27,6, 28,3, 46,1, 47,9, 71,4, 127,1, 132,5, 170,6, 173,1.

Elementární Analýza
Vypočteno (%): C, 67,38; H, 9,42; N, 5,24;
Nalezeno(%): C, 67,34; H, 9,54; N, 5,16.
$C_{15}H_{25}NO_3$ (MW = 267,37, hmotová spektroskopie (MH^+ 268)).

Příklad 73
Syntéza N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alaninu ve formě 3-methylbut-2-enyl thioesteru
Postupem podle obecné procedury C uvedené výše a použitím N-[(3-chlorfenyl)acetyl] alaninu a 3-methyl-2-butenthioesteru (TCI) může být připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu a čištění bylo prováděno kapalinovou chromatografií použitím směsi 3:7 EtOAc:hexan jako vymývacího rozpouštědla.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr (DMSO-d_6): δ = 5,2-5,075 (m, 1H), 4,37 (dq, J = 9 Hz, 1H), 3,56 (s), 3,43 (d, J = 12 Hz, 2H), 1,266 (d, J = 12 Hz, 6H), 1,3 (d, J = 9 Hz, 3H).
$C_{16}H_{20}NO_2ClS$ (MW = 325,86, hmotová spektroskopie (M^+ 325)).

Příklad 74
Syntéza N-[(2-fenyl)-2-fluoracetyl]alaninu ve formě ethylesteru
Postupem podle obecné procedury F uvedené výše a použitím α-fluorfenyl octové kyseliny (Aldrich) a alaninu ve formě ethylesteru (Aldrich) byla připravena sloučenina z názvu. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu (Rf = 0,75 v 1: 1 EtOAc/hexan) a čištění bylo prováděno chromatografií na silikagelu použitím směsi 1:2

ethylacetát/hexany jako vymývacího rozpouštědla.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr (DMSO-d_6): δ = 1,14 (q, 3H), 1,34 (d, 3H), 4,07 (m, 2H), 4,33 (m, 1H), 5,84 (d, 1H), 6,01 (d, 1H), 7,40-7,55 (m, 5H), 8,87 (m, 1H).
$C_{13}H_{16}NO_3F$ (MW = 253,27, hmotová spektroskopie (MH^+ 253)).

Příklad 75
Syntéza N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinu ve formě methylesteru
Postupem podle obecné procedury F uvedené výše a použitím 3,5-difluorfenyloctové kyseliny (Aldrich) a L-fenylglycinu ve formě hydrochloridu methylesteru (Bachem) byla připravena sloučenina z názvu.
NMR data byla následující:
^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,4-7,3 (m, 5H), 6,9-6,7 (m, 3H), 6,55 (d 1H, 7,1 Hz), 5,56 (d 1H 7 Hz), 3,72 (s 3H), 3,57 (s 2H)
^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 197,6, 177,6, 171,8, 169,3, 136,7, 129,6, 129,3, 127,8, 113,0, 112,9, 112,7, 111,4, 103,8, 103,5, 65,1, 57,2, 53,5, 45,1, 43,3, 43,3
$C_{17}H_{15}NO_3F_2$ (MW = 319,31, hmotová spektroskopie (MH^+ 320)).

Příklad 76
Syntéza N-(3,5-difluorfenylacetyl)-L-fenylglycinu ve formě iso-butylesteru
3,5-difluorfenyloctová kyselina (Aldrich) byl EDC kopulována s L-fenylglycinem ve formě hydrochloridu methylesteru (Bachem) použitím obecné procedury F uvedené výše. Výsledná sloučenina byla umístěna do velkého přebytku požadovaného alkoholu. Bylo přidáno katalytické množství

bezvodého NaH a reakce byla sledována chromatografií na tenké vrstvě. dokud již nebyla detekována přítomnost výchozího materiálu. Reakce byla zastavena mililitry 1N HCl a po několika minutách míchání byl přidán nasycený vodný $NaHCO_3$. Objem reakční směsi byla zmenšen v rotační odparce, až byl odstraněn přebytek alkoholu a potom zbývající residuum bylo vyjmuto v ethylacetátu a byla přidána další voda. Organická fáze byla promývána nasyceným vodným NaCl a sušena nad $MgSO_4$. Roztok byl zbaven rozpouštědla v rotační odparce a residuum, představující surový produkt, bylo potom dále čištěno chromatografií.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,35-7,3 (m, 5H), 6,8-6,7 (m 3H), 6,60 (d 1H, 7 Hz), 5,55 (d 1H 7,1 Hz), 3,9 (m 2H), 3.M (s 2H), 1,85 (m 1H 7 Hz), 0,8 (q 6H 7 Hz)

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 171,3, 169,3, 165,4, 138,5, 137,0, 129,5, 129,2, 127,6, 113,1, 113,0, 112,8, 112,7, 103,8, 103,5, 103,2, 75,5, 57,2, 43,4, 43,3, 28,2, 19,3

$C_{20}H_{21}NO_3F_2$ (MW = 361,39, hmotová spektroskopie (MH^+ 362)).

Příklad 77

Syntéza N-(cyklopentylacetyl)-L-fenylglycinu ve formě methylesteru

Postupem podle obecné procedury D uvedené výše a použitím cyklopentyloctové kyseliny (Aldrich) s L-fenylglycinem ve formě hydrochloridu methylesteru (Bachem) byla připravena sloučenina z názvu.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,35 (s, 5H), 6,44 (bd, 1H), 5,6 (d, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,24 (bs, 3H), 1,9-1,4 (m, 6H), 1,2-1,05

(m, 2H)

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 172,3, 171,7, 136,7, 129,0, 128,6, 127,3, 56,2, 52,7, 42,5, 36,9, 32,40, 32,38, 24,8

Příklad 78

Syntéza N-(cyklopentylacetyl)-L-alaninu ve formě methylesteru

Postupem podle obecné procedury D uvedené výše a použitím cyklopentyloctové kyseliny (Aldrich) s L-alaninem ve formě hydrochloridu methylesteru (Sigma) byla připravena sloučenina z názvu.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 6,38 (d, 1H), 4,50 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,13 (bs, 3H), 1,80-1,00 (m (zahrnuje d při 1,30, 3H), 11H)

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 173,7, 172,5, 52,1, 47,6, 42,3, 36,8, 32,15, 32,14, 18,0

$C_{11}R_{19}NO_3$ (MW = 213,28, hmotová spektroskopie (MH^+ 214)).

Příklad 79

Syntéza N-(cyklopropylacetyl)-L-fenylglycinu ve formě methylesteru

Postupem podle obecné procedury D uvedené výše a použitím cyklopropyloctové kyseliny (Aldrich) s L-fenylglycinem ve formě hydrochloridu methylesteru (Bachem) byla připravena sloučenina z názvu.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 7,35 (m, 5H) 6,97 (M, J = 7,2 Hz, 1H) 5,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 3H), 2,17 (m, 2H), 1,05-0,95 (m, 1H), 0,62 (m, 2H), 0,02 (m, 2H)

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 171,9, 174,6, 136,6, 129,0, 128,5, 127,2, 56,1, 52,7, 41,0, 6,9, 4,37, 4,33

Příklad 80

Syntéza N-(cyklopropylacetyl)-L-alaninu ve formě methylesteru

Postupem podle obecné procedury D uvedené výše a použitím cyklopropyloctové kyseliny (Aldrich) s L-alaninem ve formě hydrochlorid methylesteru (Sigma) byla připravena sloučenina z názvu.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 6,60 (d, 1H), 4,55 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,10 (m, 2H), 1,34 (d, 3H), 0,95 (m, 1H), 0,58 (m, 2H) 0,15 (m, 2H)

^{13}C-nmr ($CDCl_3$): δ = 173,7, 172,3, 52,3, 47,7, 41,0, 18,2, 6,7, 4,27, 4,22

Příklad 81

Syntéza N-[(3-nitrofenyl)acetyl]-L-methioninu ve formě isobutylesteru

Postupem podle obecné procedury H uvedené výše a použitím nitrofenyloctové kyseliny (Aldrich) a L-methioninu (Aldrich) byla připravena sloučenina z názvu ve formě snědého oleje. Reakce byla monitorována chromatografií na tenké vrstvě na silikagelu.

NMR data byla následující:

^{1}H-nmr ($CDCl_3$): δ = 8,16 (m,2H) 7,67 (d,1H) 7,32 (t, 1H), 6,31 (bd, 1H), 4,69 (m, 1H), 3,90 (d, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,47 (t, 2H), 2,15 (m, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,90 (m, 2H), 0,91 (d, 6H).

$C_{17}H_{24}N_2O_5S$ (MW = 368,4, hmotová spektroskopie (MH^+. 368)).

Příklad 82

Buněčné prohledávání pro detekci inhibitorů tvorby β-amyloidu

Množství sloučenin obecného vzorce I uvedeného výše bylo testováno na jejich schopnost inhibice vytváření β-amyloidu v buňkách, obsahujících švédskou mutaci. Tato prohledávací analýza používala buňky (K293 = linie lidských ledvinových buněk), které byly stabilně transfektovány genem amyloidového prekursorového proteinu 751 (APP751), obsahujícího dvojitou mutaci $Lys_{651}Met_{652}$ na $Asn_{651}Leu_{652}$ (při číslování APP751) způsobem, který byl popsán v publikaci mezinárodní patentové přihlášky č. 94/10569[8] a v Citron a kol.[11]. Tato mutace je obecně nazývána švédskou mutací a buňky, označené jako „293 751 SWE", byly vloženy na destičky Corning s 96 jamkami v množství 1,5-2,5 x 10^4 buněk na jamku v Dulbeccově minimálním esenciálním mediu s přídavkem 10% fetálního hovězího séra. Počet buněk je důležitý k tomu, aby bylo dosaženo ELISA výsledků pro β-amyloid v lineární oblasti analýzy (přibližně od 0,2 do 2,5 ng na ml).

Po inkubaci přes noc při teplotě 37 °C v inkubátoru ekvilibrovaném 10% oxidem uhličitým byla média odstraněna a nahrazena 200 ml sloučeniny obecného vzorce I (lék), obsahující médium, na jamku pro dvouhodinové předběžné působení a buňky byly inkubovány výše uvedeným způsobem.

Zásobní roztoky léku byly připraveny v 100% dimethylsulfoxidu, tak aby při konečné koncentraci léku, použité při zpracování, koncentrace dimethylsulfoxidu nepřekročila 0,5% a byla ve skutečnosti obvykle rovna 0,1%.

Na konci periody předběžného působení byla média opět odstraněna a nahrazena médiem, obsahujícím čerstvý lék výše uvedeným způsobem a buňky byly inkubovány po dobu dalších dvou hodin. Po tomto zpracování byly destičky centrifugovány v přístroji Beckman GPR při 1200 otáčkách za minutu po dobu pěti minut při teplotě okolí na peletové buněčné zbytky ze zpracovaného média. Z každé jamky bylo 100 ml zpracovaného média nebo jeho vhodného zředění přeneseno na ELISA destičku pokrytou protilátkou 266^{13} proti aminokyselinám 13-28 β-amyloidového peptidu, která je popsána v publikaci mezinárodní patentové přihlášky č. $94/10569^{8}$ a uchováváno při teplotě 4 °C přes noc. ELISA test, používající označené protilátky $6C6^{13}$ proti aminokyselinám 1-16 β-amyloidového peptidu byl proveden následující den pro určení množství vytvořeného β-amyloidového peptidu.

Cytotoxické účinky sloučenin byly měřeny modifikací způsobu, který popsali Hansen a kol.,[12]. K buňkám, které zůstaly v tkáňové kultuře na destičce bylo přidáno 25 ml zásobního roztoku (5 mg/ml) 3,(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-difenyltetrazolium bromidu (MTT) do konečné koncentrace 1 mg/ml. Buňky byly inkubovány při teplotě 37 °C po dobu jedné hodiny a buněčná aktivita byla zastavena přidáním stejného objemu MTT lýzového pufru (20% hmotn./obj.

dodecylsulfátu sodného v 50% dimethylformamidu, pH 4,7). Úplná extrakce byla dosažena protřepáváním přes noc při teplotě okolí. Byl měřen rozdíl OD_{562nm} a OD_{650nm} v mikrodestičkové čtečce Molecular Device UV_{max} jako indikátor buněčné životaschopnosti.

Výsledky ELISA analýzy β-amyloidového peptidu byly upraveny podle standardní křivky a vyjádřeny jako ng/ml β-amyloidového peptidu. Pro normalizaci na cytotoxicitu, byly tyto výsledky děleny výsledky MTT a vyjádřeny jako procento výsledku proti kontrolnímu vzorku bez léku. Všechny výsledky představují střední hodnotu a standardní odchylku z alespoň šesti opakovaných pokusů.

Testované sloučeniny byly analyzovány na aktivitu pro inhibici vytváření β-amyloidového peptidu v buňkách, používajíce tento test. Výsledky tohoto testu ukazují, že každá ze sloučenin podle předloženého vynálezu, která byla testována, snižuje vytváření β-amyloidového peptidu o alespoň 30% ve srovnání s kontrolním vzorkem.

Příklad 83

In vivo potlačení uvolňování a/nebo syntézy β-amyloidu

Tento příklad ilustruje, jak sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být testovány na *in vivo* potlačení uvolňování a/nebo syntézy β-amyloidu. Pro tyto experimenty byly použity 3 až 4 měsíce staré PDAPP myši [Games a kol., (1995) Nature 373:523-527]. V závislosti na tom, která

sloučenina byla testována, byla sloučenina obvykle připravena s koncentrací 5 nebo 10 mg/ml. Vzhledem k nízké rozpustnosti sloučenin, mohly být podávány s různými vehikuly, jako je kukuřičný olej (Safeway, South San Francisco, CA); 10% EtOH v kukuřičném oleji (Safeway); 2-hydroxypropyl-b-cyklodextrin (Research Biochemicals International, Natick MA); a karboxymethyl-celulóza (Sigma Chemical Co., St. Louis MO). Konkrétně pro příklad 141 byla vehikulem karboxymethyl-celulóza (Sigma).

Myším byla podána dávka subkutánně pomocí jehly velikosti 26 a po 3 hodinách byla zvířata usmrcena CO_2 narkózou a krev byla odebrána srdeční punkcí, používajíce 1 cc 25G 5/8" tuberkulinovou stříkačku/jehlu, potřenou roztokem 0,5 M EDTA, pH 8,0. Krev byla vložena do Becton-Dickinsonovy vakuové trubice, obsahující EDTA a odstřeďovány po dobu 15 minut při 1500 g a při teplotě 5 °C. Potom byly odebrány myší mozky a kortex a hippocampus byly disektovány a uloženy na led.

1. Mozkový test

Pro přípravu hippocampální a kortikální tkáně pro enzymově vázaný imunosorbentní test (ELISA) byla každá oblast mozku homogenizována v 10 objemech ledového guanidinového pufru (5,0 M guanidin-HCl, 50 mM Tris-HCl, pH 8,0) používajíce motorizovaný drtič Kontes (Fisher, Pittsburgh PA). Homogenáty byly jemně homogenizovány na rotující platformě po dobu tří až čtyř hodin při teplotě okolí a uchovávány při teplotě -20 °C kvantitativním stanovením β-amyloidu.

Mozkové homogenáty byly zředěny 1:10 ledovým kaseinovým pufrem [0,25% kaseinu, fosforečnanově pufrovaný fyziologický roztok (PBS), 0,05% azidu sodného, 20 mg/ml aprotininu, 5 mM EDTA, pH 8,0, 10 mg/ml leupeptinu], čímž se snížila konečná koncentrace guanidinu na 0,5 M před centrifugací při 16,000 g po dobu 20 minut při teplotě 4 °C. Byly připraveny β-amyloidové standardy (aminokyseliny 1-40 nebo 1-42), takže konečná kompozice se rovnala 0,5 M guanidinu v přítomnosti 0,1% albuminu hovězího séra (BSA).

Totální β-amyloidová sendvičová ELISA, určující jak β-amyloid (aminokyseliny 1-40) tak i β-amyloid (aminokyseliny 1-42) spočívala ve dvou monoklonálních protilátkách (mAb) proti β-amyloidu. Zachycovací protilátka, 266^{13}, je specifická na aminokyseliny 13 -28 β-amyloidu. Protilátka $3D6^{14}$, která je specifická na aminokyseliny 1-5 β-amyloidu, byla biotinylována a sloužila jako druhá (indikační) protilátka v testu. 3D6 biotinylační procedura používá protokol výrobce (Pierce, Rockford IL) pro NHS-biotinové označení imunoglobulinů s výjimkou, že byl použit pufr 100 mM hydrogenuhličitan sodný, pH 8,5. 3D6 protilátka nerozpoznává vylučovaný amyloidový prekursorový protein (APP) nebo APP plné délky, ale detekuje pouze β-amyloidové druhy aspargové kyseliny aminového konce. Test měl dolní mez citlivosti přibližně 50 pg/ml (11 pM) a nevykazoval žádnou křížovou reaktivitu na endogenní myší β-amyloidový peptid v koncentracích až do 1 ng/ml.

Konfigurace sendvičového testu ELISA určujícího hladinu β-

amyloidu (aminokyseliny 1-42) používá monoklonální protilátku 21F12[14] (která rozpoznává aminokyseliny 33-42 β-amyloidu) jako první (zachytávací) protilátku. Biotinylovaná 3D6 je také indikační protilátka v tomto testu, který má dolní mez citlivosti přibližně 125 pg/ml (28 pM).

266 a 21F12 zachytávací monoklonální protilátky byly naneseny v koncentraci 10 mg/ml na 96 jamkové imunotestovací destičky (Costar, Cambidge MA) přes noc při teplotě okolí. Destičky byly potom odsáty a blokovány 0,25% lidským sérovým albuminem v PBS pufru po dobu alespoň 1 hodiny při teplotě okolí, potom uchovávány vysušené při teplotě 4 °C až do použití. Destičky byly před použitím rehydratovány promývacím pufrem (Tris-pufrovaný fyziogický roztok, 0,05% Tween 20). Vzorky a standardy byly přidány na destičky a inkubovány přes noc při teplotě 4 °C. Destičky byly promývány 3 krát promývacím pufrem mezi každým krokem testu. Biotinylované 3D6, zředěné na 0,5 mg/ml v kaseinovém inkubačním pufru (0,25% kasein, PBS, 0,05% Tween 20, pH 7,4) byly inkubovány v jamkách po dobu 1 hodiny při teplotě okolí. Avidin-HRP (Vector, Burlingame CA) zředěný 1:4000 v kaseinovém inkubačním pufru byl přidán do jamek po dobu 1 hodiny při teplotě okolí. Byl přidán kolorimetrický substrát, Slow TMB-ELISA (Pierce, Cambridge MA) a ponechán reagovat po dobu 15 minut, poté byla enzymatická reakce zastavena přidáním 2 N H_2SO_4. Reakční produkt byl kvantifikován, používajíce zařízení Molecular Devices V_{max} (Molecular Devices, Menlo Park CA), měřením rozdílu absorpce při 450 nm a 650 nm.

2. Krevní test

EDTA plasma byla zředěna 1: 1 ve vzorkovacím ředidle (0,2 g/l fosforečnan sodný . H_2O (monobazický), 2,16 g/l fosforečnan sodný . $7H_2O$ (dibazický), 0,5 g/l thimerosal, 8,5 g/l chlorid sodný, 0,5 ml TritonX-405, 6,0 g/l hovězí sérový albumin prostý globulinu a voda). Vzorky a standardy ve vzorkovacím ředidle byly testovány používajíce totální b-amyloidový test (266 zachytávací protilátky /3D6 indikační protilátky), popsaný výše pro mozkový test s výjimkou že bylo použito vzorkovací ředidlo namísto kaseinového ředidla.

Ve srovnání s výše uvedeným popisem mohou být odborníky provedeny různé modifikace a změny kompozic a způsobů. Všechny takové modifikace spadají do rozsahu připojených patentových nároků.

21.10.99

SEZNAM SEKVENCÍ

(1) OBECNÉ INFORMACE:

(i) PŘIHLAŠOVATELÉ:
ATHENA NEUROSCIENCES, INC.
ELI LILLY & COMPANY
JING WU
EUGENE D. THORSETT
JEFFREY S. NISSEN
THOMAS E. MABRY
LEE H. LATIMER
VARGHESE JOHN
LAWRENCE Y. FANG
JAMES E. AUDIA

(ii) NÁZEV VYNÁLEZU:
N-(ARYL/HETEROARYLACETYL)
ESTERY AMINOKYSELIN, FARMACEUTICKÉ
KOMPOZICE, KTERÉ JE OBSAHUJÍ A
ZPŮSOBY INHIBICE UVOLŇOVÁNÍ β-AMYLOIDOVÉHO
PEPTIDU A/NEBO JEHO
SYNTÉZY POUŽITÍM TAKOVÝCH SLOUČENIN

(iii) POČET SEKVENCÍ: 1

(iv) ADRESA PRO KORESPONDENCI:
(A) ADRESÁT: Burns, Doane, Swecker & Mathis, LLP
(B) ULICE: P.O. Box 1404
(C) MĚSTO: Alexandria

21.10.99

(D) STÁT: Virginia

(E) ZEMĚ: U.S.A.

(F) PSČ: 22313-1404

(v) POČÍTAČOVĚ ZPRACOVATELNÁ FORMA:

(A) DRUH MÉDIA: Pružný disk

(B) POČÍTAČ: IBM PC compatible

(C) OPERAČNÍ SYSTÉM: PC-DOS/MS-DOS

(D) SOFTWARE: PatentIn Release #1,0, Version #1. 30

(vi) DATA SOUČASNÉ PŘIHLÁŠKY:

(A) PŘIHLÁŠKA ČÍSLO: Nepřiděleno

(B) DATUM PODÁNÍ: Nepřiděleno

(C) KLASIFIKACE:

(vii) DATA PŘEDCHOZÍ PŘIHLÁŠKY:

(A) U.S. PATENTOVÁ PŘIHLÁŠKA Č. 08/754,895

(B) DATUM PODÁNÍ: 22. listopad 1996

(viii) INFORMACE O PATENTOVÉM ZÁSTUPCI:

(A) JMÉNO: Swiss, Gerald F.

(B) REGISTRAČNÍ ČÍSLO: 30,113

(C) REFERENCE/ČÍSLO DOKUMENTU: 002010-051

(ix) TELEKOMUNIKAČNÍ INFORMACE:

(A) TELEFON: 650-77377-854-7400

(B) TELEFAX: 650-77377-854-8275

(2) INFORMACE PRO SEQ ID NO:1:

21.10.99

(i) VLASTNOSTI SEKVENCE:

(A) DÉLKA: 43 aminokyselin

(B) TYP: peptid

(D) TOPOLOGIE: lineární

(ii) TYP MOLEKULY: peptid

(xi) POPIS SEKVENCE: SEQ ID NO 1:

Asp Ala Glu Phe Arg His Asp Ser Gly Tyr Glu Val His His
1 5 10

Gln Lys Leu Val Phe Phe Ala Glu Asp Val Gly Ser Asn Lys
15 20 25

Gly Ala Ile Ile Gly Leu Met Val Gly Gly Val Val Ile Ala
30 35 40

Thr

Zastupuje:

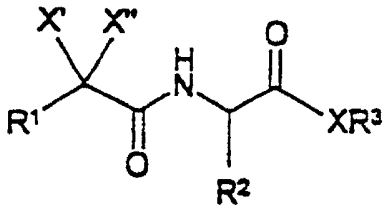
dr. Otakar Švorčík

JUDr. Otakar Švorčík
advokát
Hálkova 120 00, Praha 2

PV 1999-1244
28.04.00

P A T E N T O V É N Á R O K Y:

1. Sloučenina obecného vzorce III:



III

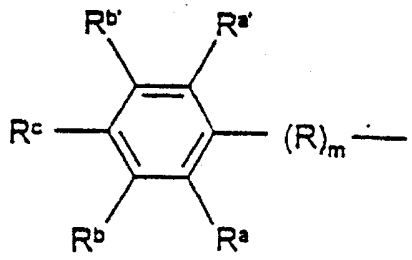
ve kterém

R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího

a) alkyl, alkenyl, alkcykloalkyl, fenyl-$(R)_m$,-, naftyl-$(R)_m$, kde R je alkylenová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku a m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1, cykloalkyl, cykloalkenyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl a heteroaryl, jiný než 3- a 4-pyridyl, se 3 až 10 atomy a 1 až 4 heteroatomy, zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku, síru a atom dusíku, kde heteroarylová skupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, atom halogenu, skupinu nitro, thioalkoxy a thioaryloxy s tou podmínkou, že pokud takový heteroaryl obsahuje alespoň jeden dusíkový heteroatom, pak také obsahuje alespoň jeden kyslíkový a/nebo sírový heteroatom;

(b) substituovanou fenylovou skupinu obecného vzorce II:

28.04.00



II,

ve kterém

R je alkylen, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1,

R^a a $R^{a'}$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, skupinu hydroxy, atom fluoru a methyl;

R^b a $R^{b'}$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, alkoxy, aryl, skupinu kyano, cykloalkyl, atom halogenu, heteroaryl, heterocyklický systém, skupinu nitro, trihalomethyl, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy a -$C(O)R^4$, kde R^4 je zvolen ze souboru, zahrnujícího alkyl, aryl, alkoxy a aryloxy; a

R^c je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, aryl, skupinu kyano, atom halogenu, skupinu nitro nebo R^b a R^c jsou k sobě kondenzovány a vytvářejí methylendioxy kruh s fenylovým kruhem; a

pokud R^b a/nebo $R^{b'}$ a/nebo R^c je atom fluoru, atom chloru, atom bromu a/nebo skupina nitro, pak R^a a/nebo $R^{a'}$ mohou také představovat atom chloru; a

(c) 1- nebo 2-naftyl-$(R)_m$-, kde R je alkylenová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1, substituovaný v poloze 5, 6, 7 a/nebo 8 jedním až čtyřmi substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, atom halogenu, skupinu kyano, skupinu nitro, trihalomethyl a thioalkoxy;

R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, fenyl, alkylalkoxy, alkylthioalkoxy; a

R^3 je zvolen ze souboru, zahrnujícího $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$, kde n je celé číslo, které se rovná 0, 1 nebo 2, R^5 a R^6 jsou nezávisle

zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyklický systém, $-NR^7R^8$, kde R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl a $-COOR^9$, kde R^9 představuje alkyl a kde dále R^5 a R^6 mohou být spojeny a vytvářet cykloalkylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu a heterocyklickou skupinu a pokud R^5 a R^6 nejsou spojeny, aby vytvářely arylovou nebo heteroarylovou skupinu, pak R^{10} je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku a alkyl s tou podmínkou, že pokud n je rovno nule, potom R^{10} představuje atom vodíku a pokud n je větší než nula a R^5 a R^6 jsou spojeny, aby vytvářely arylovou nebo heteroarylovou skupinu, potom R^{10} představuje vazbu uvnitř této skupiny;

X představuje atom kyslíku nebo atom síry;

X' představuje atom vodíku, skupinu hydroxy nebo atom fluoru;

X" představuje atom vodíku, skupinu hydroxy nebo atom fluoru nebo X' a X" spolu vytvářejí oxo skupinu, a

jejich farmaceuticky přijatelné soli

s dodatečnými podmínkami, že:

pokud R^1 představuje fenyl, R^2 představuje $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH_3$ nebo $-CH_2CH(CH_3)_2$;

pokud R^1 představuje fenyl, R^3 představuje $-CH_2CH(CH_3)_2$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^2 nepředstavuje $-CH(CH_3)_2$,

pokud R^1 představuje pyrid-3-yl, R^2 představuje ethyl, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$,

pokud R^1 představuje indoxazin-3-yl, 2,4-dimethylthiazol-5-yl, 4-methyl-1,2,5-thiooxadizol-3-yl nebo 3,5-di(trifluormethyl)fenyl, R^2 představuje methyl, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$, a

pokud R^1 představuje $-CH_2$-fenyl, R^3 představuje $-CH_2CH_3$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^2 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$,

25.04.00

a navíc s další podmínkou, že je vyloučena následující známá sloučenina:
ethylester N-(fenylacetyl)methioninu.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které R^1 představuje nesubstituovanou fenylovou skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 1, ve které R^1 představuje nesubstituovanou naftylovou skupinu, zvolenou ze souboru, zahrnujícího 1-naftyl a 2-naftyl.

4. Sloučenina podle nároku 1, ve které R^1 představuje substituovanou fenylovou skupinu obecného vzorce II.

5. Sloučenina podle nároku 4, ve které substituovaná fenylová skupina je definována následujícím způsobem:
(a) monosubstituované fenyly, které mají jednoduchou substituci v poloze 2, 3 nebo 4, kde každý z jednotlivých substituentů je určen odpovídajícími skupinami R^a, R^b a R^c;
b) disubstituované fenyly, které mají dva substituenty v polohách 2,3, v polohách 2,4, v polohách 2,5, v polohách 2,6, v polohách 3,4, v polohách 3,5 nebo v polohách 3,6, kde každý ze substituentů je určen odpovídajícími skupinami R^1, $R^{a'}$, R^b, $R^{b'}$ a R^c; a
(c) trisubstituované fenyly, které mají tři substituenty v polohách 2,3,4, v polohách 2,3,5, v polohách 2,3,6, v polohách 3,4,5 a v polohách 3,4,6 a kde opětně každý ze substituentů je určen odpovídajícími skupinami R^a, $R^{a'}$, R^b, $R^{b'}$ a R^c.

6. Sloučenina podle nároku 5, ve které substituované fenylové skupiny jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-nitrofenyl, 4-methylfenyl, 3-methoxyfenyl, 3-nitrofenyl, 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3-

bromfenyl, 3-thiomethoxyfenyl, 3-methylfenyl, 3-trifluormethylfenyl, 2-hydroxyfenyl, 2-methylfenyl, 2-fluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 2,4-dichlorfenyl a 2,5-difluorfenyl.

7. Sloučenina podle nároku 1, ve které R^1 představuje skupinu fenyl-$(R)_m$-, kde R je alkylen, obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku a m je rovno 1.

8. Sloučenina podle nároku 7, ve které R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího benzyl, 3-fenyl-n-propyl a 4-fenyl-n-butyl.

9. Sloučenina podle nároku 1, ve které R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, alkenyl, alkcykloalkyl, cykloalkyl a cykloalkenyl.

10. Sloučenina podle nároku 9, ve které R^1 představuje alkyl.

11. Sloučenina podle nároku 9, ve které R^1 představuje cykloalkyl.

12. Sloučenina podle nároku 9, ve které R^1 představuje alkenyl.

13. Sloučenina podle nároku 9, ve které R^1 představuje cykloalkenyl.

14. Sloučenina podle nároku 9, ve které alkylové, cykloalkylové, alkcykloalkylové, alkenylové a cykloalkenylové skupiny R^1 jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sek.-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cyklohex-1-enyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-cyklopentyl, $-CH_2CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2CH_2$-cyklohexyl a $-CH_2CH_2$-cyklopentyl.

15. Sloučenina podle nároku 1, ve které R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího heteroarylové a substituované heteroarylové skupiny.

16. Sloučenina podle nároku 15, ve které heteroarylové a substituované heteroarylové skupiny R^1 jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, thien-2-yl, thien-3-yl, benzothiazol-4-yl, 2-fenylbenzoxazol-5-yl, furan-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiofen-3-yl, 2-chlorthien-5-yl, 3-methylisoxazol-5-yl, 2-(fenylthio)thien-5-yl, 6-methoxythiofen-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-thiooxadiazol-5-yl a 2-fenyloxazol-4-yl.

17. Sloučenina podle nároku 1, ve které R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího alkyl, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkylalkoxy, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, fenyl a alkylthioalkoxy, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku.

18. Sloučenina podle nároku 17, ve které R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, fenyl a $-CH_2CH_2SCH_3$.

19. Sloučenina podle nároku 1, ve které X' a X" představují oba atom vodíku a X představuje atom kyslíku.

20. Sloučenina podle nároku 19, ve které R^3 je zvolen ze souboru, zahrnujícího methyl, ethyl, iso-propyl, n-propyl, n-butyl, iso-butyl, cyklopentyl, allyl, iso-but-2-enyl, 3-methylpentyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-(3-tetrahydrofuranyl), $-CH_2$-thien-2-yl, $-CH_2$-(1-methyl)cyklopropyl, $-CH_2$-thien-3-yl, $-CH_2$-C(O)O-terc.-butyl, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, -2-methylcyklopentyl, -cyklohex-2-enyl, $-CH[CH(CH_3)_2]COOCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ a $-CH_2CH=C(CH_3)_2$.

21. Sloučenina podle nároku 1, ve které X' a X" představují oba atom vodíku a X představuje atom síry.

22. Sloučenina podle nároku 21, ve které R^3 je zvolen ze souboru, zahrnujícího iso-but-2-enyl a iso-butyl.

23. Sloučenina podle nároku 1, ve které sloučenina obecného vzorce I je zvolena ze souboru, zahrnujícího:

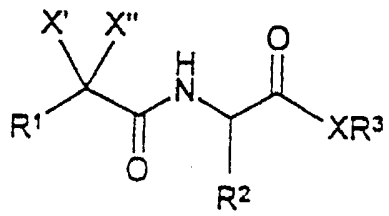
N-(fenylacetyl)alanin, iso-butylester
N-(3-fenylpropionyl)alanin, iso-butylester
N-(3-methylpentanoyl)alanin, iso-butylester
N-[(4-chlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3,4-dichlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-pyridyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(1-naftyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-naftyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-(4-fenylbutanoyl)alanin, iso-butylester
N-(5-fenylpentanoyl)alanin, iso-butylester
N-[(4-pyridyl)acetyl]alanin, iso-butylester
2-[(3,4-dichlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-methoxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-nitrofenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3,4-methylendioxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(thien-3-yl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-chlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-nitrofenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(2-hydroxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(2-naftyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(2,4-dichlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-bromfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-chlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(benzothiazol-4-yl)acetamido]máselná kyselina,

iso-butylester
2-[(2-methylfenyl)acetamido]máselná kyselina,
iso-butylester
2-[(2-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-bromfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-trifluormethylfenyl)acetamido]máselná kyselina,
iso-butylester
2-[(2-thienyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-(fenylacetamido)máselná kyselina, iso-butylester
N-(fenylacetyl)valin, 2-methylbutylester
N-(fenylacetyl)methionin, iso-butylester
N-(fenylacetyl)leucin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-methylbut-2-enylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, cyklopropylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-thienylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin,
(1-methylcyklopropyl)methylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-thienylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-methylcyklopentylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-methylprop-2-enylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, cyklohex-2-enylester
N-[(2-fenylbenzoxazol-5-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-methylthiofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-4-[(2-furyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(benzofuran-2-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(benzothiofen-3-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-chlor-5-thienyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-methyl-isoxazol-5-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-fenylthiothienyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(6-methoxybenzothiofen-2-yl)acetyl]alanin,
iso-butylester
N-[(3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)acetyl]alanin,
iso-butylester
N-[(2-fenyloxazol-4-yl)acetyl]alanin, iso-butylester

N-[(3-methylfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2,5-difluorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3,5-diflurofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-thienyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(4-methylfenyl)acetyl] alanin, iso-butylester
N-(fenylacetyl)alanin, (1-methoxykarbonyl)iso-butylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3,5-difluorfenyl)acetyl]alanin, ethylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]methionin, ethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin,
2-(N,N-dimethylamino)ethylester
2-[(3,5-dichlorfenyl)acetamido]hexanová kyselina, methylester
N-[(3,5-dichlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-(cyklohexylacetyl)alanin, iso-butylester
N-(cyklopentylacetyl)alanin, iso-butylester
N-[(cyklohex-1-enyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-methylbut-2-enylthioester
N-[(2-fenyl)-2-fluoracetyl]alanin, ethylester
N-(3,5-difluorfenylacetyl)fenylglycin, methylester
N-(3,5-difluorfenylacetyl)fenylglycin, iso-butylester
N-(cyklopentylacetyl)fenylglycin, methylester
N-(cyklopentylacetyl)alanin, methylester
N-(cyklopropylacetyl)fenylglycin, methylester
N-(cyklopropylacetyl)alanin, methylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]methionin, iso-butylester.

26.04.00

24. Látka obecného vzorce I



I

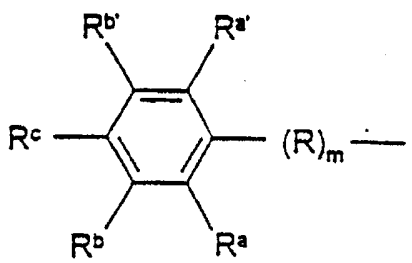
pro použití jako léčivo;

kdy v obecném vzorci I:

R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího

a) alkyl, alkenyl, alkcykloalkyl, fenyl-$(R)_m$,-, naftyl-$(R)_m$-, kde R je alkylenová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku a m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1, cykloalkyl, cykloalkenyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl a heteroaryl, jiný než 3- a 4-pyridyl, se 3 až 10 atomy a 1 až 4 heteroatomy, zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku, síru a atom dusíku, kde heteroarylová skupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, atom halogenu, skupinu nitro, thioalkoxy a thioaryloxy s tou podmínkou, že pokud takový heteroaryl obsahuje alespoň jeden dusíkový heteroatom, pak také obsahuje alespoň jeden kyslíkový a/nebo sírový heteroatom;

(b) substituovanou fenylovou skupinu obecného vzorce II:



II

ve kterém

26.04.00

R je alkylen, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1,

R^a a $R^{a'}$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, skupinu hydroxy, atom fluoru a methyl;

R^b a $R^{b'}$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, alkoxy, aryl, skupinu kyano, cykloalkyl, atom halogenu, heteroaryl, heterocyklický systém, skupinu nitro, trihalomethyl, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy a -$C(O)R^4$, kde R^4 je zvolen ze souboru, zahrnujícího alkyl, aryl, alkoxy a aryloxy; a

R^c je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, aryl, skupinu kyano, atom halogenu, skupinu nitro nebo R^b a R^c jsou k sobě kondenzovány a vytvářejí methylendioxy kruh s fenylovým kruhem; a

pokud R^b a/nebo $R^{b'}$ a/nebo R^c je atom fluoru, atom chloru, atom bromu a/nebo skupina nitro, pak R^a a/nebo $R^{a'}$ mohou také představovat atom chloru; a

(c) 1- nebo 2-naftyl-$(R)_m$- substituovaný v poloze 5, 6, 7 a/nebo 8 jedním až čtyřmi substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, atom halogenu, skupinu kyano, skupinu nitro, trihalomethyl a thioalkoxy, kde R je alkylenová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1;

R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, fenyl, alkylalkoxy, alkylthioalkoxy; a

R^3 je zvolen ze souboru, zahrnujícího $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$, kde n je celé číslo, které se rovná 0, 1 nebo 2, R^5 a R^6 jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyklický systém, $-NR^7R^8$, kde R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl a $-COOR^9$, kde R^9 představuje alkyl a kde dále R^5 a R^6 mohou být spojeny a vytvářet cykloalkylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu a heterocyklickou skupinu a pokud R^5 a R^6 nejsou spojeny, aby vytvářely arylovou nebo heteroarylovou skupinu, pak R^{10} je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku a

26.04.00

alkyl s tou podmínkou, že pokud n je rovno nule, potom R^{10} představuje atom vodíku a pokud n je větší než nula a R^5 a R^6 jsou spojeny, aby vytvářely arylovou nebo heteroarylovou skupinu, potom R^{10} představuje vazbu uvnitř této skupiny;

X představuje atom kyslíku nebo atom síry;

X' představuje atom vodíku, skupinu hydroxy nebo atom fluoru;

X" představuje atom vodíku, skupinu hydroxy nebo atom fluoru nebo X' a X" spolu vytvářejí oxo skupinu, a

jejich farmaceuticky přijatelné soli

s dodatečnými podmínkami, že:

pokud R^1 představuje fenyl, R^2 představuje $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH_3$ nebo $-CH_2CH(CH_3)_2$;

pokud R^1 představuje fenyl, R^3 představuje $-CH_2CH(CH_3)_2$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^2 nepředstavuje $-CH(CH_3)_2$,

pokud R^1 představuje pyrid-3-yl, R^2 představuje ethyl, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$,

pokud R^1 představuje indoxazin-3-yl, 2,4-dimethylthiazol-5-yl, 4-methyl-1,2,5-thiooxadizol-3-yl nebo 3,5-di(trifluormethyl)fenyl, R^2 představuje methyl, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$, a

pokud R^1 představuje $-CH_2$-fenyl, R^3 představuje $-CH_2CH_3$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^2 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$.

25.(4.)Látka obecného vzorce I podle nároku 24 pro použití jako léčivo, kdy R^1 představuje nesubstituovanou fenylovou skupinu.

26. Látka obecného vzorce I podle nároku 24 pro použití jako léčivo, kdy R^1 představuje nesubstituovanou naftylovou skupinu, zvolenou ze souboru, zahrnujícího 1-naftyl a 2-naftyl.

27. Látka obecného vzorce I podle nároku 24 pro použití jako léčivo, kdy R^1 představuje substituovanou fenylovou skupinu obecného vzorce II.

28. Látka obecného vzorce I podle nároku 27 pro použití jako léčivo, kdy substituovaná fenylová skupina je definována následujícím způsobem:
(a) monosubstituované fenyly, které mají jednoduchou substituci v poloze 2, 3 nebo 4, kde každý z jednotlivých substituentů je určen odpovídajícími skupinami R^a, R^b a R^c;
b) disubstituované fenyly, které mají dva substituenty v polohách 2,3, v polohách 2,4, v polohách 2,5, v polohách 2,6, v polohách 3,4, v polohách 3,5 nebo v polohách 3,6, kde každý ze substituentů je určen odpovídajícími skupinami R^1, $R^{a'}$, R^b, $R^{b'}$ a R^c; a
(c) trisubstituované fenyly, které mají tři substituenty v polohách 2,3,4, v polohách 2,3,5, v polohách 2,3,6, v polohách 3,4,5 a v polohách 3,4,6 a kde opětně každý ze substituentů je určen odpovídajícími skupinami R^a, $R^{a'}$, R^b, $R^{b'}$ a R^c.

29. Látka obecného vzorce I podle nároku 28 pro použití jako léčivo, kdy substituované fenylové skupiny jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-nitrofenyl, 4-methylfenyl, 3-methoxyfenyl, 3-nitrofenyl, 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3-bromfenyl, 3-thiomethoxyfenyl, 3-methylfenyl, 3-trifluormethylfenyl, 2-hydroxyfenyl, 2-methylfenyl, 2-fluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 2,4-dichlorfenyl a 2,5-difluorfenyl.

30. Látka obecného vzorce I podle nároku 24 pro použití jako léčivo, kdy R^1 představuje skupinu fenyl-$(R)_m$-, kde R je alkylen, obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku a m je rovno 1.

31. Látka obecného vzorce I podle nároku 30 pro použití jako léčivo, kdy R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího benzyl, 3-fenyl-n-propyl a 4-fenyl-n-butyl.

32. Látka obecného vzorce I podle nároku 24 pro použití jako léčivo, kdy R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, alkenyl, alkcykloalkyl, cykloalkyl a cykloalkenyl.

33. Látka obecného vzorce I podle nároku 32 pro použití jako léčivo, kdy R^1 představuje alkyl.

34. Látka obecného vzorce I podle nároku 32 pro použití jako léčivo, kdy R^1 představuje cykloalkyl.

35. Látka obecného vzorce I podle nároku 32 pro použití jako léčivo, kdy R^1 představuje alkenyl.

36. Látka obecného vzorce I podle nároku 32 pro použití jako léčivo, kdy R^1 představuje cykloalkenyl.

37. Látka obecného vzorce I podle nároku 32 pro použití jako léčivo, kdy alkylové, cykloalkylové, alkcykloalkylové, alkenylové a cykloalkenylové skupiny R^1 jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sek.-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cyklohex-1-enyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-cyklopentyl, $-CH_2CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2CH_2$-cyklohexyl a $-CH_2CH_2$-cyklopentyl.

38. Látka obecného vzorce I podle nároku 24 pro použití jako léčivo, kdy R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího heteroarylové a substituované heteroarylové skupiny.

39. Látka obecného vzorce I podle nároku 38 pro použití jako léčivo, kdy heteroarylové a substituované heteroarylové skupiny R^1 jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího pyrid-3-yl, pyrid-4-yl,

thien-2-yl, thien-3-yl, benzothiazol-4-yl, 2-fenylbenzoxazol-5-yl, furan-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiofen-3-yl, 2-chlorthien-5-yl, 3-methylisoxazol-5-yl, 2-(fenylthio)thien-5-yl, 6-methoxythiofen-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-thiooxadiazol-5-yl a 2-fenyloxazol-4-yl.

40. Látka obecného vzorce I podle nároku 24 pro použití jako léčivo, kdy R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího alkyl, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkylalkoxy, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, fenyl a alkylthioalkoxy, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku.

41. Látka obecného vzorce I podle nároku 30 pro použití jako léčivo, kdy R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, $-CH_2CH_2SCH_3$ a fenyl.

42. Látka obecného vzorce I podle nároku 24 pro použití jako léčivo, kdy X' a X" představují oba atom vodíku a X představuje atom kyslíku.

43. Látka obecného vzorce I podle nároku 42 pro použití jako léčivo, kdy R^3 je zvolen ze souboru, zahrnujícího methyl, ethyl, iso-propyl, n-propyl, n-butyl, iso-butyl, cyklopentyl, allyl, iso-but-2-enyl, 3-methylpentyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-(3-tetrahydrofuranyl), $-CH_2$-thien-2-yl, $-CH_2$-(1-methyl)cyklopropyl, $-CH_2$-thien-3-yl, $-CH_2-C(O)O$-terc.-butyl, $-CH_2-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, -2-methylcyklopentyl, -cyklohex-2-enyl, $-CH[CH(CH_3)_2]COOCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ a $-CH_2CH=C(CH_3)_2$.

44. Látka obecného vzorce I podle nároku 24 pro použití jako léčivo, kdy X' a X" představují oba atom vodíku a X představuje atom síry.

45. Látka obecného vzorce I podle nároku 42 pro použití jako léčivo, kdy R^3 je zvolen ze souboru, zahrnujícího iso-but-2-enyl a iso-butyl.

46. Látka obecného vzorce I podle nároku 24 pro použití jako léčivo, kdy sloučenina obecného vzorce I je zvolena ze souboru, zahrnujícího:

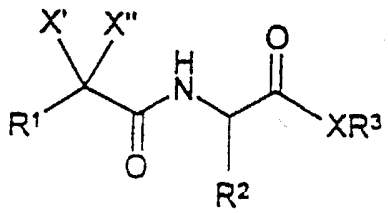
N-(fenylacetyl)alanin, iso-butylester
N-(3-fenylpropionyl)alanin, iso-butylester
N-(3-methylpentanoyl)alanin, iso-butylester
N-[(4-chlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3,4-dichlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-pyridyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(1-naftyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-naftyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-(4-fenylbutanoyl)alanin, iso-butylester
N-(5-fenylpentanoyl)alanin, iso-butylester
N-[(4-pyridyl)acetyl]alanin, iso-butylester
2-[(3,4-dichlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-methoxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-nitrofenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3,4-methylendioxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(thien-3-yl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-chlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-nitrofenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(2-hydroxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(2-naftyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(2,4-dichlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-bromfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(3-chlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(benzothiazol-4-yl)acetamido]máselná kyselina,
iso-butylester
2-[(2-methylfenyl)acetamido]máselná kyselina,
iso-butylester
2-[(2-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-bromfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-trifluormethylfenyl)acetamido]máselná kyselina,
iso-butylester
2-[(2-thienyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-(fenylacetamido)máselná kyselina, iso-butylester
N-(fenylacetyl)valin, 2-methylbutylester
N-(fenylacetyl)methionin, iso-butylester
N-(fenylacetyl)leucin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-methylbut-2-enylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, cyklopropylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-thienylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin,
(1-methylcyklopropyl)methylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-thienylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-methylcyklopentylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-methylprop-2-enylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, cyklohex-2-enylester
N-[(2-fenylbenzoxazol-5-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-methylthiofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-4-[(2-furyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(benzofuran-2-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(benzothiofen-3-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-chlor-5-thienyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-methyl-isoxazol-5-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-fenylthiothienyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(6-methoxybenzothiofen-2-yl)acetyl]alanin,
iso-butylester

N-[(3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)acetyl]alanin,
iso-butylester
N-[(2-fenyloxazol-4-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-methylfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2,5-difluorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3,5-diflurofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-thienyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(4-methylfenyl)acetyl] alanin, iso-butylester
N-(fenylacetyl)alanin, (1-methoxykarbonyl)iso-butylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3,5-difluorfenyl)acetyl]alanin, ethylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]methionin, ethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin,
2-(N,N-dimethylamino)ethylester
2-[(3,5-dichlorfenyl)acetamido]hexanová kyselina, methylester
N-[(3,5-dichlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-(cyklohexylacetyl)alanin, iso-butylester
N-(cyklopentylacetyl)alanin, iso-butylester
N-[(cyklohex-1-enyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-methylbut-2-enylthioester
N-[(2-fenyl)-2-fluoracetyl]alanin, ethylester
N-(3,5-difluorfenylacetyl)fenylglycin, methylester
N-(3,5-difluorfenylacetyl)fenylglycin, iso-butylester
N-(cyklopentylacetyl)fenylglycin, methylester
N-(cyklopentylacetyl)alanin, methylester
N-(cyklopropylacetyl)fenylglycin, methylester
N-(cyklopropylacetyl)alanin, methylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]methionin, iso-butylester

26.04.00

47. Farmaceutická kompozice, vyznačující se tím, že obsahuje farmaceuticky inertní nosič a farmaceuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I:



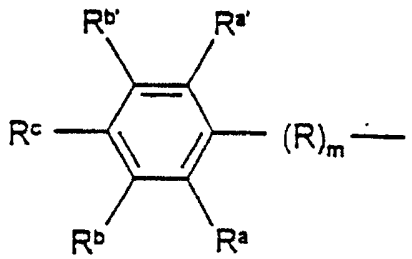
I,

ve kterém

R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího

a) alkyl, alkenyl, alkcykloalkyl, fenyl-$(R)_m$-, naftyl-$(R)_m$-, kde R je alkylenová skupina s 1 až 8 atomy uhlíku a m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1, cykloalkyl, cykloalkenyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl a heteroaryl, jiný než 3- a 4-pyridyl, se 3 až 10 atomy a 1 až 4 heteroatomy, zvolenými ze souboru, zahrnujícího atom kyslíku, síru a atom dusíku, kde heteroarylová skupina je popřípadě substituována 1 až 3 substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, aryl, aryloxy, atom halogenu, skupinu nitro, thioalkoxy a thioaryloxy s tou podmínkou, že pokud takový heteroaryl obsahuje alespoň jeden dusíkový heteroatom, pak také obsahuje alespoň jeden kyslíkový a/nebo sírový heteroatom;

(b) substituovanou fenylovou skupinu obecného vzorce II:



II,

ve kterém

R je alkylen, obsahující 1 až 8 atomů uhlíku,

m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1,

R^a a $R^{a'}$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, skupinu hydroxy, atom fluoru a methyl;

R^b a $R^{b'}$ jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, alkoxy, aryl, skupinu kyano, cykloalkyl, atom halogenu, heteroaryl, heterocyklický systém, skupinu nitro, trihalomethyl, thioalkoxy, thioaryloxy, thioheteroaryloxy a -$C(O)R^4$, kde R^4 je zvolen ze souboru, zahrnujícího alkyl, aryl, alkoxy a aryloxy; a

R^c je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, aryl, skupinu kyano, atom halogenu, skupinu nitro nebo R^b a R^c jsou k sobě kondenzovány a vytvářejí methylendioxy kruh s fenylovým kruhem; a

pokud R^b a/nebo $R^{b'}$ a/nebo R^c je atom fluoru, atom chloru, atom bromu a/nebo skupina nitro, pak R^a a/nebo $R^{a'}$ mohou také představovat atom chloru; a

(c) 1- nebo 2-naftyl-$(R)_m$- substituovaný v poloze 5, 6, 7 a/nebo 8 jedním až čtyřmi substituenty, zvolenými ze souboru, zahrnujícího alkyl, alkoxy, atom halogenu, skupinu kyano, skupinu nitro, trihalomethyl a thioalkoxy, kde R je alkylenová skupina obsahující 1 až 8 atomů uhlíku a m je celé číslo, které se rovná 0 nebo 1;

R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, fenyl, alkylalkoxy, alkylthioalkoxy; a

R^3 je zvolen ze souboru, zahrnujícího $-(CH_2)_nCR^{10}R^5R^6$, kde n je celé číslo, které se rovná 0, 1 nebo 2, R^5 a R^6 jsou nezávisle zvoleny ze souboru, zahrnujícího atom vodíku, alkyl, alkenyl, aryl, heteroaryl, heterocyklický systém, $-NR^7R^8$, kde R^7 a R^8 jsou nezávisle na sobě atom vodíku nebo alkyl a $-COOR^9$, kde R^9 představuje alkyl a kde dále R^5 a R^6 mohou být spojeny a vytvářet cykloalkylovou skupinu, cykloalkenylovou skupinu, arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu a heterocyklickou skupinu a pokud R^5 a R^6 nejsou spojeny, aby vytvářely arylovou nebo heteroarylovou skupinu, pak R^{10} je zvolen ze souboru, zahrnujícího atom vodíku a

alkyl s tou podmínkou, že pokud n je rovno nule, potom R^{10} představuje atom vodíku a pokud n je větší než nula a R^5 a R^6 jsou spojeny, aby vytvářely arylovou nebo heteroarylovou skupinu, potom R^{10} představuje vazbu uvnitř této skupiny;

X představuje atom kyslíku nebo atom síry;

X' představuje atom vodíku, skupinu hydroxy nebo atom fluoru;

X" představuje atom vodíku, skupinu hydroxy nebo atom fluoru nebo X' a X" spolu vytvářejí oxo skupinu, a

jejich farmaceuticky přijatelné soli

s dodatečnými podmínkami, že:

pokud R^1 představuje fenyl, R^2 představuje $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH_3$ nebo $-CH_2CH(CH_3)_2$;

pokud R^1 představuje fenyl, R^3 představuje $-CH_2CH(CH_3)_2$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^2 nepředstavuje $-CH(CH_3)_2$,

pokud R^1 představuje pyrid-3-yl, R^2 představuje ethyl, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$,

pokud R^1 představuje indoxazin-3-yl, 2,4-dimethylthiazol-5-yl, 4-methyl-1,2,5-thiooxadizol-3-yl nebo 3,5-di(trifluormethyl)fenyl, R^2 představuje methyl, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^3 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$, a

pokud R^1 představuje $-CH_2$-fenyl, R^3 představuje $-CH_2CH_3$, X představuje atom kyslíku a X' a X" představují atom vodíku, potom R^2 nepředstavuje $-CH_2CH(CH_3)_2$.

48. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, vyznačující se tím, že R^1 představuje nesubstituovanou fenylovou skupinu.

49. Farmaceutická kompozice podle nároku 48, vyznačující se tím, že R^1 představuje nesubstituovanou naftylovou skupinu, zvolenou ze souboru, zahrnujícího 1-naftyl a 2-naftyl.

50. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, vyznačující se tím, že R^1 představuje substituovanou fenylovou skupinu obecného vzorce II.

51. Farmaceutická kompozice podle nároku 50, vyznačující se tím, že substituovaná fenylová skupina je definována následujícím způsobem:
(a) monosubstituované fenyly, které mají jednoduchou substituci v poloze 2, 3 nebo 4, kde každý z jednotlivých substituentů je určen odpovídajícími skupinami R^a, R^b a R^c;
b) disubstituované fenyly, které mají dva substituenty v polohách 2,3, v polohách 2,4, v polohách 2,5, v polohách 2,6, v polohách 3,4, v polohách 3,5 nebo v polohách 3,6, kde každý ze substituentů je určen odpovídajícími skupinami R^1, $R^{a'}$, R^b, $R^{b'}$ a R^c; a
(c) trisubstituované fenyly, které mají tři substituenty v polohách 2,3,4, v polohách 2,3,5, v polohách 2,3,6, v polohách 3,4,5 a v polohách 3,4,6 a kde opětně každý ze substituentů je určen odpovídajícími skupinami R^a, $R^{a'}$, R^b, $R^{b'}$ a R^c.

52. Farmaceutická kompozice podle nároku 51, vyznačující se tím, že substituované fenylové skupiny jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího 4-fluorfenyl, 4-chlorfenyl, 4-bromfenyl, 4-nitrofenyl, 4-methylfenyl, 3-methoxyfenyl, 3-nitrofenyl, 3-fluorfenyl, 3-chlorfenyl, 3-bromfenyl, 3-thiomethoxyfenyl, 3-methylfenyl, 3-trifluormethylfenyl, 2-hydroxyfenyl, 2-methylfenyl, 2-fluorfenyl, 3,4-dichlorfenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, 3,5-difluorfenyl, 3,5-dichlorfenyl, 2,4-dichlorfenyl a 2,5-difluorfenyl.

53. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, vyznačující se tím, že R^1 představuje skupinu fenyl-$(R)_m$-, kde R je alkylen, obsahující od 1 do 8 atomů uhlíku a m je rovno 1.

54. Farmaceutická kompozice podle nároku 53, vyznačující se tím, že R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího benzyl, 3-fenyl-n-propyl a 4-fenyl-n-butyl.

55. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, vyznačující se tím, že R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího skupiny alkyl, alkenyl, alkcykloalkyl, cykloalkyl a cykloalkenyl.

56. Farmaceutická kompozice podle nároku 55, vyznačující se tím, že R^1 představuje alkyl.

57. Farmaceutická kompozice podle nároku 55, vyznačující se tím, že R^1 představuje cykloalkyl.

58. Farmaceutická kompozice podle nároku 55, vyznačující se tím, že R^1 představuje alkenyl.

59. Farmaceutická kompozice podle nároku 55, vyznačující se tím, že R^1 představuje cykloalkenyl.

60. Farmaceutická kompozice podle nároku 55, vyznačující se tím, že alkylové, cykloalkylové, alkcykloalkylové, alkenylové a cykloalkenylové skupiny R^1 jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího sek.-butyl, cyklopropyl, cyklobutyl, cyklohexyl, cyklopentyl, cyklohex-1-enyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-cyklopentyl, $-CH_2CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2CH_2$-cyklobutyl, $-CH_2CH_2$-cyklohexyl a $-CH_2CH_2$-cyklopentyl.

61. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, vyznačující se tím, že R^1 je zvolen ze souboru, zahrnujícího heteroarylové a substituované heteroarylové skupiny.

62. Farmaceutická kompozice podle nároku 61, vyznačující se tím, že heteroarylové a substituované heteroarylové skupiny R^1 jsou zvoleny ze souboru, zahrnujícího pyrid-3-yl, pyrid-4-yl, thien-2-

26.04.00

yl, thien-3-yl, benzothiazol-4-yl, 2-fenylbenzoxazol-5-yl, furan-2-yl, benzofuran-2-yl, benzothiofen-3-yl, 2-chlorthien-5-yl, 3-methylisoxazol-5-yl, 2-(fenylthio)thien-5-yl, 6-methoxythiofen-2-yl, 3-fenyl-1,2,4-thiooxadiazol-5-yl a 2-fenyloxazol-4-yl.

63. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, vyznačující se tím, že R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího alkyl, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, alkylalkoxy, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku, fenyl a alkylthioalkoxy, obsahující od 1 do 4 atomů uhlíku.

64. Farmaceutická kompozice podle nároku 63, vyznačující se tím, že R^2 je zvolen ze souboru, zahrnujícího methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, $-CH_2CH_2SCH_3$ a fenyl.

65. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, vyznačující se tím, že X' a X" představují oba atom vodíku a X představuje atom kyslíku.

66. Farmaceutická kompozice podle nároku 65, vyznačující se tím, že R^3 je zvolen ze souboru, zahrnujícího methyl, ethyl, iso-propyl, n-propyl, n-butyl, iso-butyl, cyklopentyl, allyl, iso-but-2-enyl, 3-methylpentyl, $-CH_2$-cyklopropyl, $-CH_2$-cyklohexyl, $-CH_2$-(3-tetrahydrofuranyl), $-CH_2$-thien-2-yl, $-CH_2$-(1-methyl)cyklopropyl, $-CH_2$-thien-3-yl, $-CH_2C(O)O$-terc.-butyl, $-CH_2C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_2CH_3)_2$, -2-methylcyklopentyl, -cyklohex-2-enyl, $-CH[CH(CH_3)_2]COOCH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2C(CH_3)=CH_2$ a $-CH_2CH=C(CH_3)_2$.

67. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, vyznačující se tím, že X' a X" představují oba atom vodíku a X představuje atom síry.

68. Farmaceutická kompozice podle nároku 67, vyznačující se tím, že R^3 je zvolen ze souboru, zahrnujícího iso-but-2-enyl a iso-butyl.

69. Farmaceutická kompozice podle nároku 47, vyznačující se tím, že sloučenina obecného vzorce I je zvolena ze souboru, zahrnujícího:

N-(fenylacetyl)alanin, iso-butylester
N-(3-fenylpropionyl)alanin, iso-butylester
N-(3-methylpentanoyl)alanin, iso-butylester
N-[(4-chlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3,4-dichlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-pyridyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(1-naftyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-naftyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-(4-fenylbutanoyl)alanin, iso-butylester
N-(5-fenylpentanoyl)alanin, iso-butylester
N-[(4-pyridyl)acetyl]alanin, iso-butylester
2-[(3,4-dichlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-methoxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-nitrofenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3,4-methylendioxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(thien-3-yl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-chlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-nitrofenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(2-hydroxyfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(2-naftyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(2,4-dichlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-bromfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-chlorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(benzothiazol-4-yl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester

2-[(2-methylfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(2-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(4-fluorfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-bromfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(3-trifluormethylfenyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-[(2-thienyl)acetamido]máselná kyselina, iso-butylester
2-(fenylacetamido)máselná kyselina, iso-butylester
N-(fenylacetyl)valin, 2-methylbutylester
N-(fenylacetyl)methionin, iso-butylester
N-(fenylacetyl)leucin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-methylbut-2-enylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, cyklopropylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-thienylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, (1-methylcyklopropyl)methylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-thienylmethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-methylcyklopentylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 2-methylprop-2-enylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, cyklohex-2-enylester
N-[(2-fenylbenzoxazol-5-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-methylthiofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-4-[(2-furyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(benzofuran-2-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(benzothiofen-3-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-chlor-5-thienyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-methyl-isoxazol-5-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-fenylthiothienyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(6-methoxybenzothiofen-2-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-fenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2-fenyloxazol-4-yl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-methylfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(2,5-difluorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3,5-diflurofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester

26.04.00

N-[(3-thienyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(4-methylfenyl)acetyl] alanin, iso-butylester
N-(fenylacetyl)alanin, (1-methoxykarbonyl)iso-butylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3,5-difluorfenyl)acetyl]alanin, ethylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]methionin, ethylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin,
2-(N,N-dimethylamino)ethylester
2-[(3,5-dichlorfenyl)acetamido]hexanová kyselina, methylester
N-[(3,5-dichlorfenyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-(cyklohexylacetyl)alanin, iso-butylester
N-(cyklopentylacetyl)alanin, iso-butylester
N-[(cyklohex-1-enyl)acetyl]alanin, iso-butylester
N-[(3-chlorfenyl)acetyl]alanin, 3-methylbut-2-enylthioester
N-[(2-fenyl)-2-fluoracetyl]alanin, ethylester
N-(3,5-difluorfenylacetyl)fenylglycin, methylester
N-(3,5-difluorfenylacetyl)fenylglycin, iso-butylester
N-(cyklopentylacetyl)fenylglycin, methylester
N-(cyklopentylacetyl)alanin, methylester
N-(cyklopropylacetyl)fenylglycin, methylester
N-(cyklopropylacetyl)alanin, methylester
N-[(3-nitrofenyl)acetyl]methionin, iso-butylester.

Zastupuje:

dr. Otakar Švorčík