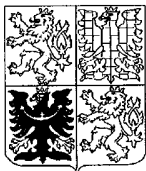


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **23.12.1998**
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **23.12.1997 13.07.1998**
(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/9727532 1998/092602**
(33) Země priority: **GB US**
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14.11.2001**
(Věstník č. 11/2001)
(86) PCT číslo: **PCT/GB98/03859**
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/33789**

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 2342

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 C 275/42
C 07 D 207/27
A 61 K 31/17
A 61 K 31/40
A 61 P 11/06

(71) Přihlašovatel:
AVENTIS PHARMA LIMITED, Kings Hill, GB;

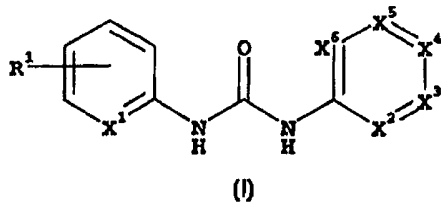
(72) Původce:
Astles Peter Charles, Dagenham, GB;
Harris Neil Victor, Dagenham, GB;
Morley Andrew David
, Dagenham, GB;

(74) Zástupce:
Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:
Substituované β -alaniny

(57) Anotace:

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé substituenty mají specifický význam, které zmírňují integraci ligandu VCAM-1 s jeho integrovaným receptorem $\alpha 4\beta 1$.



39153

24.05.01

1

7V 2000-2392

Substituované β -alaniny

Oblast techniky

Tento vynález je zaměřen na substituované β -alaniny, jejich přípravu, farmaceutické kompozice obsahující tyto sloučeniny a jejich farmaceutické použití při léčení stavu nemoci, který může být zmírněn inhibicí adheze buňky.

Dosavadní stav techniky

Adheze buňky je proces, při kterém se buňky navzájem spojují, migrují k určitému cíli nebo se soustřeďují uvnitř extracelulární matrice. Mnoho interakcí buňka-buňka a buňka-extracelulární matrice je zprostředkováváno proteinovými ligandy (například fibronectinem, vitronektinem a VCAM-1) a jejich integrinovými receptory, /například VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$)/. Nedávné studie ukázaly, že tyto interakce hrají důležitou roli v mnoha fyziologických (například při vývoji embrya a při léčení poranění) a patologických stavech (například při napadení nádor-buňka a při metastázi, zánětu, ateroskleróze a autoimunitní nemoci).

Jako ligandy pro integrinové receptory slouží rozsáhlá řada proteinů. Obecně platí, že proteiny zjišťované integriny, spadají do jedné ze tří tříd: extracelulární matricové proteiny, plazmové proteiny a proteiny povrchu buněk. Extracelulární matricové proteiny, jako jsou kollagen, fibronectin, fibrinogen, laminin, thrombospondin a vitronektin se vážou na řadu integrinů. Mnoho z adhezivních proteinů rovněž cirkuluje v plazmě a váže se na aktivované

krevní buňky. Přídavné komponenty v plazmě, což jsou integrinové ligandy, obsahují fibrinogen a faktor X. Buněčně vázaný doplněk C3bi a různé transmembránové proteiny, jako jsou Ig-podobné buněčně srostlé molekuly (ICAM-1,2,3) a vaskulární buněčné adhezivní molekuly (VCAM-1), které jsou členy nadrodiny Ig, které rovněž slouží jako povrchové buněčné ligandy pro některé integriny.

Integriny jsou heterodimerové receptory povrchu buněk sestávající z dvou podjednotek nazývaných α a β . Celkem existuje nejméně dvanáct různých α -podjednotek ($\alpha 1$ až $\alpha 6$, α -L, α -M, α -X, α -IIb, α -V a α -E) a nejméně devět různých podjednotek β ($\beta 1$ až $\beta 9$). Rodina integrinů může být dále rozdělena do tříd založených na podjednotkách β , které mohou být spojeny s jednou nebo více podjednotkami α . Nejvíce rozšířené integriny náleží do třídy β -1, která je rovněž známa jako velmi pozdní antigeny (VLA). Touto druhou třídou integrinů jsou specifické receptory leukocytů a skládá se ze tří podjednotek α (α -L, α -M nebo α -X) komplexovaných s $\beta 2$ proteinem. Cytoadhesiny α -IIb $\beta 3$ a α -V $\beta 3$ představují třetí třídu integrinů.

Předkládaný vynález se vztahuje převážně na prostředky zmírňující interakci ligandu VCAM-1 s jeho integrinovým receptorem $\alpha 4\beta 1$ (VLA-4), který je vytlačován do řady hematopoietických buněk a vytváří buněčné řady obsahující hematopoietické prekurzory, periferní a cytotoxické T lymfocyty, B lymfocyty, monocyty, thymocyty a eosinofily.

Integrin $\alpha 4\beta 1$ zprostředkovává interakce jak buňka-buňka, tak interakce buňka-matrice. Buňky exprimující $\alpha 4\beta 1$ se vážou na doménu vázající karboxy-terminální buňky extracelulární matrice proteinu fibronektinu, na cytokin-induktivní

endoteliální buněčný povrchový protein VCAM-1 a navzájem, aby podpořily homotypickou agregaci. Exprese VCAM-1 endoteliálními buňkami je regulována pomocí prozánětlivých cytokinů, jako jsou INF-gama, TNF- α a LI-1 β .

Regulace buněčné adheze zprostředkované α 4 β 1 je důležitá v mnoha fyziologických procesech, zahrnujících proliferaci T-buňky, lokalizaci B-buňky v zárodečných centrech a adhezi aktivovaných T-buněk a eosinofilů na endoteliální buňky. Byly shromážděny důkazy pro zahrnutí interakce VLA-4/VCAM-1 při procesech různých nemocí, jako je dělení melanomové buňky při metastázi, infiltrace T-buňky synoviálních membrán při reumatoidní artritidě, autoimunní diabetes, kolitida a pronikání leukocytů hematoencefalitické bariéry v experimentální autoimunní encefalomyelitidě, ateroskleróze, periferní vaskulární nemoci, kardiovaskulární nemoci a rozptýlené skleróze. sledováním investigativní role peptidu CS-1 (proměnlivá oblast fibronektinu VCAM, ke které se váže α 4 β 1 pomocí sekvence Leu-Asp-Val) a protilátek specifických pro VLA-4 nebo VCAM-1 v různých in vitro a in vivo experimentálních modelech zánětů. Například v experimentálním modelu streptokokovou buněčnou stěnou indukované artritidy u krys, potlačuje intravenózní podávání CS-1 na počátku artritidy jak akutní, tak chronický zánět (S.M Wahl a kol., J. Clin. Invest. 94, 655 až 662 (1994)).

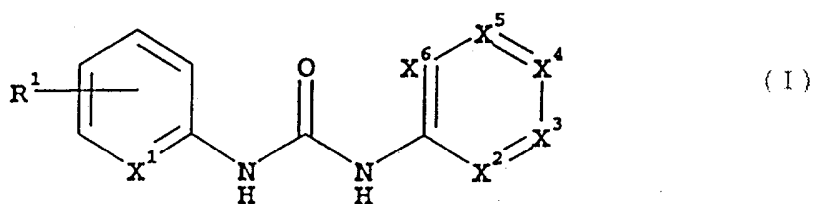
V oxazalon-senzitivním modelu zánětu (odezva kontaktní hypersenzitivity) u myši podávání anti- α 4 specifických monoklonálních protilátek významně inhibuje (50 až 60% snížení odezvy na otékání ucha) eferentní odezvu (P.L.Chisholm a kol., J. Immunol. 23, 682 až 688 (1993)).

Nalezli jsme novou skupinu substituovaných β -alaninů, která má cenné farmaceutické vlastnosti, zvláště schopnost

regulovat interakci VCAM-1 a fibronektinu s integrinem VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$).

Podstata vynálezu

V jednom aspektu je tedy předkládaný vynález zaměřen na sloučeniny obecného vzorce (I):



kde:

R^1 je vodík, halogen, nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxy skupina,

X^1, X^2 a X^6 představují, nezávisle, N nebo CR^2 a jeden z X^3, X^4 a X^5 představuje CR^3 a jiné, nezávisle, představují N nebo CR^2 ,

/kde R^2 je vodík, halogen, nižší alkylová nebo nižší alkoxy skupina a R^3 představuje skupinu

$-L^1-(CH_2)_n-C(=O)-N(R^4)-CH_2-CH_2-Y$, ve které:

R^4 je arylová skupina nebo heteroarylová skupina nebo R^4 je alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, každá případně substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými z halogenu, oxoskupiny, R^5 , skupiny $-C(=O)-R^7$, skupiny $-NH-C(=O)-R^7$ nebo skupiny $-C(=O)NY^1Y^2$, nebo R^4 je

cykloalkenylová skupina, cykloalkylová skupina nebo

heterocykloalkylová skupina, každá případně substituovaná

jedním nebo více skupinami vybranými z oxoskupiny, R^6 nebo ze skupiny $-L^2-R^6$, /kde R^5 je kyselá funkční skupina (nebo

odpovídající chráněný derivát), arylová skupina,

cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, heteroarylová

skupina, heterocykloalkylová skupina, skupina $-ZR^7$ nebo skupina $-NY^1Y^2$, R^6 je kyselá funkční skupina (nebo odpovídající chráněný derivát), arylová skupina, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, skupina $-ZH-$, skupina $-Z^1R^7$ nebo skupina NY^1Y^2 , R^7 je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina, L^2 je alkylen, Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě vodík, acylová skupina, alkylová skupina (případně substituovaná hydroxyskupinou, heterocykloalkylovou skupinou nebo jednou nebo více karboxyskupinami nebo skupinami $-C(=O)-NHR^8$ (kde R^8 je vodík nebo nižší alkylová skupina)/, alkylsulfonylová skupina, arylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina, arylsulfonylová skupina, aralkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina nebo může skupina $-NY^1Y^2$ vytvářet 5- až 7- členný cyklický amin, který (i) může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z karboxamidoskupiny, karboxyskupiny, hydroxyskupiny, oxoskupiny, hydroxyalkylové skupiny, skupiny $HOCH_2CH_2-(OCH_2CH_2)_m-$, (kde m je nula nebo celé číslo jedna nebo dva) nebo alkylové skupiny případně substituované karboxyskupinou nebo karboxamidoskupinou, (ii) může rovněž obsahovat další heteroatom vybraný z O, N, S, nebo SO_2 a (iii) může být rovněž kondenzována k dalšímu aromatickému, heteroaromatickému, heterocykloalkylovému nebo cykloalkylovému kruhu k vytvoření bicyklického nebo tricyklického kruhového systému, Z je O nebo S a Z^1 je O nebo $S(O)_m/$.

L^1 představuje vazbu $-R^9-R^{10}-$, ve které R^9 je přímý nebo

rozvětvený alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, přímý nebo rozvětvený alkenylenový řetězec s 2 až 6 atomy uhlíku nebo přímý nebo rozvětvený alkinylenový řetězec s 2 až 6 atomy uhlíku a R^{10} je přímá vazba, cykloalkylenová skupina, heterocykloalkylenová skupina, arylenová skupina, heteroaryldiyllová skupina, skupina $-C(=Z)-NR^{11}$, skupina $-NR^{11}-C(=Z)-$, skupina Z^1- , skupina $-NR^{11}-$, skupina $-C(=O)-$, skupina $-C(=NOR^{11})$, skupina $-NR^{11}-C(=Z)-NR^{11}-$, skupina $-SO_2-NR^{11}-$, skupina $-NR^{11}-SO_2-$, skupina $-O-C(=O)-$, skupina $-C(=O)-O-$, skupina $-NR^{11}-C(=O)-O-$ nebo skupina $-O-C(=O)-NR^{11}-$ (kde R^{11} je atom vodíku, nebo R^4), ale s vyloučením sloučenin, kde atom kyslíku, dusíku nebo síry je přímo připojen k násobné vazbě uhlík-uhlík.

Y je karboxyskupina (nebo kyselý bioisostér) nebo skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$ a

n je celé číslo od 1 do 6/,

a jejich prekursorů léčiv a farmaceuticky přijatelné soli a solváty (například hydráty) takových sloučenin a jejich prekursorů léčiv.

V předkládaném popisu výraz "sloučenina podle tohoto vynálezu" a ekvivalentní výrazy zahrnují sloučeniny obecného vzorce (I), jak jsou zde popsány výše, kterýžto výraz zahrnuje prekursorů léčiv, farmaceuticky přijatelné soli a solváty, například hydráty, tam, kde to kontext dovoluje. Podobně odkaz na meziprodukty, ať jsou nebo nejsou samy nárokovány, zahrnuje v představě jejich soli a solváty, tam, kde to kontext dovoluje. Kvůli jasnosti, jsou speciální případy, kde to kontext dovoluje, někdy označeny v textu, ale tyto případy jsou pouze ilustrativní a nejsou zamýšleny pro vyloučení jiných případů, kde to kontext dovoluje.

Jak je použito výše a v popisu předloženého vynálezu,

budou mít následující výrazy, pokud není uvedeno jinak, následující významy:

"Pacient", zahrnuje jak lidi tak jiné savce.

"Bioisostér kyseliny" značí skupinu, která má chemické a fyzikální podobnosti vytvářející, všeobecně, biologické vlastnosti na karboxyskupině (viz Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry 21, 283 (1986), Bioisosterism in Drug Design", Yun, Hwahak, Sekye, 33, 576 až 579 (1993) "Application of Bioisosterism To New Drug Design", Zhao, Huaxue Tongbao, 34 až 38 (1995) "Bioisosteric Replacement and Development of Lead Compounds in Drug Design", Graham, Theochem 343, 105 až 109 (1995) "Theoretical Studies Applied to Drug Design": ab initio Electronic Distributions in Bioisosteres"). Příklady vhodných bioisostérů kyseliny zahrnují: skupinu $-C(=O)-NHOH$, skupinu $-C(=O)-CH_2OH$, skupinu $-C(=O)-CH_2SH$, skupinu $-C(=O)-NH-CN$, sulfoskupinu, fosfonoskupinu, alkylsulfonylkarbamoylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, arylsulfonylkarbamoylovou skupinu, heteroarylsulfonylkarbamoylovou skupinu, N-methoxykarbamoylovou skupinu, skupinu 3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dion, 3,5-dioxo-1,2,4-oxodiazolidinylovou skupinu nebo heterocyklické fenoly, jako jsou 3-hydroxyisoxazolyl a 3-hydroxy-1-methylpyrazolyl.

"Kyselá funkční skupina" znamená skupinu s kyselým vodíkem. "Odpovídající chráněné deriváty" jsou takové deriváty, ve kterých byl kyselý vodíkový atom nahrazen vhodnou chránicí skupinou. Vhodné chránicí skupiny lze nalézt T.W. Greene a P.G.M. Wuts "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons (1991). Příkladné kyselé funkční skupiny obsahují karboxylovou skupinu (a kyselá

bioisostery), hydroxyskupiny, merkaptoskupiny a imidazol. Příkladné chránené deriváty zahrnují estery karboxyskupin, ethery, nebo hydroxyskupiny, thioethery merkaptoskupin a N-arylalkylové (například N-benzylové) deriváty imidazolů.

"Acylová skupina" znamená H-CO- neb skupinu alkyl-CO-, ve které je alkylová skupina, jak je zde popsána.

"Acylaminoskupina" je acyl-NH- skupina, kde arylová skupina je taková, jak je zde definována.

"Alkenylová skupina" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu obsahující dvojnou vazbu uhlík-uhlík, která může být přímá nebo rozvětvená, mající v řetězci přibližně 2 až přibližně 15 atomů uhlíku. Upřednostňované alkenylové skupiny mají v řetězci přibližně 2 až přibližně 12 atomů uhlíku, výhodněji mají v řetězci, přibližně 2 až přibližně 4 atomy uhlíku. "Rozvětvená" jak je použito zde a v celém textu znamená, že jedna nebo více nižších alkylových skupin, jako methyl, ethyl nebo propyl, jsou připojeny k přímému řetězci, zde přímému alkenylovému řetězci. "Nižší alkenylová skupina" znamená přibližně 2 až přibližně 4 atomy uhlíku v řetězci, který může být přímý nebo rozvětvený. Příkladné alkenylové skupiny zahrnují ethenylovou skupinu, propenylovou skupinu, n-butenylovou skupinu, iso-butenylovou skupinu, 3-methylbut-2-enylovou skupinu, n-pentenylovou skupinu, heptenylovou skupinu, oktenylovou skupinu, cyklohexylbutenylovou skupinu a decenylovou skupinu.

"Alkenylenová skupina" znamená alifatickou bivalentní skupinu odvozenou od přímé nebo rozvětvené alkenylové skupiny, ve které je alkenylová skupina, jak je zde popsána. Příkladné alkenylové skupiny zahrnují alkenylenové skupiny se

2 až 4 atomy uhlíku, jako jsou vinylenová skupina a propylenová skupina.

"Alkoxykupina" znamená alkyl-O- skupinu, ve které je alkylová skupina taková, jak je zde popsána. Příkladné alkoxykupiny zahrnují methoxykupinu, ethoxykupinu, n-propoxykupinu, iso-propoxykupinu, n-butoxykupinu a heptyloxykupinu.

"Alkoxykarbonylová skupina" znamená alkyl-O-CO- skupinu, ve které je alkylová skupina taková, jak je zde popsána. Příkladné alkoxykarbonylové skupiny zahrnují methoxykarbonylovou skupinu a ethoxykarbonylovou skupinu.

"Alkylová skupina" znamená, pokud není specifikováno jinak, alifatickou uhlovodíkovou skupinu, která může být přímá nebo rozvětvená, mající přibližně 1 až přibližně 15 atomů uhlíku v řetězci, případně substituovaná jedním nebo více halogenovými atomy. Speciální alkylové skupiny mohou mít od 1 do přibližně 6 atomů uhlíku. "Nižší alkylová skupina", jako skupina nebo část nižší alkoxykupiny znamená, pokud není specifikováno jinak, alifatickou uhlovodíkovou skupinu, která může být přímá neb rozvětvená, mající přibližně 1 až přibližně 4 atomy uhlíku v řetězci. Příkladné alkylové skupiny zahrnují skupiny methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, sek.-butyl, terc.-butyl, n-pentyl, 3-pentyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl a dodecyl.

"Alkylenová skupina" znamená alifatický bivalentní radikál odvozený od přímé nebo rozvětvené alkylové skupiny, ve které je alkylová skupina taková, jak je zde popsána. Příkladné alkylenové skupiny zahrnují alkylenové radikály s 1 až 4 atomy uhlíku, jako methylen, ethylen a trimethylen.

"Alkylsulfinylová skupina" znamená alkyl-SO-skupinu, ve které je alkylová skupina, jak zde byla popsána výše. Upřednostňované alkylsulfinylové skupiny jsou takové, ve kterých je alkylovou skupinou alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

"Alkylsulfonylová skupina" znamená alkyl-SO₂-skupinu, ve které je alkylová skupina taková, jak je popsána výše. Upřednostňované alkylsulfonylové skupiny jsou takové, ve kterých je alkylová skupina alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

"Alkylsulfonylkarbamoyl skupina" znamená alkyl-SO₂-NH-C(=O)-skupinu, ve které je alkylová skupina taková, jak je popsána výše. Upřednostňované alkylsulfonylkarbamoylové skupiny jsou takové, ve kterých alkylová skupina je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

"Alkylthioskupina" znamená alkyl-S-skupinu, ve které je alkylová skupina taková, jak byla popsána výše. Příkladné alkylthioskupiny zahrnují methylthioskupinu, ethylthioskupinu, isopropylthioskupinu a heptylthioskupinu.

"Alkinylová skupina" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu, obsahující trojnou vazbu uhlík-uhlík, která může být přímá nebo rozvětvená a mající přibližně 2 až přibližně 15 atomů uhlíku v řetězci. Upřednostňované alkinylové skupiny mají 2 až přibližně 12 atomů uhlíku v řetězci a výhodněji přibližně od 2 do přibližně 4 atomů uhlíku v řetězci. Příkladné alkinylové skupiny zahrnují ethinylovou skupinu, propinylovou skupinu, n-butinylovou skupinu, iso-butinylovou skupinu, 3-methylbut-2-inylovou skupinu a n-pentinylovou skupinu.

"Alkinylenová skupina" znamená alifatickou bivalentní skupinu odvozenou od přímé nebo rozvětvené alkinylové skupiny, ve které je alkinylová skupina taková, jak byla popsána výše. Příkladné alkinylenové skupiny zahrnují alkinylenové skupiny se 2 až 4 atomy uhlíku, jako ethinylenovou skupinu a propinylenovou skupinu.

"Aroylová skupina" znamená aryl-CO-skupinu, ve které je aroylova skupina taková, jak je zde popsána. Příkladné aroylové skupiny zahrnují benzoylovou skupinu a 1- a 2-naftoylové skupiny.

"Aroylaminoskupina" je aroyl-NH-skupina, ve které je aroylová skupina taková, jak je definována výše.

"Arylová skupina" jako skupina nebo část skupiny označuje: (i) případně substituovanou monocyklickou nebo multicyklickou aromatickou karbocyklickou část obsahující od přibližně 6 do přibližně 14 atomů uhlíku nebo (ii) případně substituovanou částečně nasycenou multicyklickou aromatickou karbocyklickou část, ve které aryllová skupina a cykloalkylová skupina nebo cykloalkenylová skupina je kondenzována dohromady, aby tvořila cyklickou strukturu, jako tetrahydronaftylový, indenylový nebo indanylový kruh. Když R^4 obsahuje případně substituovanou aryllovou skupinu, může to ve speciálním případě představovat případně substituovanou fenylovou skupinu s jedním nebo více substituenty aryllové skupiny, které mohou být stejné nebo rozdílné, kde "substituent aryllové skupiny" zahrnuje například acylovou skupinu, acylaminoskupinu, alkoxy skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylsulfinylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu, alkylthioskupinu, aroylovou skupinu, aroylaminoskupinu, aryllovou skupinu, arylalkoxy skupinu,

arylalkyloxykarbonylovou skupinu, arylalkylthioskupinu, aryloxyskupinu, aryloxykarbonylovou skupinu, arylsulfinylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu, arylthioskupinu, karboxyskupinu, kyanoskupinu, halogen, heteroaroylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkyloxyskupinu, heteroarylaminoskupinu, heteroaryloxyskupinu, hydroxyskupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu $Y^3 Y^4 N-$, skupinu $Y^3 Y^4 NCO-$, skupinu $Y^3 Y^4 NSO_2-$, (kde Y^3 a Y^4 jsou nezávisle na sobě vodík, alkylová skupina, arylová skupina a aralkylová skupina), $Y^3 Y^4 N-L^3-Z^2$ -skupina, (kde L^3 je alkylenová skupina se 2 až 6 atomy uhlíku a Z^2 je O, NR^6 nebo $S(O)_m$), skupina $alkylC(=O)-Y^3 N-$, skupina $alkylSO_2-Y^3 N-$ nebo alkylová skupina případně substituovaný arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, hydroxyskupinou nebo skupinou $Y^3 Y^4 N-$.

"Aralkylová skupina" znamená aryl-alkyl skupinu, ve které arylové a alkylové části jsou takové, jak jsou popsány výše. Upřednostňované aralkylové skupiny obsahují alkylovou část s 1 až 4 atomy uhlíku. Příkladné aralkylové skupiny zahrnují benzylovou skupinu, 2-fenethylovou skupinu a naftalenmethylovou skupinu.

"Arylalkyloxyskupina" znamená, že aralkyl-O-skupina je taková, jak byla popsána výše. Příkladné arylalkyloxyskupiny zahrnují benzyloxyskupinu a 1- nebo 2-naftalenmethoxyskupinu.

"Arylalkyloxykarbonylová skupina" znamená aralkyl-O-CO-skupinu, ve které aralkylové skupiny jsou takové, jak jsou definovány výše. Příkladnou arylalkyloxykarbonylovou skupinou je benzyloxykarbonylová skupina.

"Aralkylthioskupina" znamená aralkyl-S-skupinu, ve které aralkylová skupina je taková, jak byla popsána výše. Příkladnou aralkylthioskupinou je benzylthioskupina.

"Arylenová skupina" znamená případně substituovanou bivalentní skupinu odvozenou od arylové skupiny, tak, jak byla definována výše. Příkladné arylenové skupiny zahrnují případně substituovanou fenylenovou skupinu, naftylenovou skupinu a indanylenovou skupinu. Vhodné substituenty zahrnují jednu nebo více "substituentů arylové skupiny", jak jsou definovány výše, zvláště halogen, methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

"Aryloxyskupina" znamená aryl-O-skupinu, ve které je arylová skupina taková, jak je popsána výše. Příkladné aryloxyskupiny zahrnují případně substituované fenoxyskupiny a naftoxyskupiny.

"Aryloxykarbonylová skupina" znamená aryl-O-CO-skupinu, ve které je arylová skupina taková, jak je popsána výše. Příkladné aryloxykarbonylové skupiny zahrnují fenoxycarbonylovou skupinu a naftoxykarbonylovou skupinu.

"Arylsulfinylová skupina" znamená aryl-SO-skupinu, ve které je arylová skupina taková, jak je popsána výše.

"Arylsulfonylová skupina" znamená aryl-SO₂-skupinu, ve které je arylová skupina taková, jak je popsána výše.

"Arylsulfonylkarbamoylová skupina" znamená aryl-SO₂-NH-C(=O)-skupinu, ve které je arylová skupina taková, jak je popsána výše.

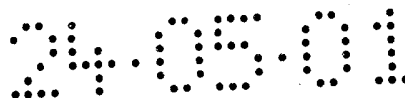
"Arylthioskupina" znamená aryl-S-skupinu, ve které je aryllová skupina taková, jak je popsáno výše. Příkladné arylthioskupiny zahrnují fenylthioskupiny a naftylthioskupiny.

"Azaheteroarylová skupina" znamená aromatickou karbocyklickou část obsahující od přibližně od 5 do přibližně 10 členů kruhu, ve kterém jeden ze členů kruhu je dusík a další členy kruhu jsou vybrány z uhlíku, kyslíku, síry nebo dusíku. Příklady azaheteroarylových skupin zahrnují pyridyl, pyrimidinyl, chinolyl, isochinolyl, chinazolinyl, imidazolyl a benzimidazolyl.

"Cykloalkenylová skupina" znamená nearomatický monocyklický nebo multicyklický kruhový systém obsahující nejméně jednu dvojnou vazbu uhlík-uhlík a mající přibližně 3 až přibližně 10 atomů uhlíku. Příkladné monocyklické cykloalkenylové kruhy zahrnují cykloalkenylové kruhy se 3 až 8 atomy uhlíku, jako cyklopentenyl, cyklohexenyl nebo cykloheptenyl.

"Cykloalkylová skupina" znamená nasycený monocyklický nebo bicyklický kruhový systém obsahující přibližně 3 až přibližně 10 atomů uhlíku, případně substituovaných oxoskupinou. Příkladné monocyklické cykloalkylové kruhy zahrnují cykloalkylové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, jako cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl a cykloheptyl.

"Cykloalkylalkylová skupina" znamená cykloalkyl-alkyl-skupinu, ve které cykloalkylové a alkylové části jsou takové, jak je popsáno výše. Příkladné monocyklické cykloalkylalkylové skupiny zahrnují cykloalkylové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku a 1 až 4 atomy



uhlíku v alkylové části skupiny, jako cyklopropylmethyl, cyklopentylmethyl, cyklohexylmethyl a cykloheptylmethyl.

"Cykloalkylenová skupina" znamená bivalentní skupinu odvozenou od cykloalkylové skupiny, jak je definována výše. Příkladné cykloalkylenové skupiny zahrnují cykloalkylenové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku, jako cyklopentylenová skupina a cyklohexylenová skupina.

"Halogen" nebo "atom halogenu" znamená fluor, chlor, brom nebo jod. Upřednostňovány jsou fluor nebo chlor.

"Heteroaroylová skupina" znamená heteroaroyl-CO-skupinu, ve které je heteroaroylová skupina taková, jak je zde popsána. Příkladné skupiny zahrnují pyridylkarbonylovou skupinu.

"Heteroaroylová skupina" jako skupina nebo část skupiny označuje: (i) případně substituovanou aromatickou monocyklickou nebo multicyklickou organickou část obsahující od přibližně 5 až do přibližně 10 členů kruhu, ve kterém jeden nebo více členů kruhu je/ jsou jiné prvky než uhlík, například dusík, kyslík nebo síra (příklady takových skupin zahrnují benzimidazolylovou skupinu, benzthiazolylovou skupinu, furylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, indolylovou skupinu, indolizinylovou skupinu, isoxazolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, isothiazolylovou skupinu, oxadiazolylovou skupinu, pyrazinylovou skupinu, pyridazinylovou skupinu, pyrazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, pyrrolylovou skupinu, chinazolylovou skupinu, chinolylovou skupinu, 1,3,4-thiadiazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, thienylovou skupinu a triazolylové skupiny, případně substituované jedním nebo více substituenty arylové skupiny, tak, jak jsou

definovány výše, (ii) případně substituované, částečně nasycené multicyklické heterokarbocyklické části, ve kterých heteroarylová skupina a cykloalkylová skupina nebo cykloalkenylová skupina jsou kondenzovány dohromady k vytvoření cyklické struktury (příklady takových skupin zahrnují pyridinylové skupiny). Případné substituenty zahrnují jeden nebo více "substituentů arylové skupiny", jak jsou definovány výše. Když L^1 nebo R^4 obsahuje případně substituovanou heteroarylovou skupinu, může to ve zvláštním případě představovat případně substituovanou "azaheteroarylovou" skupinu.

"Heteroarylalkylová skupina" znamená heteroaryl-alkyl-skupinu, ve které heteroarylové a alkylové části jsou takové, jak je popsáno výše. Upřednostňované heteroarylalkylové skupiny obsahují alkylové části s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je případně substituovaná pyridylalkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části (například případně substituovaná piridylmethylová skupina).

"Heteroarylalkoxyskupina" znamená heteroarylalkyl-O-skupinu, ve které heteroarylalkylová skupina je taková, jak je popsáno výše. Upřednostňované heteroarylalkoxyskupiny zahrnují heteroarylalkyloxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyloxylové části, jako případně substituovaná pyridylalkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části (například případně substituovaná pyridylmethoxyskupina).

"Heteroarylaminoskupina" znamená heteroaryl-NH-skupinu, ve které heteroarylová část je taková, jak je popsáno výše.

"Heteroaryldiyllová skupina" znamená bivalentní skupinu

odvozenou od heteroarylové skupiny takové, jak je definována výše.

"Heteroaryloxyskupina" znamená heteroaryl-O-skupinu, ve které heteroarylová skupina je taková, jak je popsáno výše. Příkladné heteroaryloxyskupiny zahrnují případně substituované pyridyloxyskupiny.

"Heteroarylsulfonylkarbamoylová skupina" znamená heteroaryl-SO₂-NH-C(=O)-skupinu, ve které heteroarylová skupina je taková, jak je popsáno výše.

"Heterocykloalkylová skupina" znamená: (i) cykloalkylovou skupinu s přibližně 3 až 7 členy kruhu, ve které jeden nebo více uhlíkových atomů na kruhu je nahrazen O, S nebo NY⁵, (kde Y⁵ je vodík, alkylová skupina, aralkylová skupina a arylová skupina), (ii) částečně nasycený bicyklický systém, ve kterém arylový nebo heteroarylový kruh je kondenzován k heterocykloalkylovému kruhu, jak je definován v (i) výše. Příklady (ii) zahrnují 1,4-benzodioxanylovou skupinu, 1,3-benzodioxolylovou skupinu, chromanylovou skupinu, dihydrobenzofurylovou skupinu, indolinylovou skupinu a dihydropyrrolopyridilovou skupinu.

"Heterocykloalkylalkylová skupina" znamená heterocykloalkylalkylskupinu, ve které heterocykloalkylová a alkylová část jsou takové, jak je popsáno výše.

"Heterocykloalkylenová skupina" znamená bivalentní skupinu odvozenou od heterocykloalkylové skupiny, jak je definována výše.

"Hydroxyalkylová skupina" znamená HO-alkyl-skupinu, ve

které alkylová skupina je taková, jak je definována výše. Upřednostňované hydroxyalkylové skupiny obsahují alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, například hydroxymethylovou skupinu a 2-hydroxyethylovou skupinu.

"Y³Y⁴N-skupina" znamená substituovanou nebo nesubstituovanou aminoskupinu, ve které Y³ a Y⁴ jsou takové, jak je popsáno výše. Příkladné skupiny zahrnují aminoskupinu (H₂N-), methylaminoskupinu, ethylmethylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu a diethylaminoskupinu.

"Y³Y⁴NCO-skupina" znamená substituovanou nebo nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, ve které Y³ a Y⁴ jsou takové, jak je popsáno výše. Příkladné skupiny jsou karbamoylová skupina (H₂NCO-) a dimethylkarbamoylová skupina (Me₂NCO-skupina).

"Y³Y⁴NSO₂-skupina" znamená substituovanou nebo nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu, kde Y³ a Y⁴ jsou takové, jak je popsáno výše. Příkladné skupiny jsou sulfamoylová skupina (H₂NSO₂-skupina) a dimethylsulfamoylová skupina (Me₂NSO₂-skupina).

"Prekursor léčiva" znamená sloučeninu, kterou lze přeměnit in vivo pomocí metabolických prostředků (například hydrolyzou) na sloučeninu obecného vzorce (I), zahrnujíc v to její N-oxidy. Ester sloučeniny obecného vzorce (I) obsahující hydroxyskupinu může být například hydrolyzou in vivo přeměněn na základní molekulu. Jinak ester sloučeniny obecného vzorce (I), obsahující karboxyskupinu může být hydrolyzou in vivo přeměněn na základní molekulu.

Vhodné estery sloučenin obecného vzorce (I) obsahující

hydroxyskupinu jsou například acetáty, citráty, laktáty, tartráty, malonáty, oxaláty, salicyláty, propionáty, sukcináty, fumaráty, maleáty, methylen-bis-beta-hydroxynaftoáty, gentisáty, isethionáty, di-p-toluyltartráty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty, cyklohexylsulfamáty a chináty.

Zvlášť vhodná třída esterů sloučenin obecného vzorce (I), obsahující hydroxylovou skupinu, může být připravena z kyselé části vybrané z těch, které popisuje Bundgaard a kol., J. Med. Chem. 32, 2503 až 2507 (1989) a zahrnuje substituované (aminomethyl)benzoáty například dialkylamino-methylbenzoáty, ve kterých dvě alkylové skupiny mohou být spojeny dohromady a/nebo přerušeny pomocí kyslíkového atomu nebo pomocí případně substituovaného dusíkového atomu, například, alkylovaného dusíkového atomu, ve zvláštním případě (morfolinomethyl)benzoátů například 3- nebo 4-(morfolinomethyl)benzoátů a (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoátů například 3- nebo 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)-benzoátů.

Když sloučenina podle předloženého vynálezu obsahuje karboxylovou skupinu nebo dostatečně kyselý bioisoster, mohou být připraveny adiční soli s bázemi, které jsou, jednoduše, vhodnější formou pro použití a v praxi sloučeniny ve formě soli podstatně přesahují sloučeniny používané ve formě volné kyseliny. Báze, které mohou být pro přípravu adičních solí s bázemi použity, zahrnují s výhodou takové, které při kombinaci s volnou kyselinou produkují farmaceuticky přijatelné soli, což znamená soli, jejichž kationty nejsou pro pacienti ve farmaceutických dávkách solí toxické, takže prospěšné inhibiční účinky vlastní volné bázi, nejsou snižovány vedlejšími účinky, které by bylo možné připisovat

kationtům. Farmaceuticky přijatelné soli zahrnující soli odvozené od alkalických solí a solí alkalických zemin, zahrnují v rámci předloženého vynálezu, soli odvozené od následujících bází: hydrid sodíku, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid lithný, hydroxid hořečnatý, hydroxid zinečnatý, amoniak, ethylendiamin, N-methylglukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, N-benzylfenethylamin, diethylamin, piperazin, tris(hydroxymethyl)aminomethan, tetramethyl-amoniumhydroxid a podobné.

Některé ze sloučenin podle předloženého vynálezu jsou báze a tyto sloučeniny jsou použitelné ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné její adiční soli s kyselinou.

Adiční soli s kyselinami jsou pro použití vhodnější a v praxi používání ve formě soli podstatně převládá nad používáním sloučenin ve formě volné báze. Kyseliny, které mohou být použity pro přípravu adičních solí s kyselinami zahrnují s výhodou takové kyseliny, které při kombinaci s volnou bází tvoří farmaceuticky přijatelné soli, což znamená soli, jejichž anionty nejsou pro paciera při užívání ve farmaceutických dávkách toxické, takže prospěšné inhibiční účinky vlastní volné bázi, nejsou snižovány vedlejšími účinky, které jsou připisovány aniontům. Ačkoliv jsou upřednostňovány farmaceuticky přijatelné soli daných báze sloučenin, jsou jako zdroje volné báze použitelné všechny adiční soli s kyselinou, dokonce i když se zvláštní sůl, jako taková, požaduje pouze jako meziprodukt, jako v případě, kdy je sůl připravena pouze pro účely čistění a identifikace nebo když se používá jako meziprodukt při

přípravě farmaceuticky přijatelné soli při procesech výměny iontů. Farmaceuticky přijatelné soli v rámci předkládaného vynálezu zahrnují ty, které jsou odvozeny od minerálních kyselin a organických kyselin a zahrnují hydrohalogenidy, například, hydrochlorid a hydrobromid, sulfát, fosfát, nitráty, sulfamáty, acetáty, citráty, laktáty, tartráty, malonáty, oxaláty, saliciláty, propionáty, sukcináty, fumaráty, maleáty, methylen-bis-b-hydroxynaftoáty, gentisáty, isethionáty, di-p-toluoyltartráty, methansulfonáty, ethansulfonáty, benzensulfonáty, p-toluensulfonáty, cyklohexylsulfamáty a chináty.

Stejně jako jsou samy o sobě užitečné jako aktivní sloučeniny, jsou soli sloučenin podle předkládaného vynálezu použitelné pro účely čistění sloučenin, například využíváním rozdílů v rozpustnosti mezi solemi a jejich základními sloučeninami, vedlejšími produkty a/nebo výchozími materiály použitím technik, které jsou odborníkovi v oboru dobře známé.

S odkazem na obecný vzorec (I) jsou speciální a upřednostňované následující skupiny:

R^1 může ve zvláštním případě představovat vodík, zvláště, jestliže X^1 představuje C- R^2 , kde R^2 je nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxykupina.

X^1 může ve zvláštním případě představovat CR^2 , zvláště kde R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (například methylová skupina) nebo alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku (například methoxykupina).

X^2 může ve zvláštním případě představovat CR^2 , zvláště kde R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (například

methylová skupina) nebo alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (například methoxy skupina).

X^3 může ve zvláštním případě představovat CR^2 a je s výhodou CH skupina.

X^6 může ve zvláštním případě představovat CR^2 a je s výhodou CH skupina.

Jeden z X^4 a X^5 může ve zvláštním případě představovat CR^3 a další představuje CR^2 , zvláště CH skupinu.

S R^3 může L^1 část ve zvláštním případě představovat vazbu $-R^9-R^{10}-$, kde R^9 představuje přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště přímý alkylenový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku, jako je methylenová skupina nebo ethylenová skupina a R^{10} představuje skupinu $-C(=Z)-NR^{11}$, s výhodou skupinu $-C(=O)-NR^{11}$, zvláště kde R^{11} je:

- (i) vodík,
- (ii) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,
(například alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, jako ethyl, propyl nebo zvláště methyl),
- (iii) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,
(zvláště alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku),
substituovaná R^5 , kde R^5 je arylová skupina,
(například fenylová skupina),
- (iv) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,
(zvláště alkylová skupina s 1 až 3
atomy uhlíku substituovaná R^5 , kde R^5 je
heteroarylová skupina (příkladně heteroarylové
skupiny zahrnují indolyl, imidazolyl, pyridyl a

- a furyl,
- (v) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, (zvláště alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku), substituovaná R^5 , kde R^5 je cykloalkylová skupina (například cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku, jako cyklopentylová skupina a cyklohexylová skupina),
 - (vi) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku (zvláště alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku), substituovaná R^5 , kde R^5 je karboxyskupina (nebo kyselý bioisoster) nebo
 - (vii) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, (například alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako ethyl nebo propyl) substituovaná R^5 , kde R^5 je $-NY^1Y^2$ skupina (příkladně $-NY^1Y^2$ skupiny zahrnují acylaminovou skupinu, aryl(alkyl)aminoskupinu, N-pyrrolidinylovou skupinu a 2-oxo-N-pyrrolidinylovou skupinu).

S R^3 může část R^4 zvláště představovat přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, 1,5-dimethylhexyl, n-nonyl nebo n-decyl).

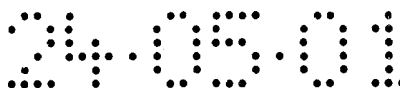
S R^3 může část R^4 také zvláště představovat přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je arylová skupina. Příkladně arylové skupiny zahrnují fenylovou skupinu případně substituovanou jedním nebo více "substituenty arylové skupiny", například alkoxyfenylovou skupinu, dialkoxyfenylovou skupinu, arylalkoxy(alkoxy)fenylovou

skupinu, halogenfenylovou skupinu, dialkylaminofenylovou skupinu, trifluormethylfenylovou skupinu a methansulfonylfenylovou skupinu. R^4 je s výhodou přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku substituovaná dialkoxyfenylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části a ve zvláštním případě je 3,4-dialkoxybenzylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části.

S R^3 může část R^4 také zvláště představovat přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je heteroarylová skupina. Příkladné heteroarylové skupiny zahrnují indolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu a furylovou skupinu. R^4 je s výhodou přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku substituovaná azaheteroarylovou skupinou a jde zvláště o 3-(imidazol-1-yl)alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části.

S R^3 může část R^4 také zvláště představovat přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, nebo n-butyl) substituovaný R^5 , kde R^5 je cykloalkylová skupina s 3 až 8 atomy uhlíku. R^4 je s výhodou přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku substituovaná cykloalkylovou skupinou s 5 nebo 6 atomy uhlíku.

S R^3 může část R^4 také zvláště představovat přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku zvláště alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, jako



methoxyskupina.

S R^3 může část R^4 také zvláště představovat přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je halogen.

S R^3 může část R^4 také zvláště představovat přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je kyselá funkční skupina. R^4 je s výhodou přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku substituovaná karboxyskupinou.

S R^3 může část R^4 také zvláště představovat přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je heterocykloalkylová skupina. Příkladně heterocykloalkylové skupiny zahrnují benzodioxolylovou skupinu a benzodioxanylovou skupinu. R^4 je s výhodou přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku substituovaná benzodioxolylovou skupinou a benzodioxanylovou skupinou.

S R^3 může část R^4 také zvláště představovat přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou skupinou $-NY^1Y^2$. Příkladně $-NY^1Y^2$ skupiny zahrnují acylaminoskupiny, aryl(alkyl)aminoskupiny a $-NY^1Y^2$ skupiny odvozené od 5 až 7 členných cyklických aminů, jako morfolin, piperidin, pyrrolidin a 2-oxopyrrolidin. R^4 je s výhodou přímá nebo rozvětvená alkylová skupina se 2 nebo 3 atomy uhlíku substituovaná N-vázaným 5- až 7- členným

cyklickým aminem zvláště 3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)alkylovou skupinou se 2 nebo 3 atomy uhlíku v alkylové části.

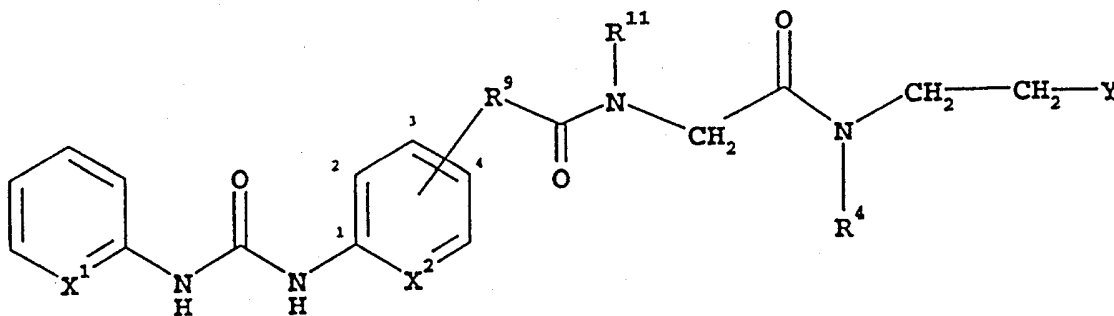
S R^3 může část R^4 také zvláště představovat alkenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku (například allylovou skupinu).

S R^3 může část n ve zvláštním případě představovat celé číslo 1 až 3 zvláště 1.

S R^3 může část Y zvláště představovat karboxyskupinu nebo kyselý bioisoster, zvláště karboxyskupinu.

Je třeba pochopit, že předkládaný vynález pokrývá všechny vhodné kombinace zvláštních a upřednostňovaných skupin, o kterých zde bylo pojednáno.

Zvláštní skupinou sloučenin předloženého vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce (Ia):



(Ia)



ve kterých R^4 , R^9 , R^{11} a Y jsou takové, jak jsou zde definovány výše, X^1 a X^2 , každý nezávisle, představují skupinu CR^2 (kde skupina R^2 je zde definována výše) a $-R^9-\text{CON}(R^{11})-\text{CH}_2-\text{CON}(R^4)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-Y$ skupina je připojena na kruh v poloze 3 nebo 4, a jejich prekursorsy léčiv a farmaceuticky přijatelné soli a solváty (například hydráty) sloučenin obecného vzorce (Ia) a jejich prekursorsy léčiv.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, n-pentyl, iso-pentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-oktyl, 1,5-dimethylhexyl, n-nonyl nebo n-decyl), jsou upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je arylová skupina, jsou rovněž upřednostňovány. Příkladné arylové skupiny zahrnují fenylovou skupinu, případně substituovanou jednou nebo více "arylovými substituenty" například alkoxyfenylovou skupinou, dialkoxyfenylovou skupinou, arylalkoxy- (alkoxy)fenylovou skupinou, halogenfenylovou skupinou, dialkylaminofenylovou skupinou, trifluormethylovou skupinou a methansulfonylfenylovou skupinou. Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterých R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku zvláště substituovanou dialkoxyfenylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, zvláště 3,4-dialkoxybenzylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, (například

3,4-dimethoxybenzylovou skupinou, 3,4-diethoxybenzylovou skupinou a 3-ethoxy-4-methoxybenzylovou skupinou), jsou obzvláště upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je heteroarylová skupina, jsou rovněž upřednostňovány. Příkladné heteroarylové skupiny zahrnují indolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu a furylovou skupinu. Sloučeniny obecného vzorce (Ia), kde R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou azaheteroarylovou skupinou, zvláště 3-(imidazol-1-yl)alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části (například 3-(imidazol-1-yl)propylem), jsou obzvláště upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku, jsou rovněž upřednostňovány. Sloučeniny obecného vzorce (Ia), kde R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou cykloalkylovými skupinami s 5 nebo 6 atomy uhlíku, jsou obzvláště upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je alkokyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště alkokyskupina

s 1 až 4 atomy uhlíku (například methoxyskupina), jsou rovněž upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například skupiny methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je halogen, jsou rovněž upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je kyselá funkční skupina, jsou rovněž upřednostňovány. Sloučeniny obecného vzorce (Ia), kde R^4 je přímá nebo rozvětvená alkylová skupina s 1 až 3 atomy uhlíku, substituovaná karboxyckupinou, jsou obzvláště upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou R^5 , kde R^5 je heterocykloalkylová skupina, jsou rovněž upřednostňovány. Sloučeniny obecného vzorce (Ia), kde R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, substituovanou benzodioxolylovou skupinou a benzodioxanylovou skupinou, jsou obzvláště upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku (například methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl nebo n-butyl) substituovanou skupinou $-NY^1Y^2$, jsou rovněž upřednostňovány. Příkladné $-NY^1Y^2$ skupiny zahrnují

acylamino skupinu, aryl(alkylamino)skupinu a $-NY^1Y^2$ skupiny odvozené od 5- až 7- členných cyklických aminů, jako morfolin, piperidin, pyrrolidin a 2-oxopyrrolidin. Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterých R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, substituovanou N-vázaným 5- až 7- členným cyklickým aminem, zvláště 3-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, (například 3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propyl), jsou obzvláště upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^4 představuje alkenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku (například allylovou skupinu), jsou rovněž upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^9 představuje přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, zvláště přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku, obzvláště methylenový řetězec, jsou upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^{11} představuje vodík, jsou upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^{11} představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, obzvláště methylovou skupinu, jsou rovněž upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^{11} představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou R^5 , kde R^5 je aryllová skupina (například fenylová skupina), jsou rovněž upřednostňovány. Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterých R^{11} představuje

alkylové skupiny s 1 až 3 atomy uhlíku s přímým řetězcem, substituované fenylou skupinou, jsou zvláště upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^{11} představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou R^5 , kde R^5 je heteroarylová skupina, jsou rovněž upřednostňovány. Příkladné heteroarylové skupiny zahrnují indolylovou skupinu, imidazolylovou skupinu, pyridylovou skupinu a furylovou skupinu. Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterých R^{11} představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku s přímým řetězcem substituované azaheteroarylovou skupinou (například imidazolylovou skupinou nebo pyridylovou skupinou), jsou obzvláště upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^{11} představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou R^5 , kde R^5 je cykloalkylová skupina (například cykloalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku), jsou rovněž upřednostňovány. Příkladné cykloalkylové skupiny se 3 až 8 atomy uhlíku zahrnují cyklopentylovou skupinu a cyklohexylovou skupinu. Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterých R^{11} představuje alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku s přímým řetězcem, substituované cyklohexylovou skupinou, jsou obzvláště upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^{11} představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou karboxyskupinou, jsou rovněž upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém R^{11} představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až

3 atomy uhlíku (například ethylovou skupinu a n-propylovou skupinu) substituovanou skupinou $-NY^1Y^2$, jsou rovněž upřednostňovány. Příkladné $-NY^1Y^2$ skupiny zahrnují acylaminoskupinu, aryl(alkyl)aminoskupinu a $-NY^1Y^2$ skupiny, odvozené od 5 až 7 členných cyklických aminů, jako pyrrolidin a 2-oxopyrrolidin. Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterých R^{11} představuje ethylovou skupinu nebo propylovou skupinu, substituovanou 3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ovou skupinou, obzvláště 3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)propylovou skupinou, jsou upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterém X^1 představuje CR^2 , kde R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku (například methylová skupina nebo methoxykupina), zvláště methylová skupina, jsou upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterých X^2 představuje CR^2 , kde R^2 je vodík nebo alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, zvláště methoxykupina, jsou rovněž upřednostňovány.

Sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterých Y představuje karboxykupinu, jsou upřednostňovány.

Skupina $-R^9-C(=O)-N(R^{11})-CH_2-C(=O)-NR^4-CH_2-CH_2-Y$ může být s výhodou připojena ke kruhu v poloze 4.

Upřednostňovanou skupinou sloučenin podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce (Ia), ve kterých: R^4 je alkylová skupina s 1 až 10 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná arylovou skupinou (zvláště 3,4-dimethoxyfenylalkylskupinou s 1 až 3 atomy

uhlíku v alkylové části), alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná heteroarylovou skupinou, (zvláště 3-(imidazol-1-yl)propyl, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části substituovaná cykloalkylovou skupinou (zvláště cyklopentylovou skupinou a cyklohexylalkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části), alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná heterocykloalkylovou skupinou (zvláště alkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou benzodioxolylovou skupinou a benzodioxanylovou skupinou), alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná alkoxylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná halogenem, alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná skupinou $-NY^1 Y^2$ /zvláště (2-oxopyrrolidin-1-yl)propylovou skupinou/ nebo alkenylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku (například allylovou skupinou), R^{11} představuje vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku (zvláště methylovou skupinu), alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou (zvláště fenylalkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části), alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou heteroarylovou skupinou, (zvláště imidazol-1-ylalkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a piridylalkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části), alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou cykloalkylovou skupinou s 3 až 8 atomy uhlíku v cykloalkylové části (zvláště cyklohexylalkylovou skupinou s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části), alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou karboxyskupinou (zvláště $-(CH_2)_3CO_2H$) skupinou) nebo alkylovou skupinou se 2 nebo 3 atomy uhlíku substituovanou $-NY^1 Y^2$ skupinou /zvláště (2-oxopyrrolidin-1-yl)propylovou/ skupinou, R^9 představuje přímý nebo rozvětvený alkylenový

řetězec s 1 až 4 atomy uhlíku (upřednostňuje se methylenový řetězec), X^1 představuje CR^2 , kde R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku (zvláště methyl), X^2 představuje CR^2 , kde R^2 je alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku (například methoxykupina), Y představuje karboxyskupinu a skupina $-R^3-C(=O)-N(R^{11})-CH_2-C(=O)-NR^4-CH_2-CH_2-Y$ je připojena na kruh ve 4 poloze, a jejich prekursorů léčiv a farmaceuticky přijatelné soli a solváty (například hydráty) těchto sloučenin a jejich prekursorů léčiv.

Zvláštní sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou vybrány z následujících sloučenin:

kyselina 3-[[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/-amino]propionová, sloučenina A,

kyselina 3-[[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-/3-(3-imidazol-1-yl)/prop-1-yl]-amino]propionová, sloučenina B,

kyselina 3-[(3,4-dimethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-amino]propionová, sloučenina C,

kyselina 3-[[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-amino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/-amino]propionová, sloučenina D,

kyselina 3-[/2-(ethyl-m-tolylaminoethyl)-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-propionová, sloučenina E,

kyselina 3-[(2-acetylaminoethyl)-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová, sloučenina F,

kyselina 3-[(2-(chlorbenzyl)-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolyl-



- ureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina G,
- kyselina 3-[(3-methoxy-prop-1-yl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina H,
- kyselina 3-[cyklohexylmethyl-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová
sloučenina I,
- kyselina 3-[(4-methoxybenzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetylamino]-
-propionová, sloučenina J,
- kyselina 3-[isobutyl-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-
-fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová
sloučenina K,
- kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl-
amino]acetyl]-(1-fenyl-ethyl)amino]propionová
sloučenina L,
- kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-acetyl-
amino]acetyl]-/4-(5H-1,2,4/1,2,3/thiadiazol-4-yl)
-benzyl/amino]propionová, sloučenina M,
- kyselina 3-[/1-(4-fluorfenyl)-ethyl/-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina N,
- kyselina 3-[(2-ethoxybenzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolyl-
-ureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina O,
- kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl]-(2-pyridin-2-yl-ethyl)amino]/-
propionová, sloučenina P,
- kyselina 3-[/2-(3-brom-4-methoxyfenyl)-ethyl/-[[2-/3-methoxy-
-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]amino]propionová,
sloučenina Q,
- kyselina 3-[(3-methoxy-benzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolyl-

-ureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina R,

kyselina 3-[(2-methoxy-ethyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolyl-
-ureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina S,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl-
amino]acetyl]-(3-methylbutyl)amino]propionová,
sloučenina T,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl-
amino]acetyl]-/2-(4-fenoxyfenyl)ethyl/amino]propionová,
sloučenina U,

kyselina 3-[(2-benzo/1,3/dioxol-5-yl-ethyl)-[[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-
propionová, sloučenina V,

kyselina 3-[butyl-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl]amino]propionová, sloučenina W,

kyselina 3-[/2-(3,5-dimethoxyfenyl)ethyl]-[[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-
propionová, sloučenina X,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/
acetylamino]acetyl]-(furan-2-yl-methyl)amino]propionová,
sloučenina Y,

kyselina 3-[allyl-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl]amino]propionová, sloučenina Z,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl]amino]propionová, sloučenina AA,

kyselina 3-[(3-chlor-prop-1-yl)-[[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]-pyridin-3-yl-
-methylamino]propionová, sloučenina AB,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl]-(3-fenylprop-1-yl)amino]propionová,
sloučenina AC,

kyselina 3-[(2-methoxybenzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová, sloučenina AD,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]-(2-morfolin-4-yl-ethyl)amino]propionová, sloučenina AE

kyselina 3-[(4-methansulfonyl-benzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-propionová, sloučenina AF

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]methylamino]propionová, sloučenina AG,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]-[2-(naftalen-2-ylamino)ethyl]-amino]propionová, sloučenina AH,

kyselina 3-[/2-(2,3-dimethoxyfenyl)ethyl]-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-propionová, sloučenina AI,

kyselina 3-[(2-diethylaminoethyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-propionová, sloučenina AJ,

kyselina 3-[(1,5-dimethylhexyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-propionová, sloučenina AK,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]pentylamino]propionová, sloučenina AL,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]oktylamino]propionová, sloučenina AM,

kyselina 3-[/2-(2h-indol-3-yl)ethyl/-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina AN,

kyselina 3-[(2,3-dimethoxybenzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina AO,

kyselina 3-[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl]prop-1-ylamino]propionová,
sloučenina AP,

kyselina 3-[(3,3-difenylprop-1-yl)-[[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-
propionová, sloučenina AQ,

kyselina 3-[(2,2-difenylethyl)-[[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-
propionová, sloučenina AR,

kyselina 3-[/2-(5-methoxy-2h-indol-3-yl)ethyl/-[[2-/3-
-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-
propionová, sloučenina AS,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl](4-fenylbutyl)amino]propionová,
sloučenina AT,

kyselina 3-[hexyl-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-
fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina AU,

kyselina 3-[benzo/1,3/dioxol-5-ylmethyl-[[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-
propionová, sloučenina AV,

kyselina 3-[(2-acetylaminoethyl)-[[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-
propionová, sloučenina AW,

kyselina 3-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl]-[/2-(4-nitrofenyl)ethyl/amino]-

propionová, sloučenina AX.

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl]-(2-oxoazepan-3-yl)amino]-

propionová, sloučenina AY,

kyselina 3-[(3,5-dimethoxybenzyl)-[[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-

propionová, sloučenina AZ,

kyselina 3-[(3-dimethylamino-prop-1-yl)-[[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-

propionová, sloučenina BA,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/
-acetylamino]acetyl]naftalen-1-ylmethylamino]-

propionová, sloučenina BB,

kyselina 3-[(1-cyklohexylethyl)-[[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-

propionová, sloučenina BC,

kyselina 3-[N-(3,4 dimethoxybenzyl)-2-[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetamido]-

propionová, alternativní název: kyselina 3-[(3,4-dimethoxy-
benzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]-

acetyl]amino]propionová kyselina, sloučenina BD,

kyselina 3-[(2-diethylaminoethyl)-[[2-/3-methoxy-4-
(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-

propionová, sloučenina BE,

kyselina 3-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl](4-nitrobenzyl)amino]-

propionová, sloučenina BF,

kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl]-(2-piperidin-1-ylethyl)-

amino]propionová, sloučenina BG,

kyselina 3-[benzyl-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-
fenyl/acetylamino]acetyl]amino]-propionová, sloučenina BH,

kyselina 3-[cyklohexyl-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-
fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová, sloučenina BI,

kyselina 3-[isobutyl-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-
fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová, sloučenina BJ,
kyselina 3-[(3-imidazol-1-yl-prop-1-yl)-[[/3-methoxy-4-(3-
-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina BK,
kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl]-(4-trifluormethylbenzyl)amino]-
propionová, sloučenina BL,
kyselina 3-[(2-methoxyethyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolyl-
ureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová, sloučenina
BM,
kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-
fenyl/acetylamino]acetyl]-/2-(7-methyl-2h-indol-3-yl)-
ethyl/amino]propionová, sloučenina BN,
kyselina 3-[(4-dimethylaminobenzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolyl-
ureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina BO,
kyselina 3-[(isopropyl-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-
fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová, sloučenina BP,
kyselina 3-[(6-chlor-2-fenoxyfenylmethyl)-[[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina BQ,
kyselina-3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl-
amino]acetyl]fenethylamino]propionová,
sloučenina BR,
kyselina-3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl-
amino]acetyl]-(1-methyl-2-fenoxyethyl)amino]propionová,
sloučenina BS,
kyselina 3-[/2-(5-methoxy-2H-indol-3-yl)ethyl]-[[2-/3-
-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]-
amino]propionová, sloučenina BT,
kyselina 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetylamino]acetyl]-(3-fenyl-prop-1-yl)amino]propionová,
sloučenina BU,

kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-prop-1-yl-amino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-prop-1-yl/amino]propionová, sloučenina BV,

Sloučeniny BW až KV:

kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-(3-karboxyprop-1-yl)amino]propionová, sloučenina KW,

kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-/3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-/2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl/-amino]propionová, sloučenina KX,

kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-amino]acetyl]-(3-karboxyprop-1-yl)amino]propionová, sloučenina LA,

kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-/2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl/amino]-propionová, sloučenina LB,

kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-amino]acetyl]-(2-karboxyethyl)amino]propionová, sloučenina LC,

kyselina 3-[(2,3-dimethoxybenzyl)-[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-propionová, sloučenina AO,

kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-amino]acetyl]fenylamino]propionová, sloučenina LD,

kyselina 3-[(3-ethoxy-4-methoxybenzyl)-[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-propionová, sloučenina LE,

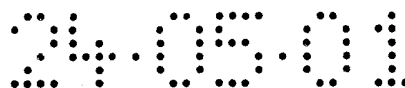
kyselina 3-[(3,4-diethoxybenzyl)-[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-propionová, sloučenina LF,

kyselina 3-[(4-benzyloxy-3-methoxybenzyl)-[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-

propionová, sloučenina LG,
 kyselina 3-[(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-
 propionová, sloučenina LH,
 kyselina 3-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
 acetyl]amino]acetyl]-(3-methansulfonfylaminoprop-1-yl)-
 amino]propionová, sloučenina LI,
 kyselina 3-[(4-dimethylaminobenzyl)-[[2-/3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]-N-
 -methylamino]propionová
 kyselina 3-[(3-nitrobenzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-
 -propionová, sloučenina LJ,
 kyselina 3-[(2-thienylmethyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]-propionová, sloučenina LK,
 kyselina 3-[(2-methoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina LL,
 kyselina 3-[(4-methylbenzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina LM,
 kyselina 3-[(3,4-methylenedioxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina LN,
 kyselina 3-[(3,5-dimethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina LO,
 kyselina 3-[(2-pyridylmethyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-
 propionová, sloučenina LP,
 kyselina 3-[(2-furanylmethyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-



amino]propionová, sloučenina LQ,
 kyselina 3-[(2-ethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina LR,
 kyselina 3-[(2-thienylmethyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-
 propionová, sloučenina LS,
 kyselina 3-[(4-pyridylmethyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-
 propionová, sloučenina LT,
 kyselina 3-[(2-pyridylmethyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina LU,
 kyselina 3-[(3-nitrobenzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina LV,
 kyselina 3-[(3-pyridylmethyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina LW,
 kyselina 3-[(4-/1,2,3-thiadiazol-4-yl/benzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina LX,
 kyselina 3-[(4-pyridylmethyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina LY,
 kyselina 3-[(benzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-
 -fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]amino]propionová,
 sloučenina LZ,
 kyselina 3-[(2-brombenzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina MA,
 kyselina 3-[(2-brombenzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-



propionová, sloučenina MB,
 kyselina 3-[(2-chlorbenzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina MC,
 kyselina 3-[(4-methansulfonylbenzyl)-[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionová, sloučenina MD, a její prekursorů léčiv
 a farmaceuticky přijatelné soli a solváty, (například hydráty)
 takových sloučenin a jejich prekursorů léčiv.

Upřednostňované sloučeniny podle předloženého vynálezu
 zahrnují:

kyselinu 3-[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
 -N-methylamino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/-
 amino]propionovou, sloučenina A,

kyselinu 3-[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]
 -N-methylamino]acetyl]/3-(3-imidazol-1-yl)prop-1-yl/-
 amino]propionovou, sloučenina B,

kyselina 3-[(3,4-dimethoxybenzyl)-[[[[3-methoxy-4-
 -(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
 amino]propionovou, sloučenina C,

kyselinu 3-[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
 amino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/amino]-
 propionovou, sloučenina D,

kyselinu 3-[allyl-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
 acetyl]amino]acetyl]amino]propionovou, sloučenina Z,

kyselinu 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
 acetyl]amino]acetyl]-[3-fenyl-prop-1-yl]amino]-
 propionovou, sloučenina AC

kyselinu 3-[(2,3-dimethoxybenzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-
 -tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionovou,
 sloučenina AO

kyselinu 3-[[[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-

amino]acetyl]-(4-fenylbutyl)amino]propionovou,
sloučenina AT,

kyselina 3-[N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-[2-/3-methoxy-4-(3-o-
tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetamido]propionovou,
sloučenina BD,

kyselina 3-[(3-imidazol-1-ylprop-1-yl)-[[[3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-
propionovou, sloučenina BK,

kyselina 3-[(4-dimethylaminobenzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-
tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionovou.
sloučenina BO,

kyselina 3-[[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
-N-methylamino]acetyl]-(3-karboxyprop-1-yl)amino]-
propionovou, sloučenina KW,

kyselina 3-[[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
-N-methylamino]acetyl]-/2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl/-
amino]propionovou, sloučenina KX,

kyselina 3-[(3,4-dimethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-
tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-propionovou,
sloučenina KY,

kyselina 3-[[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
amino]acetyl]-(3-karboxyprop-1-yl)amino]propionovou,
sloučenina LA,

kyselina 3-[[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
amino]acetyl]-(2-karboxyethyl)amino]propionovou, sloučenina
LC,

kyselina 3-[[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
amino]acetyl]fenylamino]propionovou, sloučenina LD,

kyselina 3-[(3-ethoxy-4-methoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-
propionovou, sloučenina LE,

kyselina 3-[(3,4-diethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-
tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionovou,
sloučenina LF,

kyselina 3-[(4-benzyloxy-3-methoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-propionovou, sloučenina LG,

kyselina 3-[(1,4-benzodioxan-6-ylmethyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-propionovou, sloučenina LH,

kyselinu 3-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]-(3-methansulfonfylaminoprop-1-yl)amino]-propionovou, sloučenina LI,

kyselinu 3-[(3-nitrobenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionovou, sloučenina LJ,

kyselinu 3-[(2-thienylmethyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]amino]propionovou, sloučenina LK,

kyselinu 3-[(2-methoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]amino]-propionovou, sloučenina LL,

kyselinu 3-[(4-methylbenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]amino]-propionovou, sloučenina LM,

kyselinu 3-[(3,4-methylenedioxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]amino]-propionovou, sloučenina LN,

kyselinu 3-[(3,5-dimethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]amino]-propionovou, sloučenina LO,

kyselinu 3-[(2-pyridylmethyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-propionovou, sloučenina LP,

kyselinu 3-[(2-furylmethyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]amino]-propionovou, sloučenina LQ,

kyselina 3-[(2-ethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]amino]-
propionovou, sloučenina LR.

kyselina 3-[(2-thienylmethyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-
propionovou, sloučenina LS,

kyselina 3-[(4-pyridylmethyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-
propionovou, sloučenina LT,

a jejich prekursorů léčiv a farmaceuticky přijatelné soli
a solváty, (například hydráty) těchto sloučenin a jejich
prekursorů léčiv.

Obzvláště upřednostňované sloučeniny podle předloženého
výsledku zahrnují:

kyselina 3-[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
N-methylamino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/-
amino]propionovou, sloučenina A,

kyselina 3-[(3,4-dimethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]amino]-
propionovou, sloučenina C,

kyselina 3-[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
amino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/amino]-
propionovou, sloučenina D,

kyselina 3-[(2,3-dimethoxybenzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionovou,
sloučenina AO,

kyselina 3-[N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-[2-/3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amido]propionovou,
sloučenina BD,

kyselina 3-[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
-N-methylamino]acetyl]-3-(3-karboxyprop-1-yl)amino]-
propionovou, sloučenina KW.

kyselinu 3-[(3-ethoxy-4-methoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]-propionovou, sloučenina LE,
kyselinu 3-[(3,4-diethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionovou, sloučenina LF,
a jejich prekursory léčiv a farmaceuticky přijatelné soli a solváty, (například hydráty) těchto sloučenin a jejich prekursory léčiv.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu vykazují užitečnou farmakologickou aktivitu a jsou proto začleňovány do farmaceutických kompozic a používány pro léčení pacientů, kteří trpí určitými, léčení vyžadujícími, poruchami. Předložený vynález podle dalšího předmětu tedy poskytuje sloučeniny podle předloženého vynálezu a kompozice obsahující sloučeniny podle předloženého vynálezu pro použití v terapii.

Sloučeniny v rámci předloženého vynálezu blokují interakci ligandu VCAM-1 na jeho integrinový receptor VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) podle testů popsaných v literatuře a v postupech popsaných zde dále v in vitro a in vivo. O výsledcích těchto testů se předpokládá, že budou farmakologickou aktivitu u lidí a ostatních savců korelovat. V dalším ztělesnění poskytuje tedy předložený vynález sloučeniny a kompozice, obsahující sloučeniny podle předloženého vynálezu pro použití při léčení pacienta, trpícího nebo závislého na stavech, které mohou být zlepšeny podáváním inhibitoru $\alpha 4\beta 1$ zprostředkujícího buněčnou adhezi. Sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou například použitelné při léčení zánětlivých onemocnění, například zánětu kloubů včetně artritidy, revmatické artritidy a jiných revmatických stavů, jako jsou revmatoidní spondylitida, artritida dny,

traumatická artritida, rubella artritida, psoriatická artritida a osteoartritida. Sloučeniny jsou navíc vhodné pro léčení akutní synovitidy, autoimunitního diabetes, autoimunitní encefalomyelitidy, kolitidy, aterosklerózy, periferní vaskulární nemoci, kardiovaskulární nemoci, rozptýlené sklerózy, astmatu, psoriatické restenózy, myokarditidy, zánětlivé střevní choroby a dělení buněk melanomů při metastázi.

Zvláštním ztělesněním terapeutických způsobů podle předloženého vynálezu je léčení astmatu.

Jiným zvláštním ztělesněním terapeutických způsobů podle předloženého vynálezu je léčení zánětu kloubů.

Jiným zvláštním ztělesněním terapeutických metod podle předloženého vynálezu je léčení zánětlivé střevní choroby.

Podle dalšího znaku vynálezu je poskytován způsob pro léčení lidského nebo veterinárního pacienta trpícího stavu nebo náchylného ke stavům popsaným zde výše, které mohou poskytnout úlevu podáváním inhibitoru interakce ligandu VCAM-1 se svým integrinovým receptorem VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), který zahrnuje podávání pacientovi účinné množství sloučeniny podle předloženého vynálezu nebo kompozici obsahující sloučeninu podle předloženého vynálezu. Výraz "účinné množství" znamená popis množství sloučeniny podle předloženého vynálezu, které je účinné pro inhibici interakce ligandu VCAM-1 se svým integrinovým receptorem VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), a vykazuje tudíž požadovaný terapeutický účinek.

Zde uváděné odkazy na léčení znamenají zahrnutí profylaktické terapie, stejně jako léčení vzniklých stavů.

Předložený vynález zahrnuje ve svém rozsahu rovněž farmaceutické kompozice, obsahující nejméně jednu ze sloučenin podle předloženého vynálezu ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo excipientem.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být podávány jakýmikoliv vhodnými způsoby. V praxi mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu obecně podávány parenterálně, lokálně, rektálně, orálně nebo inhalací, zvláště orální cestou.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny podle běžných způsobů, použitím alespoň jednoho farmaceuticky přijatelného adjuvans nebo excipientů. Mezi adjuvans se zahrnují, kromě jiných, ředidla, sterilní vodné prostředky a různé netoxická organická rozpouštědla. Kompozice mohou být předkládány ve formě tablet, pilulek, granulí, prášků, vodných roztoků nebo suspenzí, injektovatelných roztoků, tinktur nebo sirupů a mohou obsahovat jedno nebo více činidel, vybraných ze souboru obsahujících sladidla, ochucovadla, barviva nebo stabilizátory, aby se získaly farmaceuticky přijatelné preparáty. Výběr vehikula a obsahu aktivní látky ve vehikulu se obvykle určuje v souladu s rozpustností a chemickými vlastnostmi aktivní látky, zvláštního způsobu podávání a opatřeními, podle farmaceutické praxe. Pro přípravu tablet mohou být, například, použity excipienty, jako laktóza, citrat sodný, uhličitan vápenatý, hydrogenfosforečnan vápenatý a rozmělnující činidla, jako škrob, kyseliny alginové a určité komplexy silikátů kombinované s mazadly, jako stearát hořečnatý, laurylsulfát sodný a mastek. Pro přípravu kapslí je výhodné použít laktózu a polyethylen-

glykoly s vysokou molekulovou hmotností. V případě, že se použijí vodné suspenze, mohou obsahovat emulzifikační činidla nebo činidla, která suspendování usnadňují. Rovněž mohou být použita ředidla, jako sacharóza, ethanol, polyethylenglykol, propylenglykol, glycerin a chloroform nebo jejich směsi.

Pro parenterální podávání se používají emulze, suspenze nebo roztoky výrobků podle předloženého vynálezu v rostlinném oleji, například v sezamovém oleji, v oleji z podzemnice olejné nebo v olivovém oleji nebo vodné organické roztoky, jako voda, a propylenglykol, injektovatelné organické estery jako ethyloleát, stejně jako sterilní vodné roztoky farmaceuticky přijatelných solí. Roztoky solí produktů podle předloženého vynálezu, jsou obzvláště vhodné pro podávání nitrosvalovými nebo podkožními injekcemi. Vodné roztoky, obsahující rovněž roztoky solí v čisté destilované vodě mohou být použity pro nitrosvalové podávání za předpokladu, že jejich pH je vhodným způsobem upraveno, že jsou rozumně pufovány a poskytují isotonický roztok s dostatečným množstvím glukózy nebo chloridu sodného a že jsou sterilizovány zahříváním, ozařováním nebo mikrofiltrací.

Pro lokální podávání mohou být použity gely (na základě vody nebo alkoholu), krémy nebo másti, obsahující sloučeniny podle předloženého vynálezu. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být rovněž začleněny do gelu nebo do pro maticového základu pro použití v náplastech, které umožňují řízené uvolňování sloučeniny přes transdermální bariéru.

Pro podávání inhalací mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu rozpuštěny nebo suspendovány ve vhodném nosiči pro použití v rozprašovači nebo v suspenzi roztoku aerosolu nebo mohou být absorbovány nebo adsorbovány na

vhodném pevném nosiči pro použití v suchém práškovém inhalátoru.

Pevné kompozice pro rektální podávání zahrnují čípky, vytvořené ve shodě se známými metodami a obsahující nejméně jednu sloučeninu podle předloženého vynálezu.

Procento aktivní složky v kompozici podle předloženého vynálezu se může měnit. Je nezbytné, aby tvořilo takový podíl, kterým je získána vhodná dávka. Je zřejmé, že některé jednotky dávkovacích forem mohou být podávány v přibližně stejné době. Použitou dávku určí lékař a bude záviset na požadovaném terapeutickém účinku, na cestě, kterou je podávána a na trvání léčení a stavu pacienta. U dospělých jsou dávky obvykle od přibližně 0,001 do přibližně 50, s výhodou od přibližně 0,001 do přibližně 5 mg/kg hmotnosti těla za den, při inhalaci a od přibližně 0,01 do přibližně 100, s výhodou od 0,1 do 70 mg/kg, zvláště od 0,5 do 10 mg/kg hmotnosti těla při orálním dávkování, a od přibližně 0,001 do, přibližně, 10, výhodněji od 0,01 do 1 mg/kg hmotnosti těla za den při nitrožilním dávkování. V každém zvláštním případě budou dávky určeny v souladu s faktory rozdílnými podle subjektu, který má být léčen, jako jsou věk, hmotnost, celkový zdravotní stav a ostatní charakteristiky, které mohou účinnost lékařského přípravku ovlivňovat.

Sloučeniny podle předkládaného vynálezu mohou být podávány tak často, jak je to nutné, aby bylo dosaženo požadovaného terapeutického účinku. Některí pacienti mohou na vyšší dávky nebo na nižší dávky reagovat rychle a mohou být pro ně adekvátní mnohem slabší udržovací dávky. Pro jiné pacienty může být nutné podstoupit dlouhodobou léčbu při míře 1 až 4 dávek denně, v souladu s fyziologickými požadavky pro

každého jednotlivého pacienta. Obecně platí, že aktivní přípravek může být podáván orálně, i- až 4-krát denně. Pro některé pacienty bude samozřejmě nutné předepisovat ne více, nežli jednu nebo dvě dávky na den.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být připraveny použitím nebo adaptací známých způsobů, čímž se rozumí způsoby dosud používané nebo popsané v literatuře, například způsoby, které popsal R.C.Larock v *Comprehensive Organic Transformations*, vydavatelé VCH (1989).

V dále popsaných reakcích může být nezbytné reakční funkční skupiny, pokud jsou v konečném přípravku žádoucí, například hydroxyskupiny, aminoskupiny, iminoskupiny, thioc skupiny a karboxyskupiny chránit, abychom se vyhnuli jejich nežádoucí účasti v reakci. Konvenční chránicí skupiny mohou být použity ve shodě se standardní praxí, viz například T.W. Greene a P.G.M. Wuts v *"Protective Groups in Organic Chemistry"*, John Wiley and Sons (1991).

Tak například sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou jak je zde definováno výše a kde část Y v jedné z X^3 , X^4 a X^5 je karboxyskupina, mohou být připraveny hydrolýzou esterů obecného vzorce (I), kde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou zde definovány dříve a kde část Y v jedné z X^3 , X^4 a X^5 je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ (ve které R^{12} je alkylová skupina, alkenylová skupina nebo aralkylová skupina). Hydrolýza může být s výhodou provedena alkalickou hydrolýzou použitím báze, jako je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid lithný nebo uhličitan alkalického kovu, například uhličitan draselný, v přítomnosti vodné/organické směsi rozpouštědel, při použití organických rozpouštědel, jako jsou dioxan, tetrahydrofuran nebo methanol, při teplotě

od teploty místnosti do teploty pod zpětným chladičem. Hydrolyza esterů může být rovněž provedena kyselou hydrolyzou použitím anorganických kyselin, jako je kyselina chlorovodíková, v přítomnosti směsi voda/inertní organické rozpouštědlo, použitím organických rozpouštědel, jako jsou dioxan nebo tetrahydrofuran, při teplotě od 50 °C do přibližně 80 °C.

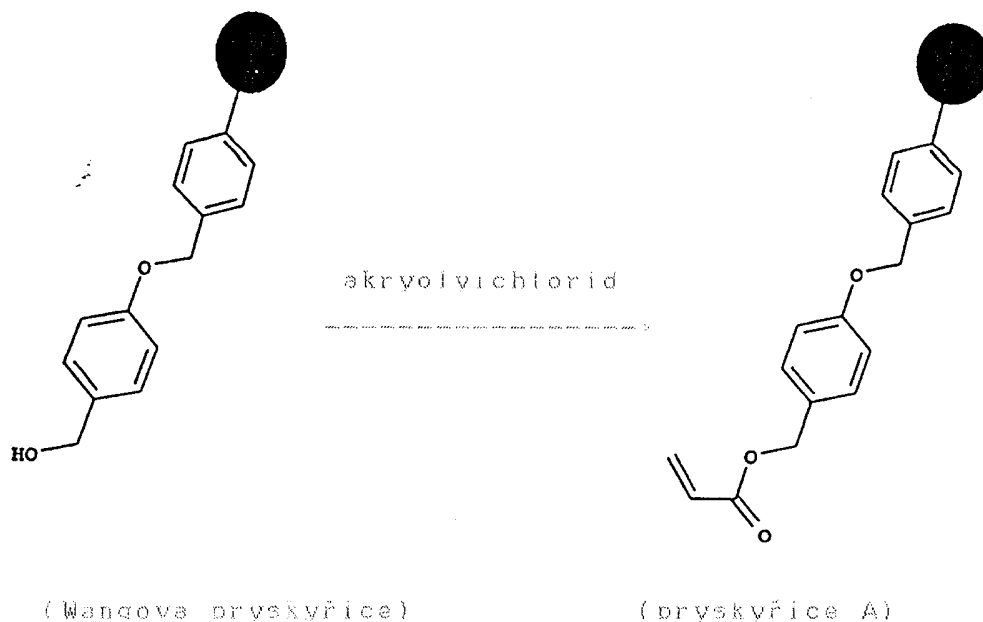
Jako jiný příklad sloučenin obecného vzorce (I), kde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou zde definovány dříve a kde část Y v jedné ze X^3 , X^4 a X^5 je karboxyskupina, mohou být připraveny kyselé katalyzovaným odstraněním terc.-butylové skupiny z terc.-butylesterů obecného vzorce (I), kde X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou, jak je zde definováno výše a kde část Y v jedné z X^3 , X^4 a X^5 je $-\text{CO}_2\text{R}^{1,2}$ (kde $\text{R}^{1,2}$ je $-\text{CO}_2\text{-terc.Bu}$), za standardních reakčních podmínek.

Při způsobu A přípravy sloučenin obecného vzorce (I), kde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 , jsou, jak jsou definovány výše a kde část Y v jedné ze X^3 , X^4 a X^5 je karboxyskupina, mohou být připraveny kondenzací kyseliny (nebo halogenidu kyselin) s aminem za vzniku amidové vazby v R^3 , za použití standardního postupu peptidové kondenzace, jak je popsáno dále.

Jako příklad způsobu A, mohou být sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 , jak jsou zde definovány výše a kde část Y v jedné z X^3 , X^4 a X^5 je karboxyskupina, připraveny:

- (i) zpracováním Wangovy pryskyřice (4-hydroxymethylfenoxylovaného kopolymeru styren/divinylbenzen) s akryloylchloridem za přítomnosti terciálního aminu, jako je

diisopropylethylamin, v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě, přibližně rovné teplotě místnosti, za vzniku pryskyřice A:

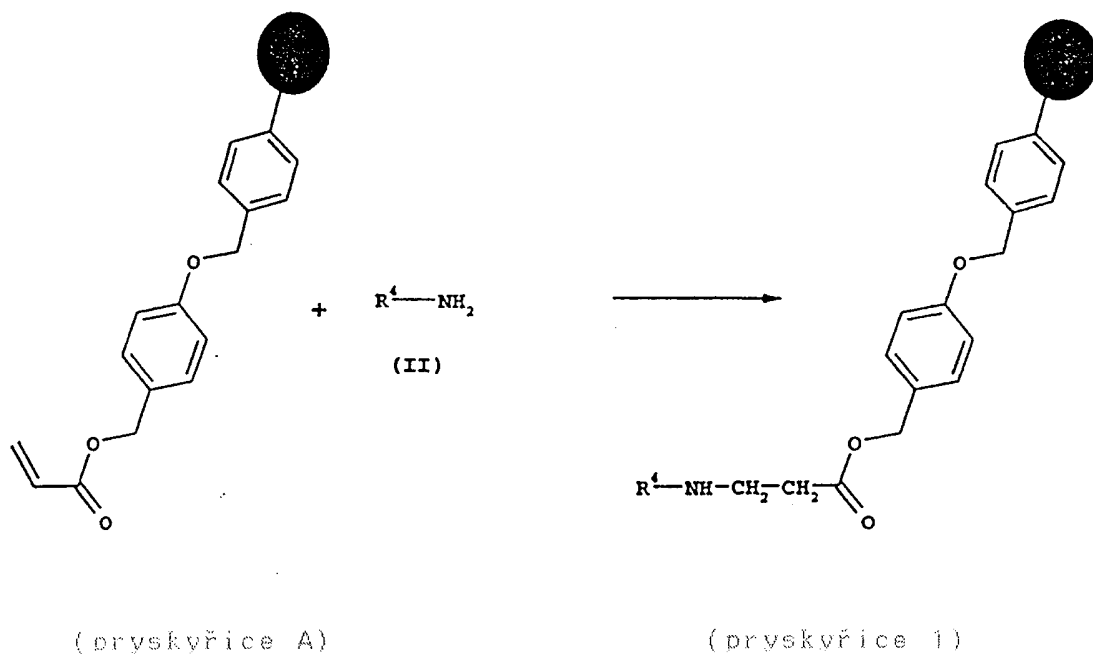


kde představuje polymerní jádro obsahující polystyren zesítěný 1 až 2 % divinylbenzenem.

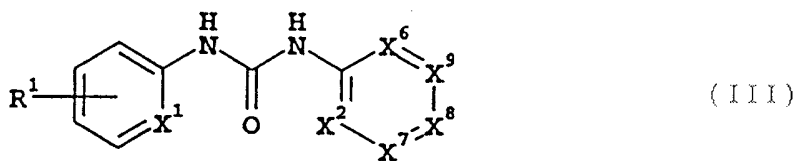
(ii) reakcí pryskyřice A s aminem obecného vzorce (II), kde R^4 je definován výše, v přítomnosti báze, jako terciální organická báze, například diisopropylethylamin, v dimethylformamidu a při teplotě rovné přibližně teplotě místnosti, za vzniku pryskyřice 1,

ve které R^4 a jsou, jak je definováno

výše:




(iii) reakcí pryskyřice I se sloučeninou obecného vzorce (III)

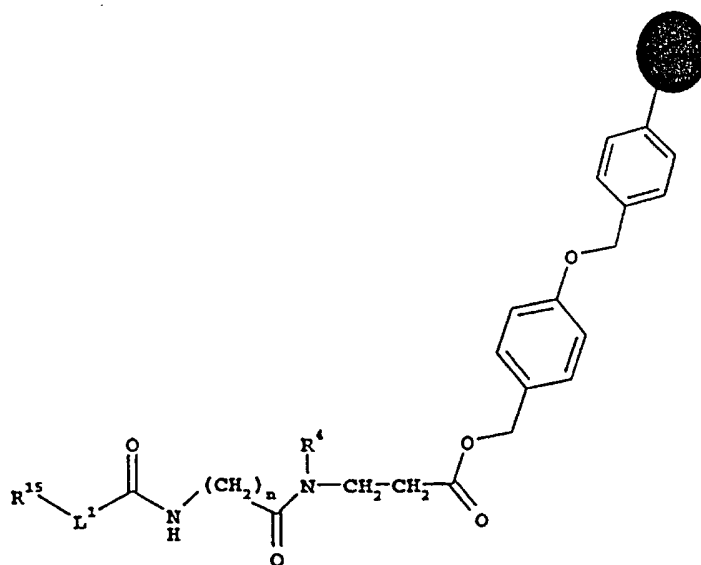


kde R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou takové, jak je definováno výše, jeden z X^7 , X^8 a X^9 představují CR^{14} , (ve

kterém R^{14} je skupina $-L^1-(CH_2)_n-CO_2H$ (ve které L^1 a n jsou, jak je definováno výše)) a ostatní, nezávisle, představují N nebo CR^2 (kde R^2 je definováno výše), v přítomnosti O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu a diisopropylethylaminu v dimethylformamidu, při teplotě místnosti, za vzniku pryskvěrice 2, ve které R^4 , R^9 ,

n a  jsou, jak je definováno výše a R^{15}

představuje monovalentní skupinu odvozenou od (III), ve které R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou takové, jak je definováno výše jeden z X^7 , X^8 a X^9 představuje CN a ostatní nezávisle představují N nebo CR^2 (ve kterém R^2 je, jak je definováno výše), odstraněním jednoho z atomů vodíku z X^7 , X^8 nebo X^9 :




(pryskvěrice 2)

58

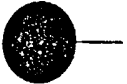
24.05.01

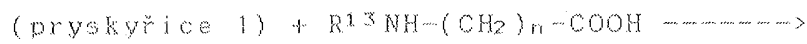
(iv) pryskyřice 2 se potom může zpracovat s kyselinou trifluoroctovou v inertním rozpouštědle jako je dichlormethan, při teplotě, která je přibližně rovna teplotě místnosti.

Jako další příklad procesu A, mohou být sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou, jak je definováno výše a kde části L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou skupiny $-R^9-C(=O)-NH-$ (kde R^9 je, jak je definováno výše) a karboxyskupina, připraveny :

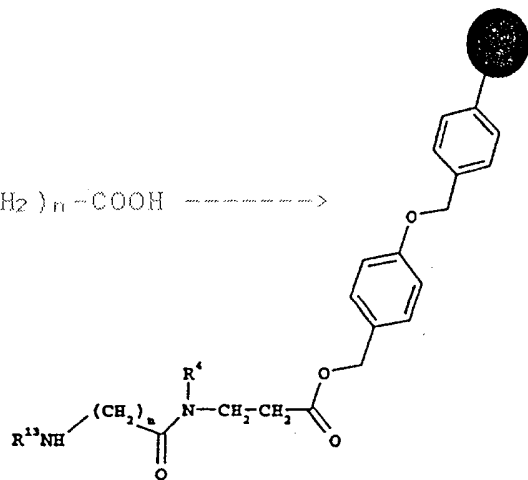
(i) reakcí pryskyřice I, kde R^4 a  jsou, jak je

definováno výše, s vhodně chráněnou aminokyselinou obecného vzorce (IV), ve které R^{13} je vhodná skupina chránící amin (jako 9-fluorenylmethoxykarbonylová skupina, FOMC) a kde n je, jak je zde definováno výše, v přítomnosti $O-(7\text{-azabenzotriazol-1-yl})-1,1,3,3\text{-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu}$ a diisopropylethylaminu v dimethylformamidu, při teplotě místnosti, za vzniku pryskyřice 3, ve které R^4 a

 jsou, jak je zde definováno výše:




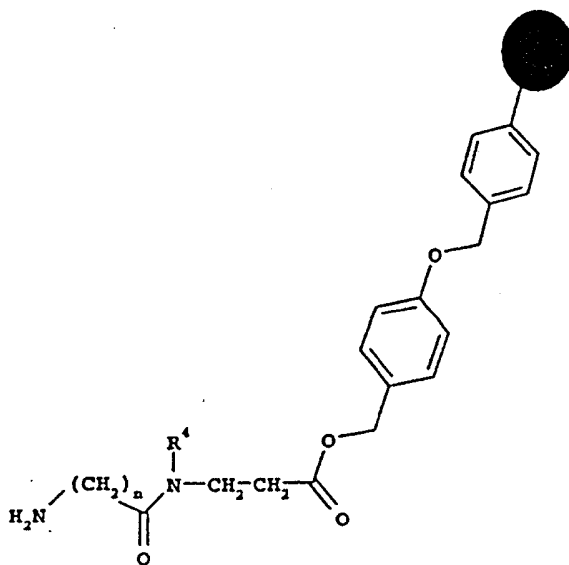
(IV)



(pryskyřice 3)


(ii) ochrana výsledné pryskyřice 3 může potom být odstraněna, například, reakcí s piperidinem v dimethylformamidu, při teplotě místnosti, za vzniku

pryskyřice R^4 , ve které R^4 , n a  jsou, jak je zde definováno výše:

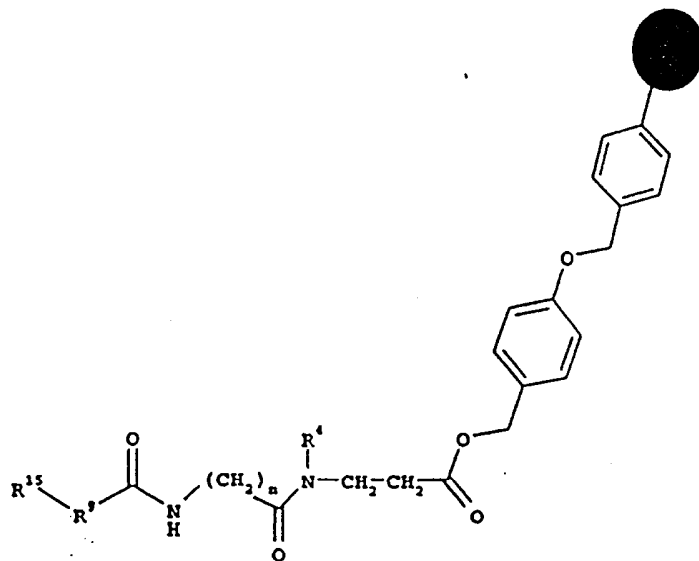


(pryskyřice 4)

(III) pryskyřice 4, se potom může zpracovat se sloučeninami obecného vzorce (III), ve kterých R^1 , X^1 , X^2 , a X^6 jsou, jak je zde definováno výše, jeden ze X^7 , X^8 a X^9 představují CR^{14} /kde R^{14} je $-R^9-CO_2H$ (ve kterém R^9 je, jak je zde definován výše)/ a ostatní nezávisle představují N nebo CR^2 (ve kterém R^2 je, jak je zde definováno výše), použitím standardních postupů peptidové kondenzace, například takových, jaká jsou zde popsána výše, za vzniku pryskyřice 5,

ve které R^4 , R^9 , R^{15} , n  a jsou takové,

jak je zde popsáno výše:



(prvskyřice 5)

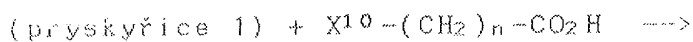
(iv) prvskyřice 5 se může poté zpracovat s kyselinou trifluoroctovou v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě, která je přibližně rovna teplotě místnosti.

Jako další příklad postupu A, mohou být sloučeniny obecného vzorce (I), kde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou, jak je zde definováno výše a kde části L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou skupiny $-R^9-C(=O)-(NR^{11})-$ (kde R^9 a R^{11} jsou takové, jak je zde definováno výše) a karboxyskupina, připraveny :

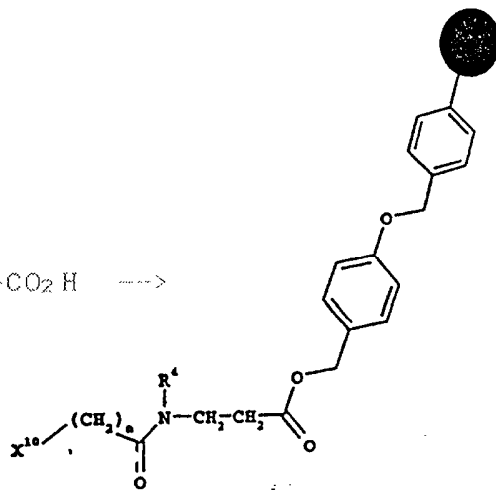
(i) zpracováním prvskyřice 1, ve které R^4 a

jsou, jak je zde definováno výše, se sloučeninami

obecného vzorce (V), kde n je, jak je zde definováno výše a X^{10} je atom halogenu, s výhodou bromu, použitím standardních postupů peptidové kondenzace, například takových, jak jsou zde popsány výše, za vzniku pryskyřice 6.



(V)



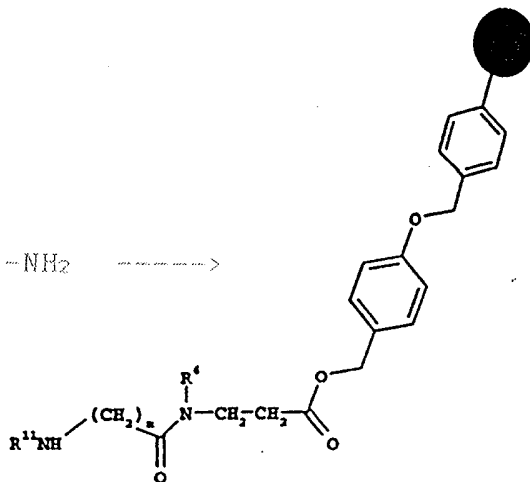
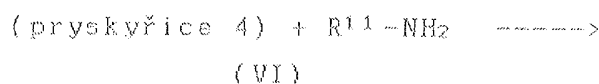
(pryskyřice 6)

(ii) reakcí pryskyřice 6 s aminy obecného vzorce (VI), ve kterých R^{11} je takový, jak je zde definován výše, v inertním rozpouštědle, jako dimethylsulfoxid, při teplotě přibližně 80 °C za vzniku

pryskyřice 7, ve které R^4 , R^{11} , n a




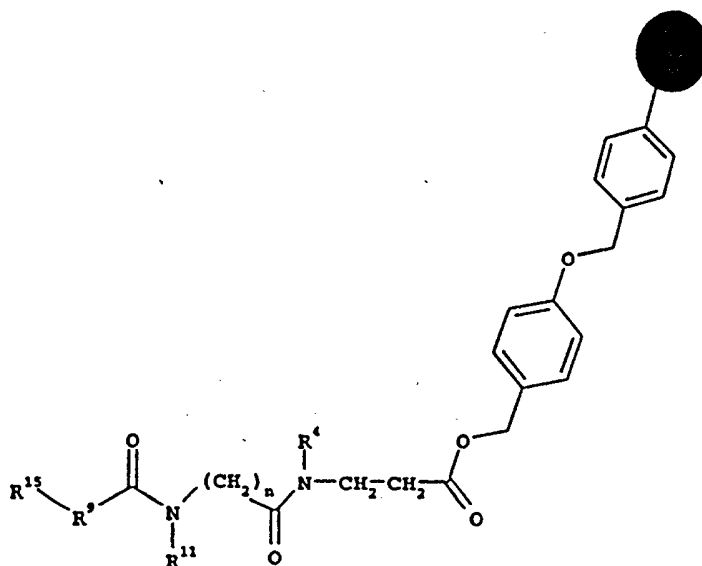
jsou, jak je zde definováno výše:



(pryskyřice 7)

(iii) pryskyřice 7 se může potom zpracovat se sloučeninami obecného vzorce (III), ve kterých R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou takové jak je zde popsáno, jedna z X^7 , X^8 a X^9 představuje CR^{14} /ve které R^{14} je $-R^9-CO_2H$ (kde R^9 je jak je zde popsáno)/ a ostatní nezávisle představují N nebo CR^2 (kde R^2 je, jak je zde popsáno výše), použitím standardních postupů peptidové kondenzace, například takových, které jsou zde popsány výše, za vzniku pryskyřice 8, ve které R^4 , R^9 , R^{11} , R^{15} , n a

 jsou, jak je zde popsáno výše:

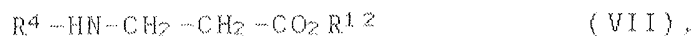


(pryskyřice 8)

(iv) pryskyřice 8 se může potom zpracovat s kyselinou trifluoroctovou v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan a při teplotě, která je, přibližně, rovna teplotě místnosti.

Estery obecného vzorce (I), kde R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou takové, jak jsou zde definovány výše a kde část Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ (ve které R^{12} je jak je zde definováno výše), mohou být připraveny reakcí sloučenin obecného vzorce (III), ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , a X^6 jsou, jak jsou zde definovány výše, jeden z X^7 , X^8 a X^9 představuje $\text{C}-\text{R}^{14}$ /ve které R^{14} je $-\text{L}^1-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{X}^{11}$ (kde L^1 a n jsou takové jak je zde definováno výše a X^{11} je hydroxyskupina nebo halogen, s výhodou atom chloru)/

a ostatní nezávisle představují N nebo CR² (kde R² je jak je zde definován výše) s aminy obecného vzorce (VII):



kde R⁴ a R¹² jsou, jak je zde definováno výše. Když je X¹¹ hydroxyskupina, může být reakce provedena za použití standardních postupů peptidové kondenzace, jak je zde popsáno výše. Když je X¹¹ halogen, může být reakce provedena pomocí báze, jako je pyridin, s výhodou v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran a při teplotě, která je rovna přibližně teplotě místnosti.

Podle dalšího zpracování B mohou být sloučeniny podle předloženého vynálezu připraveny vzájemnou přeměnou jiných sloučenin podle předloženého vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce (I), ve kterých R¹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵, a X⁶, jsou, jak jsou zde definovány výše a kde část Y jedné z X³, X⁴ a X⁵ je skupina -C(=O)-NH-OH, mohou být připraveny reakcí sloučenin obecného vzorce (I), ve kterých R¹, X¹, X², X³, X⁴, X⁵ a X⁶ jsou takové, jak jsou zde definovány výše a ve kterých část Y v jedné z X³, X⁴ a X⁵ je karboxyskupina s hydroxylaminem za použití standardních postupů peptidové kondenzace, jako reakcí s karbodiimidem, například s dicyklohexylkarbodiimidem, za přítomnosti triethylaminu, v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo tetrahydrofuran, a při teplotě, která je přibližně rovna teplotě místnosti. Kondenzace může být rovněž provedeno za použití 1-hydroxybenzotriazolu a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidu v dichlormethanu při teplotě místnosti. Příprava může být rovněž provedena za použití hydroxylaminu s chráněným kyslíkem, jako O-(trimethylsilyl)hydroxylaminu,

O-(terc.-butyldimethylsilyl)hydroxylaminu nebo
O-(tetrahydropyranyl)hydroxylaminu, následovanou reakcí
s kyselinou.

Jako další příklad způsobu vzájemné přeměny, mohou být sloučeniny obecného vzorce (I) obsahující sulfoxidové vazby, připraveny oxidací odpovídajících sloučenin, obsahujících S-vazby. Oxidace může být vhodně provedena například reakcí s peroxykyselinou, například s kyselinou 3-chlorperbenzoovou, s výhodou v inertním rozpouštědle, například v dichlor-methanu, s výhodou při teplotě nebo blízko teploty místnosti nebo pomocí hydrogenperoxomonosíranu draselného v prostředí, jako je vodný methanol pufovaný na pH přibližně 5 při teplotě mezi přibližně 0 °C a teplotou místnosti. Poslední způsob se upřednostňuje pro sloučeniny obsahující v kyselině labilní skupinu.

Jako další příklad způsobu vzájemné přeměny, mohou být sloučeniny obecného vzorce (I) obsahující sulfonové vazby, připraveny oxidací odpovídajících sloučenin obsahujících S-vazby nebo sulfoxidové vazby. Oxidace může být s výhodou provedena například reakcí s peroxykyselinou, například s kyselinou 3-chlorperbenzoovou, výhodně v inertním rozpouštědle, například v dichlormethanu, s výhodou při nebo blízko teplotě místnosti.

Ocení se, když sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou obsahovat asymetrická centra. Tato asymetrická centra mohou být nezávisle buď v R nebo S konfiguraci. Odborníkovi v oboru bude zřejmé, že některé sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou rovněž vykazovat geometrickou isomerii. Rozumí se, že předložený vynález zahrnuje individuální geometrické izomery a stereoizomery a jejich směsi, vcelně směsí

racemických sloučenin zde výše uvedených sloučenin obecného vzorce (I). Tyto izomery mohou být ze svých směsí odděleny použitím nebo adaptací známých způsobů, například chromatografickými technikami a rekrystalizačními technikami nebo jsou připraveny odděleně z příslušných izomerů nebo jejich meziproduktů.

Podle dalšího znaku předloženého vynálezu mohou být připraveny adiční soli sloučenin podle předloženého vynálezu s kyselinou, reakcí volné báze s příslušnou kyselinou, použitím nebo adaptací známých způsobů. Adiční soli sloučenin podle předloženého vynálezu s kyselinou mohou být například připraveny buď rozpouštěním volné báze ve vodě nebo ve vodném alkoholickém roztoku nebo v jiných vhodných rozpouštědlech obsahujících příslušnou kyselinu a izolací soli odpařením roztoku nebo reakcí volné báze a kyseliny v organickém rozpouštědle. V tomto případě se sůl oddělí přímo nebo může být získána odpařením roztoku.

Adiční soli sloučenin podle předloženého vynálezu s kyselinou mohou být regenerovány ze solí použitím nebo adaptací známých způsobů. Základní sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být regenerovány, například, ze svých adičních solí s kyselinou reakcí s alkalickou látkou, například s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného nebo vodným roztokem amoniaku.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být regenerovány ze své adiční soli s bází použitím nebo adaptací známých způsobů. Základní sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být regenerovány například ze svých adičních solí s bází reakcí s kyselinou, například s kyselinou chlorovodíkovou.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu, jako solváty (například hydráty), mohou být vhodným způsobem připraveny nebo vytvořeny během způsobu podle vynálezu. Hydráty sloučenin podle předloženého vynálezu mohou být vhodným způsobem připraveny rekrystalizací ze směsi vodného/organického rozpouštědla za použití organických rozpouštědel, jako jsou dioxan, tetrahydrofuran nebo methanol.

Podle dalšího znaku předloženého vynálezu, mohou být adiční soli sloučenin podle předloženého vynálezu s bázi, připraveny reakcí volné kyseliny s příslušnou bází, za použití nebo adaptací známých způsobů. Adiční soli sloučenin podle předloženého vynálezu s bází mohou být například připraveny buď rozpouštěním volné kyseliny ve vodě nebo ve vodném alkoholickém roztoku nebo v jiných vhodných rozpouštědlech obsahujících příslušné báze s izolací soli odpařením roztoku nebo reakcí volné kyseliny a báze v organickém rozpouštědle. V tomto případě se sůl oddělí přímo nebo může být získána odpařením roztoku.

Výchozí materiály a meziprodukty mohou být připraveny za použití nebo adaptací známých způsobů, například způsobů, jak jsou popsány ve srovnávacích příkladech nebo jejich zřejmých chemických ekvivalentů.

Sloučeniny obecného vzorce (III), ve kterých R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou, jak je zde popsáno výše, jeden z X^7 , X^8 a X^9 představují skupinu $C-R^{14}$, (ve které R^{14} je, jak je zde popsáno výše nebo jeho vhodný chráněný derivát) a další představují nezávisle N nebo CR^{10} , (ve které R^{10} je, jak je zde definován výše), mohou být připraveny za použití nebo

adaptací popsaných připravovaných způsobů tak, jak jsou popsány v popisu mezinárodní patentové přihlášky publikačního čísla WO 96/22966.

Meziprodukty vzorce (pryskyřice 1), (pryskyřice 2), (pryskyřice 3), (pryskyřice 4)), (pryskyřice 5), (pryskyřice 6), (pryskyřice 7) a (pryskyřice 8) jsou sloučeniny nové a jako takové představují tyto sloučeniny a zde popsané způsoby jejich přípravy další znak předloženého vynálezu.

Předložený vynález je dále doložen, ale bez omezení, následujícími ilustrativními příklady a srovnávacími příklady.

Ve spektrech nukleární magnetické rezonance (NMR) jsou chemické posuny vyjádřeny v ppm vzhledem k tetramethylsilanu. Zkratky mají následující významy: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet, dd = dublet dubletů, b = široký pás.

Hmotnostní spektra (MS) byla zaznamenávána na hmotnostním spektrometru (Micromass Platform II) opatřeným zdrojem elektronů (Electrospray source) a kapalinovým chromatografem HP1100, při použití směsi acetonitrilu a vody (1:1, objem/objem) jako mobilní fáze, rychlost toku 0,3 ml za minutu, objem vstřiku 20 μ l, doba měření 2,0 minuty, rozsah snímání 150 až 850 (Daltons positive/negative), doba snímání 2 sekundy a napětí ESI 3,5 kV, tlak dusíku ESI 20 n/m². Zkratky mají následující významy : w = slabý.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Sloučeniny A, B a C

Roztok kyseliny [[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-acetyl]-N-methylamino]octové (0,80 g, srovnávací příklad 1) a ethylesteru kyseliny 3-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-ylamino/propionové /0,51 g, srovnávací příklad 2 (c)/ v dimethylformamidu (25 ml) se zpracuje s [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfátem] (0,80) g a diisopropylethylaminem (0,75 ml). Po míchání při teplotě místnosti po dobu 2 hodin se reakční směs zpracuje s vodou (100 ml) a potom třikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí kyselinou chlorovodíkovou (1M) a poté solným roztokem, potom se suší síranem hořečnatým a poté se odpaří. Zbytkový olej se promyje v chromatografické koloně na oxidu křemičitém eluovaném směsí dichlormethanu a methanolu (25:1 objem/objem), za získání ethylesteru kyseliny 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/amino]propionové, jako bezbarvého oleje (0,76 g). Olej se rozpustí v tetrahydrofuranu (50 ml) a potom smíchá s hydrátem hydroxidu lithného (0,065 g) ve vodě (10 ml). Po míchání při teplotě místnosti po dobu 2 hodin se směs odpaří za účelem odstranění tetrahydrofuranu. Zbývající vodný zbytek se promyje ethylacetátem, poté okyselí přidávkem kyseliny chlorovodíkové (1M) a poté třikrát extrahuje dichlormethanem. Spojené organické extrakty se poté promyjí solným roztokem, suší síranem hořečnatým a potom se odpaří za vzniku kyseliny 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-acetyl]-N-methylamino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl/-

acetyl]-N-methylamino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl/-amino]propionové jako bílé, pevné látky (0,58 g, sloučenina A), teplota tání 73 až 76 °C. (Elementární analýza: C, 60,69 %, H, 6,85 %, N 11,79 %. Vypočteno pro $C_{30}H_{39}N_5O_7 \cdot 0,67H_2O = C, 60,69 \%, H 6,69 \%, N 11,58 \%$). Hmotnostní spektrum: 580 [MH]⁻. HPLC: retenční čas $R_t = 9,72$ minut (eluční gradient použitím směsi acetonitrilu a vody od 1:4 do 4:1).

b) Postupuje se podobným způsobem jako v příkladu 1(a), ale za použití ethyletheru kyseliny 3-(3-imidazol-1-yl)prop-1-ylamino]propionové /srovnávací příklad 2(b) / a připraví se kyselina 3-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-/3-(3-imidazol-1-yl)-

prop-1-yl/amino]propionová, jako bílá, pevná látka (sloučenina B), teplota tání 58 až 62 °C. Hmotnostní spektrum: 563 [MH]⁻. HPLC: retenční čas $R_t = 9,70$ minut, (eluční gradient použitím směsi acetonitrilu a vody 1:4 do 4:1).

c) Postupuje se podobným způsobem jako v příkladu 1(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové /srovnávací příklad 2(a) / a připraví se kyselina 3-[(3,4-dimethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]amino]propionová jako bílá, pevná látka (sloučenina C), teplota tání 104 až jako 106 °C. (Elementární analýza: C, 62,19 %, H, 6,43 %, N, 8,94 %. Vypočteno pro $C_{32}H_{38}N_4O_8 \cdot 0,67H_2O: C, 62,13 \%, H, 6,40 \%, N, 9,05 \%$. Hmotnostní spektrum: 605 [MH]⁻, HPLC: retenční čas $R_t = 11,92$ minut (eluční gradient použitím směsi acetonitrilu a vody 1:4 až 4:1).

Příklad 2

Sloučeniny D až BU

Krok 1. Wangova pryskyřice (3,0 g, 0,92 mmol/g) se nechá botnat v dichlormethanu (30 ml) po dobu 15 minut, potom se smíchá s diisopropylethylaminem (1,8 ml) a potom s akryloylchloridem (0,9 ml). Směs se ponechá 3 hodiny při teplotě místnosti, přičemž se občas jemně protřepe a potom se zfiltruje. Získá se pryskyřice A, která se promyje (i) třikrát dichlormethanem (15 ml), (ii) třikrát methanolem (15 ml), (iii) třikrát dimethylformamidem (15 ml), (iv) třikrát methanolem (15 ml), (v) třikrát dichlormethanem (15 ml) a potom se suší 2 hodiny v exikátoru při vysokém vakuu.

Krok 2. Pryskyřice A (40 mg) se umístí do Jonesovy trubice suspendovaná v dimethylformamidu (1ml) a potom se zpracuje a 1-(3-aminoprop-1-yl)-2-pyrrolidinonem (50 mg). Směs se nechá stát 90 minut při teplotě místnosti a potom se zfiltruje. Vzniklá pryskyřice B se promyje (i) čtyřikrát dimethylformamidem (5 ml), (ii) třikrát methanolem (5 ml) a (iii) dimethylformamidem (5 ml).

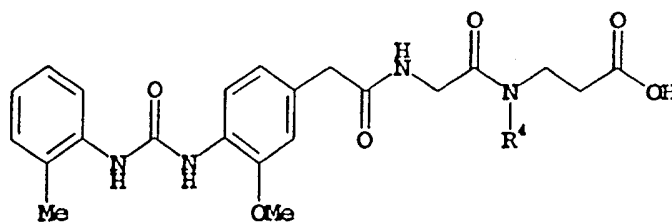
Krok 3. Pryskyřice B z kroku 2 se zpracuje s roztokem kyseliny [[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-amino]octové (30 mg, referenční příklad 3) v dimethylformamidu (1 ml) a poté s roztokem [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorfosfátu] (30 mg) v dimethylformamidu (1 ml) a v diisopropylethylaminu (30 μ l). Směs se ponechá stát 3 hodiny při teplotě místnosti, občas se promíchá a potom zfiltruje. Dostane se pryskyřice C, která se promyje (i) čtyřikrát dimethylformamidem (5 ml), (ii) třikrát methanolem (5 ml), (iii) čtyřikrát

(ii) třikrát methanolem (5 ml), (iii) čtyřikrát dichlormethanem (45 ml) a potom 2 hodiny suší při vakuu v exikatoru.

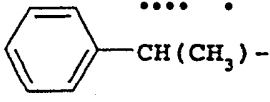
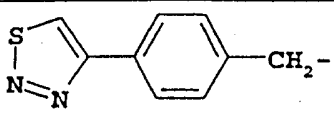
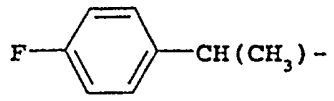
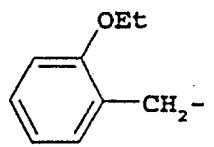
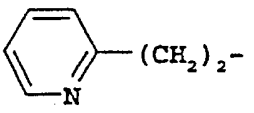
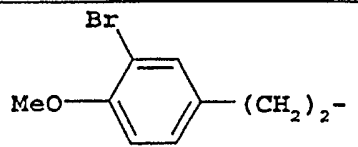
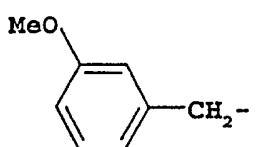
Krok 4. Pryskyřice C z kroku 3 se smísí se směsí dichlormethanu a kyseliny trifluoroctové (2 ml, 1:1 objem/objem). Směs se ponechá 45 minut stát při teplotě místnosti, poté se zfiltruje a pryskyřice se promyje dichlormethanem. Spojený filtrát a promývací roztok se odpaří. Vznikne kyselina 3-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-ureide)fenyl/acetyl]amino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/amino]propionová, (sloučenina D). Hmotnostní spektrum: 568 [MH]⁻, HPLC: retenční čas R_t=3,11 minut, plocha hlavního maxima, jako procento celkového vzorku = 96 % (gradient eluce použitím směsi acetonitrilu a vody 3: 7 do 17:3 objem/objem).

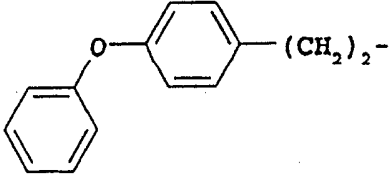
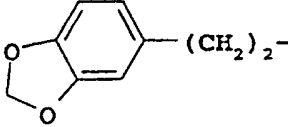
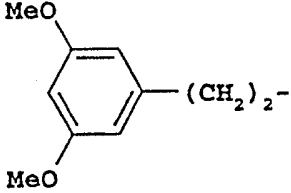
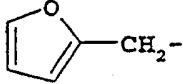
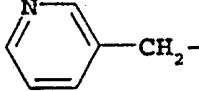
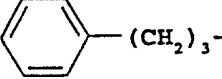
Podobným postupem jako v příkladu 2, ale za použití příslušných substituovaných aminů v kroku 2, byly připraveny sloučeniny E až BU, uvedené v tabulce 1.

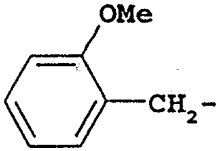
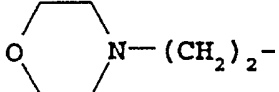
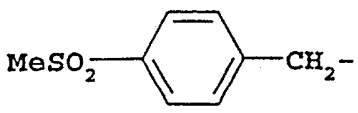
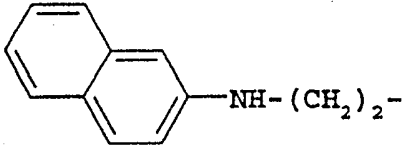
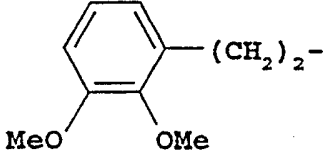
Tabulka 1



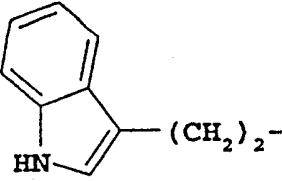
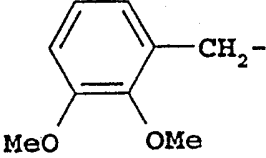
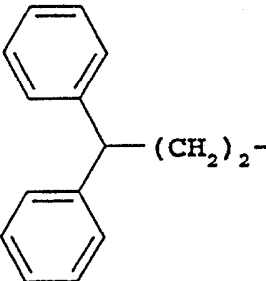
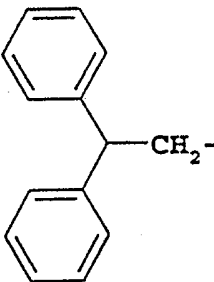
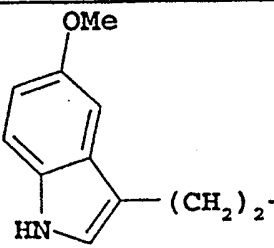
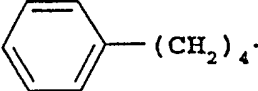
Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina E	 <chem>Cc1cccc(c1)N(CC)CC(=O)O</chem>	C ₃₃ H ₄₁ N ₅ O ₆	4,5, 95%	604	
Sloučenina F	<chem>CC(=O)NCC-</chem>	C ₂₆ H ₃₃ N ₅ O ₇	2,7, 86%	528	526
Sloučenina G	 <chem>Clc1ccccc1CC-</chem>	C ₂₉ H ₃₁ ClN ₄ O ₆	5,4, 93%	567	565
Sloučenina H	<chem>COCCCO-</chem>	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₇	3,6, 96%	515	513
Sloučenina I	 <chem>C1CCCCC1CC-</chem>	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₆	5,7, 98%	539	537
Sloučenina J	 <chem>COc1ccc(cc1)CC-</chem>	C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₇	5,0, 85%	563	561
Sloučenina K	<chem>CC(C)CC-</chem>	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₆	4,6, 92%	499	497

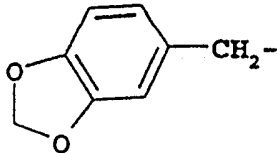
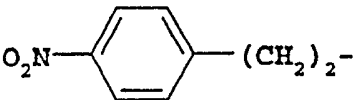
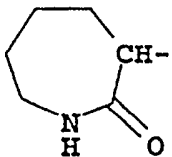
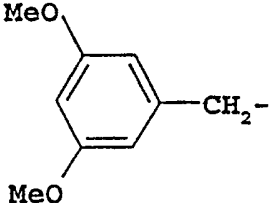
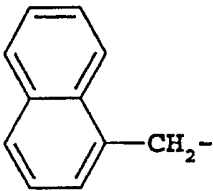
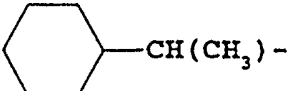
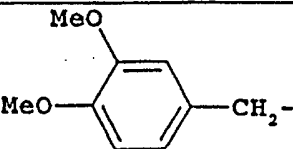
Sloučenina L		C30H34N4O6	5,2, 82%	547w	545
Sloučenina M		C31H32N6O6S	7,7, 60%	617w	615
Sloučenina N		C30H33FN4O6	8,0, 81%	565	563
Sloučenina O		C31H36N4O7	5,6, 97%		
Sloučenina P		C29H33N5O6	2,7, 96%	548	546
Sloučenina Q		C31H35N4BrO7	5,8, 95%	657	655
Sloučenina R		C30H34N4O7	5,0, 89%	563	561
Sloučenina S	MeO—(CH ₂) ₂ -	C25H32N4O7	3,5, 94%	499	501
Sloučenina T	(CH ₃) ₂ CH-(CH ₂) ₂ -	C27H36N4O6	5,2, 90%	513	511

Sloučenina U		C36H38N4O7	7,0, 86%	639	637
Sloučenina V		C31H34N4O8	7,8, 68%	591	589
Sloučenina W	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_3 -$	C26H34N4O6	4,7, 97%	499	497
Sloučenina X		C32H38N4O8	5,4, 88%	607	605
Sloučenina Y		C27H30N4O7	4,5, 95%	523	521
Sloučenina Z	$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2 -$	C25H30N4O6	3,9, 97%	483	481
Sloučenina AA		C28H31N5O6	2,6, 95%	534	532
Sloučenina AB	$\text{Cl} - (\text{CH}_2)_3 -$	C25H31ClN4O6	4,5, 95%	519	517
Sloučenina AC		C31H36N4O6	5,7, 88%	561	559

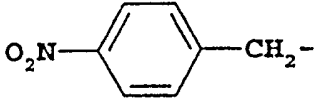
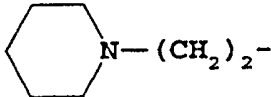
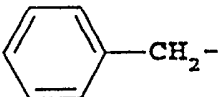
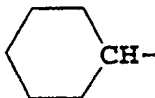
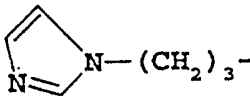
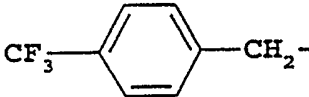
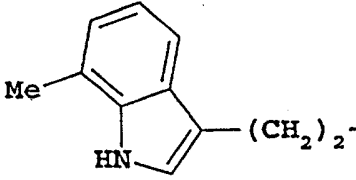
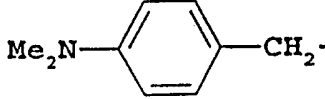
Sloučenina AD		C30H34N4O7	5,1, 83%	563	561
Sloučenina AE		C28H37N5O7	2,6, 91%	556	554
Sloučenina AF		C30H34N4O8S	6,4, 76%	611	609
Sloučenina AG	CH ₃ -	C23H28N4O6	3,2, 89%		455
Sloučenina AH		C34H37N5O6	5,9, 97%	612	610
Sloučenina AI		C32H38N4O8	5,3, 96%	607	605
Sloučenina AJ	Et ₂ N-(CH ₂) ₂ -	C28H39N5O6	3,0, 96%	542	540
Sloučenina AK	(CH ₃) ₂ CH-(CH ₂) ₃ -CH(CH ₃)-	C30H42N4O6	5,3, 96%	555	553
Sloučenina AL	CH ₃ -(CH ₂) ₄ -	C27H36N4O6	5,2, >90%	513	511
Sloučenina AM	CH ₃ -(CH ₂) ₇ -	C30H42N4O6	7,4, 93%	555	553

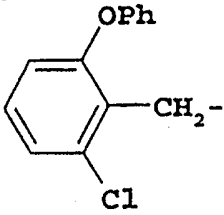
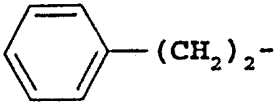
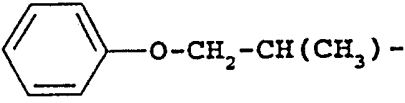
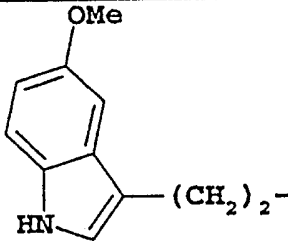
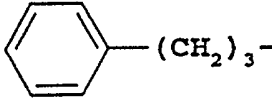
24.05.01

Sloučenina AN		C32H35N5O6	5,1, 67%	586	584
Sloučenina AO		C31H36N4O8	7,6, 79%	593	591
Sloučenina AP	CH ₃ - (CH ₂) ₂ -	C25H32N4O6	4,1, 98%	485	483
Sloučenina AQ		C37H40N4O6	6,9, 96%	637	635
Sloučenina AR		C36H38N4O6	6,4, 96%	623	621
Sloučenina AS		C33H37N5O7	5,0, 82%	616	614
Sloučenina AT		C32H38N4O6	6,2, 95%	575	573
Sloučenina AU	CH ₃ - (CH ₂) ₅ -	C28H38N4O6	6,0, >90%	527	525

Sloučenina AV		C30H32N4O8	4,9, 88%	577	575
Sloučenina AW	CH ₃ C(=O)NH-(CH ₂) ₂ -	C26H33N5O7	1,8, 67%	528	526
Sloučenina AX		C30H33N5O8	7,9, 74%	592	590
Sloučenina AY		C28H35N5O7	3,3, >95%	554	552
Sloučenina AZ		C31H36N4O8	5,2, 76%	593	591
Sloučenina BA	Me ₂ N-(CH ₂) ₃ -	C27H37N5O6	2,6, 93%	528	526
Sloučenina BB		C33H34N4O6	6,0, 74%	583	581
Sloučenina BC		C30H40N4O6	6,0, 95%	553	552
Sloučenina BD		C31H36N4O8	4,7, 87%	593	591

24.05.01

Sloučenina BE	$\text{Et}_2\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$	1,9, 83%	542	540
Sloučenina BF		$\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_8$	7,7, 76%	578	576
Sloučenina BG		$\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$	3,1, 97%	554	552
Sloučenina BH		$\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$	5,0, 96%	533	531
Sloučenina BI		$\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_6$	5,0, 97%	525	523
Sloučenina BJ	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	$\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_6$	4,6, 95%	499	497
Sloučenina BK		$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}_6$	2,6, 98%	551	549
Sloučenina BL		$\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6$	6,0, 83%	601	599
Sloučenina BM	$\text{MeO}-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_7$	3,5, 91%	501	499
Sloučenina BN		$\text{C}_{33}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6$	8,6, 58%		598
Sloučenina BO		$\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_6$	1,8, 83%	576	574
Sloučenina BP	$(\text{CH}_3)_2-\text{CH}-$	$\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_6$	3,9, 95%	485	483

Sloučenina BQ		C35H35ClN4O7	6,7, 88%	659	657
Sloučenina BR		C30H34N4O6	5,2, 93%	547	545
Sloučenina BS		C31H36N4O7	5,5, 88%	577	575
Sloučenina BT		C33H37N5O7	8,0, 52%		614
Sloučenina BU		C31H36N4O6	8,4, 85%	561	559

Příklad 3

Sloučeniny BV až FJ

Krok 1. Prvskyřice B z kroku 2 se zpracuje s kyselinou bromoctovou (0,47 g) v dimethylformamidu (7 ml) a diisopropylkarbodiimidu (0,67 ml). Směs se ponechá 1,5 hodiny stát při teplotě místnosti a potom se zfiltruje. Dostane se prvskyřice D, která se promyje.

Krok 2. Prvskyřice D (100 mg) se nechá bohnat s dimethylsulfoxidem (1,5 ml) a potom zpracuje s propylaminem

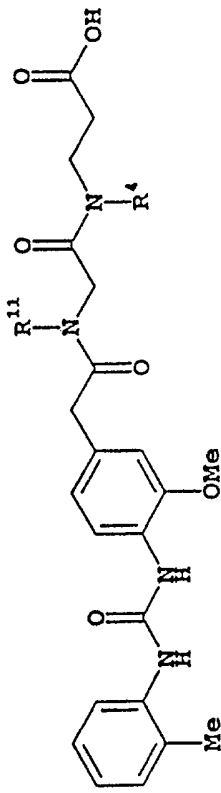
(10 ekvivalentů). Po 2- hodinovém zahřívání při teplotě 80 °C se směs zfiltruje a dostane se pryskyřice E, která se promyje (i) třikrát s dimethylformamidem, (ii) třikrát s tetrahydrofuranem, (iii) třikrát s dichlormethanem.

Krok 3. Prvskyřice E se zpracuje s roztokem kyseliny /3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/octové (70 mg, srovnávací příklad 5) v dimethylformamidu (1 ml), s roztokem /o-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-hexafosfátu/ (0,75 mg) v dimethylformamidu (1 ml) a diisopropylethylaminu (100 µl). Směs se za občasného promíchání ponechá 2 hodiny stát při teplotě místnosti a zfiltruje. Dostane se pryskyřice F, která se promyje (i) čtyřikrát s dimethylformamidem, (ii) třikrát s methanolem, (iii) třikrát s dichlormethanem a potom se ve vakuu vysuší.

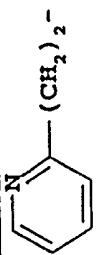
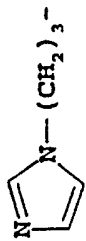
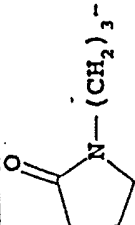
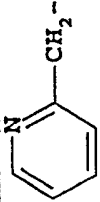
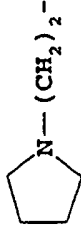
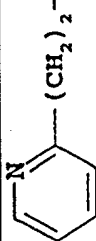
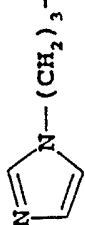
Krok 4. Prvskyřice F se zpracuje se směsí dichlormethanu a kyseliny trifluorooctové (2 ml, 1:1 objem/objem) a nechá se 45 minut stát. Směs se zfiltruje a pryskyřice se promyje s dichlormethanem. Filtrát a promývací roztok se spojí a odpaří, čímž se dostane kyselina 3-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]prop-1-ylamino]acetyl]-3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-ylamino/propionová, sloučenina BV).

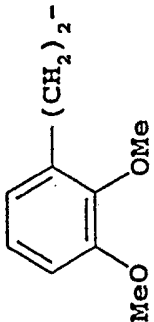
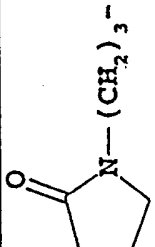
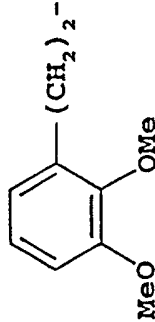
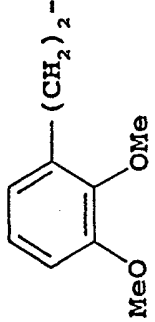
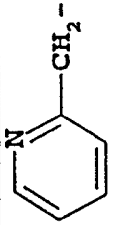
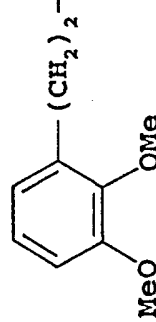
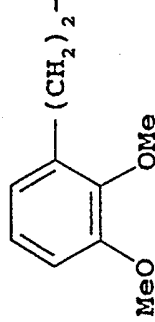
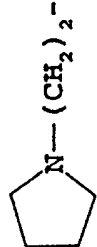
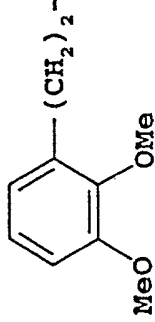
Podobným způsobem jako v příkladu 3, ale použitím příslušně substituovaných aminů v kroku 1 a příslušně substituovaných aminů v kroku 3, byly připraveny sloučeniny BW až FJ, znázorněné v tabulce 2.

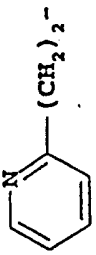
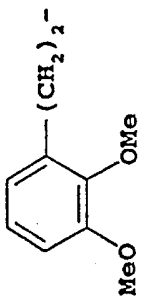
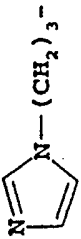
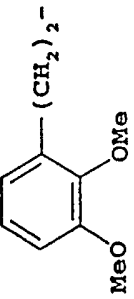
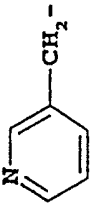
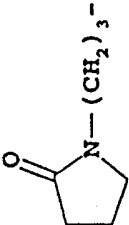
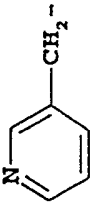
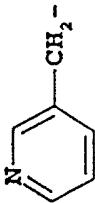
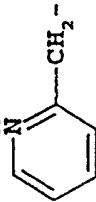
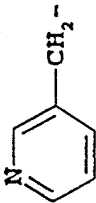
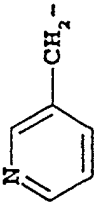
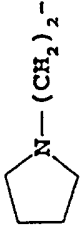
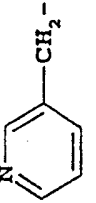
Tabulka 2

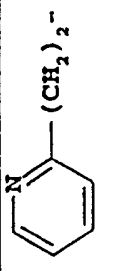
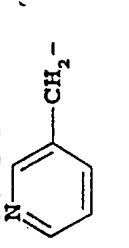
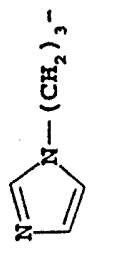
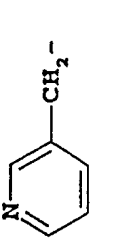
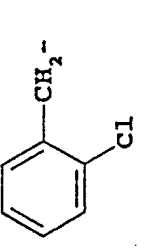
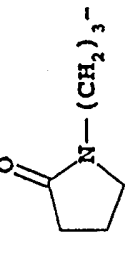
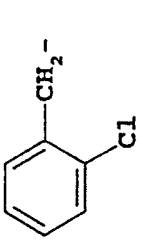
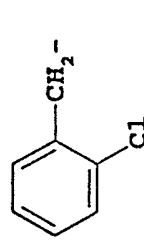
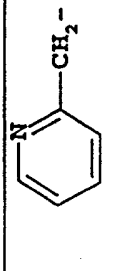
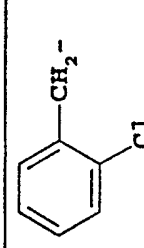
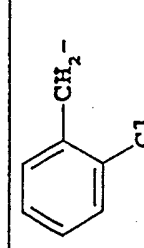



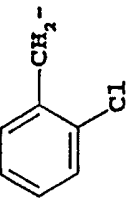
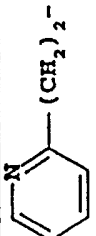
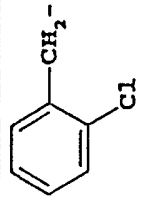
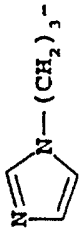
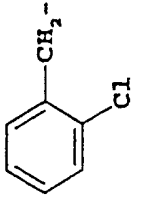
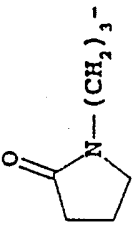
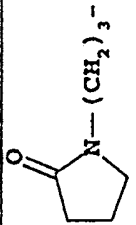
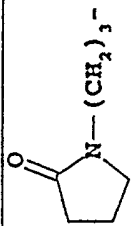
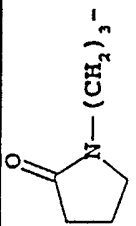
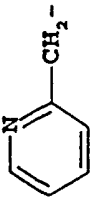
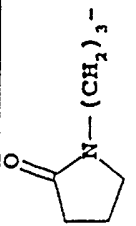
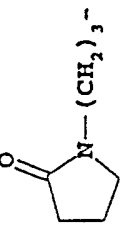
Číslo sloučeniny	R ¹¹	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC RT	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina BW		CH ₂ =CH-CH ₂ -	C32H41N5O7	2,7, 80%	625 (M+18) ⁺	
Sloučenina BX	CH ₃ C(=O)-NH-(CH ₂) ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C29H37N5O7	2,5, 78%	568	
Sloučenina BY		CH ₂ =CH-CH ₂ -	C31H35N5O6	2,8, 68%	574	
Sloučenina BZ	CH ₃ -(CH ₂) ₂ -	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C28H36N4O6	6,7, 100%	542 [M+18] ⁺	
Sloučenina CA		CH ₂ =CH-CH ₂ -	C31H41N5O6	2,0, 100%	580	

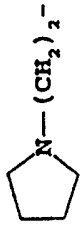
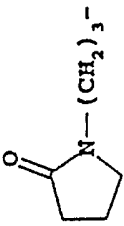
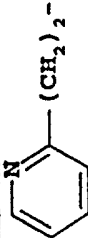
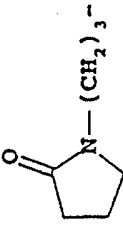

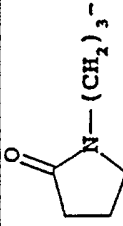
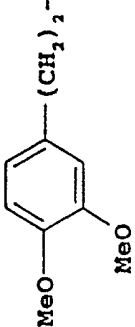
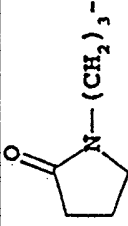
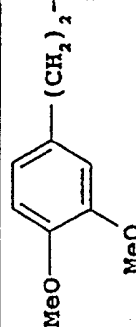
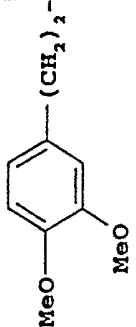
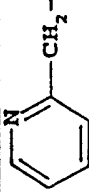
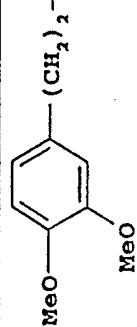
Sloučenina CB		$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2^-$	C32H37N5O6	3,5, 40%	588
Sloučenina CC		$\text{CH}_2 = \text{CH} - \text{CH}_2^-$	C31H38N6O6	3,0, 95%	591
Sloučenina CD		$\text{CH}_3 \text{C}(\text{=O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2^-$	C33H44N6O8	2,3, 77%	
Sloučenina CE	$\text{CH}_3 \text{C}(\text{=O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2^-$	$\text{CH}_3 \text{C}(\text{=O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2^-$	C30H40N6O8	2,2, 79%	630 [M+18] ⁺
Sloučenina CF		$\text{CH}_3 \text{C}(\text{=O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2^-$	C32H38N6O7	2,4, 81%	619
Sloučenina CG	$\text{CH}_3^- - (\text{CH}_2)_2^-$	$\text{CH}_3 \text{C}(\text{=O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2^-$	C29H39N5O7	1,8, 100%	570
Sloučenina CH		$\text{CH}_3 \text{C}(\text{=O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2^-$	C32H44N6O7	2,4, 81%	625
Sloučenina CI		$\text{CH}_3 \text{C}(\text{=O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2^-$	C33H40N6O7	2,3, 75%	633
Sloučenina CJ		$\text{CH}_3 \text{C}(\text{=O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2^-$	C32H41N7O7	2,2, 89%	636

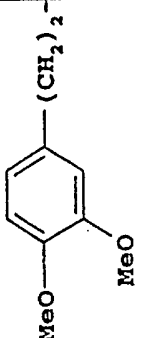

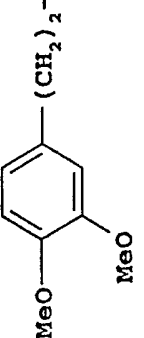

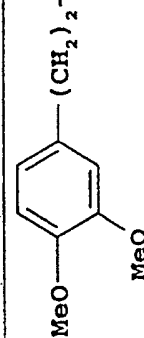

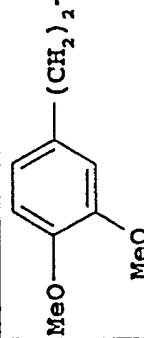
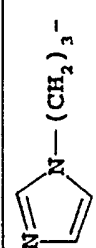
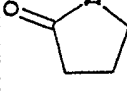

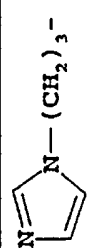
Sloučenina CK	$\text{HO}-(\text{O}=\text{C})-(\text{CH}_2)_3-$		C36H44N4O10	6,7, 100%	690	
Sloučenina CL			C39H49N5O9	6,8, 100%	730	
Sloučenina CM	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$		C36H45N5O9	6,3, 100%	689	
Sloučenina CN			C38H43N5O8	6,8, 81%	698	
Sloučenina CO	$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_2-$		C35H44N4O8	8,5, 100%	666 [M+18] ⁺	
Sloučenina CP			C38H49N5O8	6,9, 100%	704	

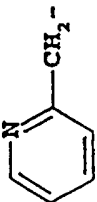
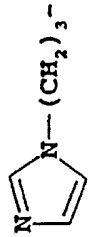
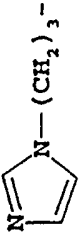
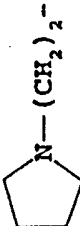
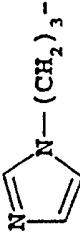
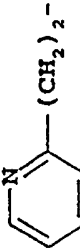
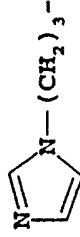
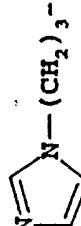
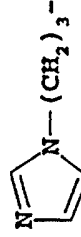
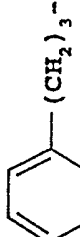

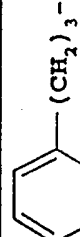
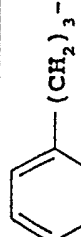
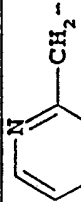
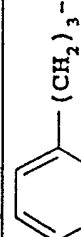
Sloučenina CQ			C39H45N5O8	6,7, 89%	712	
Sloučenina CR			C38H46N6O8	6,1, 69%	715	
Sloučenina CS	HO-(O=C)-(CH2)3-		C32H37N5O8	2,1, 22%	620	
Sloučenina CT			C35H42N6O7	1,8, 82%	657	
Sloučenina CU	CH3C(=O)-NH-(CH2)2-		C32H38N6O7	2,2, 18%	619	
Sloučenina CV			C34H36N6O6	2,2, 50%	625	
Sloučenina CW	CH3-(CH2)2-		C31H37N5O6		576	
Sloučenina CX			C34H42N6O6	2,1, 16%	631	

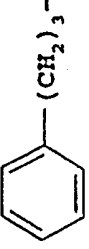
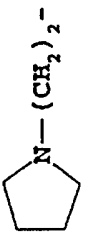
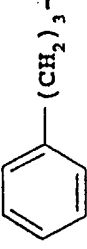
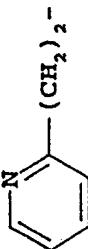
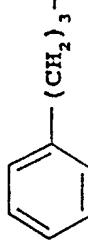
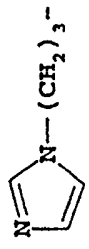
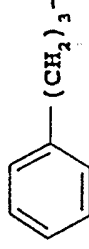
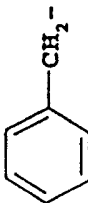
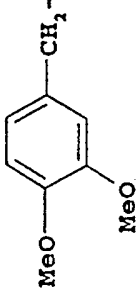
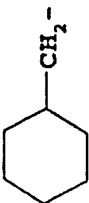
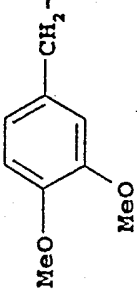
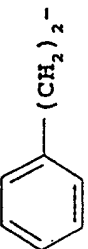
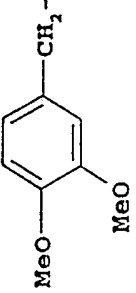
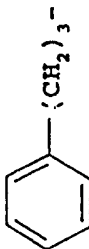
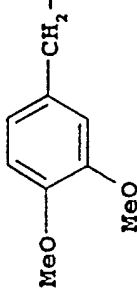
Sloučenina CY			C35H38N6O6	2,1, 37%	639	
Sloučenina CZ			C34H39N7O6	2,1, 40%	642	
Sloučenina DA	HO-(O=C)-(CH2)3-		C33H37ClN4O8	7,0, 100%		651
Sloučenina DB			C36H42ClN5O7	7,0, 55%	709 [M+18] ⁺	
Sloučenina DC	CH3C(=O)-NH-(CH2)2-		C33H38ClN5O7	6,6, 30% 2,6, 70%		650
Sloučenina DD			C35H36ClN5O6	7,0, 62%	566	
Sloučenina DE	CH3-(CH2)2-		C32H37ClN4O6	6,6, 64% 8,7, 46%	566	

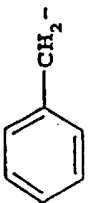
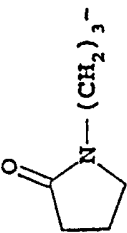
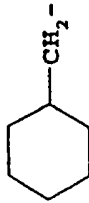
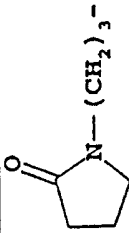
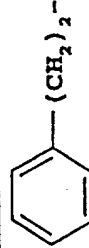
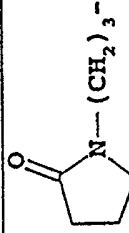
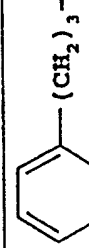
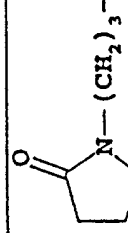
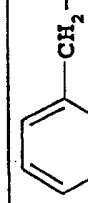
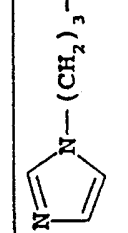
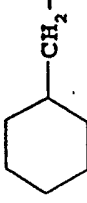
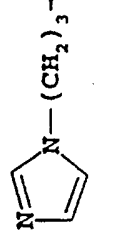
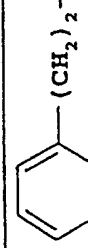
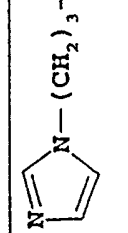
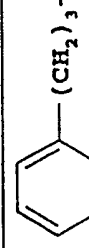
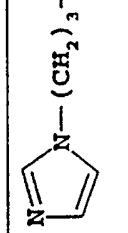
Sloučenina DF			C35H42ClN5O6	7,0, 50%	664	
Sloučenina DG			C36H38ClN5O6	6,8, 53%	672	
Sloučenina DH			C35H39ClN6O6	6,4, 23%	675	
Sloučenina DI	HO-(O=C)-(CH2)3-		C33H43N5O9	2,5, 46%	612	652
Sloučenina DJ			C36H48N6O8	2,5, 67%	710 [M+18] ⁺	
Sloučenina DK	CH3C(=O)-NH-(CH2)2-		C33H44N6O8	2,3, 86%	670 [M+18] ⁺	
Sloučenina DL			C35H42N6O7	2,6, 67%	659	
Sloučenina DM	CH3-(CH2)2-		C32H43N5O7	2,0, 61%	627	

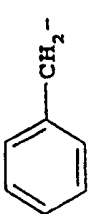
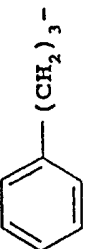
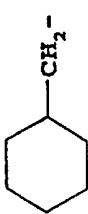

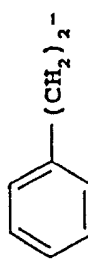
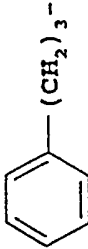
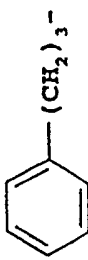
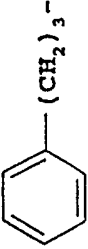
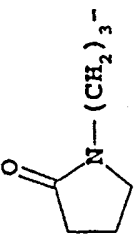
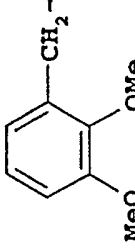
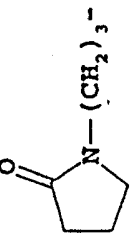
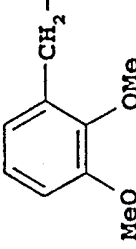
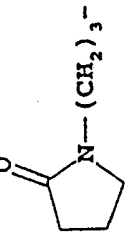
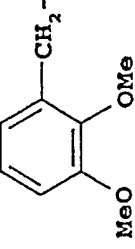
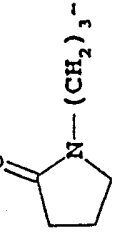
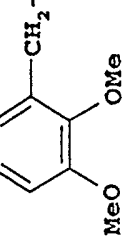
Sloučenina DN			C35H48N6O7	2,6, 72%	665
Sloučenina DO			C36H44N6O7	2,5, 67%	673
Sloučenina DP			C35H45N7O7	5,4, 76%	676
Sloučenina DQ	$\text{HO}-(\text{O}=\text{C})-(\text{CH}_2)_3-$		C35H42N4O10	5,5, 30%	612
Sloučenina DR			C38H47N5O9	5,4, 67%	701
Sloučenina DS	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$		C35H43N5O9	2,2, 100%	678
Sloučenina DT			C37H41N5O8	5,5, 53%	684

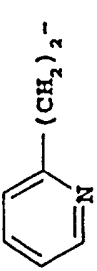
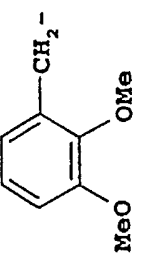
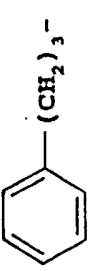
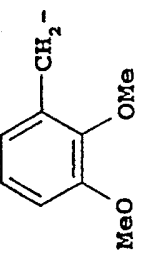
Sloučenina DU	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_2 -$		C34H42N4O8	7,4, 100%	652 [M+18] ⁺
Sloučenina DV			C37H47N5O8	5,6, 50%	690
Sloučenina DW			C38H43N5O8	2,3, 84%	698
Sloučenina DX			C37H44N6O8	2,1, 100%	701
Sloučenina DY	$\text{HO} - (\text{O} =) \text{C} - (\text{CH}_2)_3 -$		C32H40N6O8	2,3, 41%	637
Sloučenina DZ			C35H45N7O7	2,4, 55%	676
Sloučenina EA	$\text{CH}_3 \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2 -$		C32H41N7O7	2,2, 55%	636

Sloučenina EB			C34H39N7O6	2,2, 34%,	642
Sloučenina EC	$\text{CH}_3 - (\text{CH}_2)_2 -$		C31H40N6O6	1,7, 100%	593
Sloučenina ED			C34H45N7O6	6,0, 26%,	648
Sloučenina EE			C35H41N7O6	2,1, 72%	656
Sloučenina EF			C34H42N8O6	2,1, 66%	659
Sloučenina EG	$\text{HO} - (\text{O}=\text{C}) - (\text{CH}_2)_3 -$		C35H42N4O8	7,3, 66%, 8,5, 34%	598
Sloučenina EH			C38H47N5O7	7,4, 65%	703 [M+18] ⁺
Sloučenina EI	$\text{CH}_3 \text{C}(\text{=O}) - \text{NH} - (\text{CH}_2)_2 -$		C35H43N5O7	7,0, 71%	646
Sloučenina EJ			C37H41N5O6	7,5, 50%, 7,8, 24%, 8,6, 27%	652

Sloučenina EK	$\text{CH}_3^-(\text{CH}_2)_2^-$		C34H42N4O6	8,9, 72%	620 [M+18] ⁺	
Sloučenina EL			C37H47N5O6	7,5, 56% 8,6, 38%	658	
Sloučenina EM			C38H43N5O6	7,3, 65%, 8,6, 35%	666	
Sloučenina EN			C37H44N6O6	6,8, 64%, 8,6, 36%	669	
Sloučenina EO			C38H42N4O8	14,1, 89%	683	681
Sloučenina EP			C38H48N4O8	15,3, 92%	689	687
Sloučenina EQ			C39H44N4O8	14,5, 84%	697	
Sloučenina ER			C40H46N4O8	15,0, 83%	711	709

Sloučenina ES			C36H43N5O7	13,4,87%	658	656
Sloučenina ET			C36H49N5O7	14,5,88%	664	662
Sloučenina EU			C37H45N5O7	13,9,89%	672	670
Sloučenina EV			C38H47N5O7	14,4,84%	686	684
Sloučenina EW			C35H40N6O6	12,8,81%	641	639
Sloučenina EX			C35H46N6O6	13,9,30%	647	645
Sloučenina EY			C36H42N6O6	13,2,51%	655	653
Sloučenina EZ			C37H44N6O6	13,7,45%	669	667

Sloučenina FA			C38H42N4O6	16,8, 92%	657	655
Sloučenina FB			C38H48N4O6	18,1, 92%	665	663
Sloučenina FC			C39H44N4O6	17,2, 92%	679	677
Sloučenina FD			C40H46N4O6	17,7, 86%	718	716
Sloučenina FE			C38H47N5O9	13,4, 73%	683	681
Sloučenina FF			C38H42N4O8	15,9, 82%	689	687
Sloučenina FG			C38H48N4O8	17,1, 83%	697	695
Sloučenina FH			C39H44N4O8	16,5, 82%		

Sloučenina FI			C38H43N5O8	13,0, 85%	698	696
Sloučenina FJ			C40H46N4O8	16,8, 70%	711	709

96

24.05.01

Příklad 4

Sloučeniny FK až KV

Krok 1. Pryskyřice A z kroku 1 příkladu 2 se suspenduje v dimethylformamidu (30 ml) a potom se smísí s fenethylaminem (10 ekvivalentů). Směs se nechá stát přes noc při teplotě místnosti a potom se zfiltruje. Dostane se pryskyřice G, která se promyje (i) dimethylformamidem, (ii) tetrahydrofuranem, (iii) dichlormethanem a potom suší 2 hodiny při vysokém vakuu v exikátoru.

Podobným postupem, ale nahražením fenethylaminu allylaminem, isobutylaminem, (cyklohexyl)methylaminem, 3-(2-oxo-1-pyrrolidiny)prop-1-ylaminem, 4-fenyl-1-butylaminem, piperonylaminem, 3-(1-imidazolyl)prop-1-ylaminem, 3-(2-methyl-1-piperidiny)prop-1-ylaminem, 2-(2-pyridyl)ethylaminem, (2-acetamido)ethylaminem nebo 2-methoxybenzylaminem se připraví pryskyřice H až R.

Z pryskyřic H až R se připraví knihovna 144 sloučenin použitím robotu ACT496 (jamkovácí destička s 96 jamkami) následujícím způsobem.

Krok 2. Příslušná pryskyřice (40 mg, pryskyřice H až S se připraví způsobem popsaným výše) se umístí do každé jamky a zpracovává po dobu 5 minut s dimethylformamidem (1,2 ml) a poté tekutina vylíje. Do každé jamky se přidá dimethylformamid (0,35 ml) a systém se zahřívá na 30 °C a do každé jamky se přidá (i) roztok diisopropylethylaminu v dimethylformamidu (0,5 ml 0,66M), (ii) roztok N-(9-fluorenyl)methoxykarbonylglycinu v dimethylforma-

97

24.05.01

midu (0.375 ml, 0.294M) a (iii) roztok [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu] v dimethylformamidu (0.375 ml, 0.294M). Směs se ponechá stát 2 hodiny při 30 °C, poté se tekutina z jamek vylije. Pryskyřice v každé jímce se pětkrát promíchává s dimethylformamidem (1,2 ml a 5 minut se míchá). Další dávky pryskyřic H až S se modifikují podobně nahrazením N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)glycinu kyselinou N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-3-aminopropionovou, kyselinou N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-4-aminomáselnou, N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)sarkosinem nebo kyselinou N-(9-fluorenylmethoxykarbonyl)-4-N-methylaminomáselnou.

Krok 3. Pryskyřice z kroku 2 z každé jamky se potom smísí s 20% piperidinem v dimethylformamidu (1,2 ml), 5 minut se promíchává, a potom se tekutina z jamek se vylije a postup se opakuje. Pryskyřice v každé jamce se potom 7-krát promývá (při 5ti minutovém míchání) dimethylformamidem (1,2 ml).

Krok 4. K pryskyřici v každé jamce se přidá dimethylformamid (0,35 ml) a potom se přidá (i) roztok diisopropylethylaminu v dimethylformamidu (0,5 ml, 0,44M), (ii) roztok kyseliny 4-(fenylureido)fenylmléčné v dimethylformamidu (0,375 ml, 0,196M), (iii) roztok [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu] v dimethylformamidu (0,375 ml, 0,196M). Po 2 hodinách míchání se roztok z jamky vylije a každá jamka se promyje (při 5ti minutovém míchání) (i) třikrát dimethylformamidem (1,2 ml), (ii) pětkrát tetrahydrofuranem (1,2 ml), (iii) sedmkrát dichlormethanem (1,2 ml). Další dávky pryskyřic z kroku 3 se modifikují podobným způsobem, nahrazením kyseliny /4-(fenylureido)fenyl/octové kyselinou /4-(3-o-fenylureido)fenyl/octovou, kyselinou

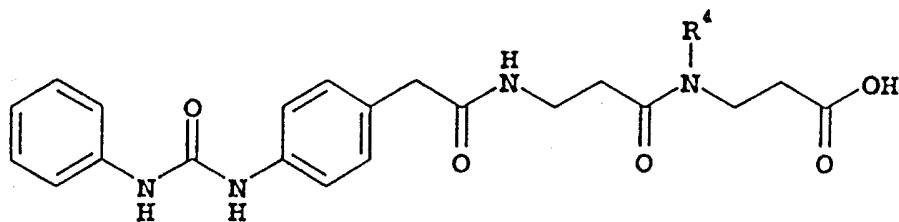
/4-(fenylureido)fenyl/propionovou, kyselinou
/3-(fenylureido)fenyl/octovou, kyselinou /3-methoxy-4-(3-
-o-tolylureido)fenyl/octovou nebo kyselinou /3-methoxy-
-4-(3-o-tolylureido)fenyl/propionovou.

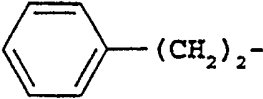
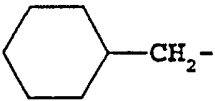
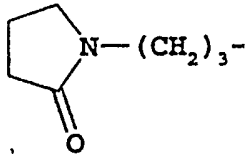
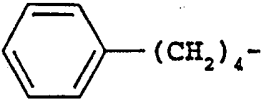
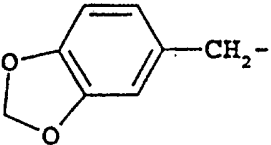
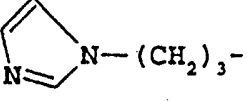
Krok 5. Systém topení se vypne. Pryskevřice v každé jamce se 45 minut zpracovává se směsí kyseliny trifluoroctové a dichlormethanu (2 ml, 1:1 objem/objem). Filtrát se shromáždí a postup se ještě jednou opakuje. Spojené filtráty se odpaří v turboodparce (v proudu dusíku). Vzniknou sloučeniny FK až KV, zobrazené v tabulkách 3 až 15. Retenční časy (R_t) a plocha hlavního píku, jako procento z celkového vzorku, které jsou ukázány v tabulkách 3 až 15, se určí za podmínek HPLC (vysoce účinné kapalinové chromatografie), přičemž jako elutant se použije po dobu 2 minut (i) směs 0,05% kyseliny trifluoroctové v acetonitrilu a 0,05% kyseliny trifluoroctové ve vodě (1:19, objem/objem). (ii) směs 0,05% kyseliny trifluoroctové v acetonitrilu a 0,05% kyseliny trifluoroctové ve vodě (1:19 až 19:1, objem/objem), eluční gradient přes 10 minut. (iii) směs 0,05% kyseliny trifluoroctové v acetonitrilu a 0,05% kyseliny trifluoroctové ve vodě (19:1, objem/objem) po dobu 2 minut. (iv) směs 0,05% kyseliny trifluoroctové v acetonitrilu a 0,05 % kyseliny trifluoroctové ve vodě (19:1 až 1:19, objem/objem), eluční gradient přes 2 minuty.

99

Tabulka 3

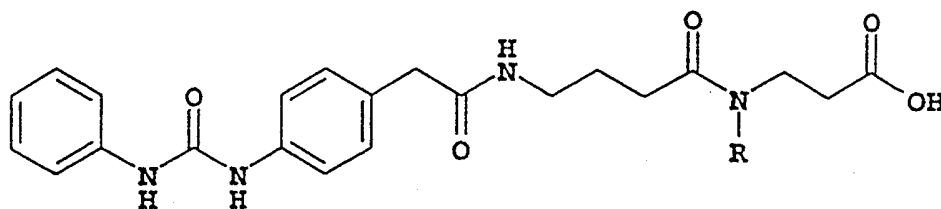
24.05.01



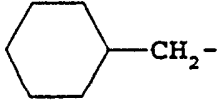
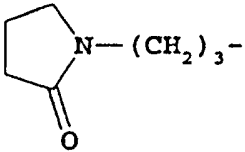
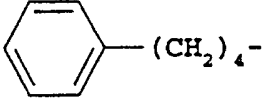
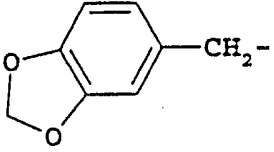
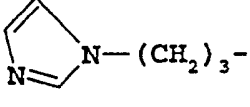
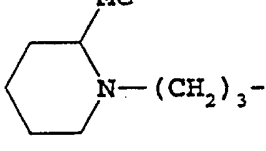
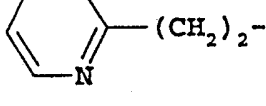
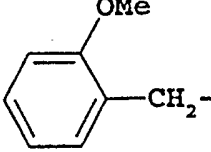
Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina FK	 (CH ₂) ₂ -	C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₅	14,0, >75%	517	
Sloučenina FL	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₅	12,0, >90%	453	
Sloučenina FM	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₅	13,1, >90%	469	
Sloučenina FN	 CH ₂ -	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₅	14,8, >90%	509	
Sloučenina FO	 (CH ₂) ₃ -	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₆	11,0, >90%	560 [M+Na] ⁺	
Sloučenina FP	 (CH ₂) ₄ -	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅	15,2, >90%		
Sloučenina FQ	 CH ₂ -	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₇	13,6, >75%	569 [M+Na] ⁺	
Sloučenina FR	 (CH ₂) ₃ -	C ₂₇ H ₃₂ N ₆ O ₅	10,0, >75%	521	

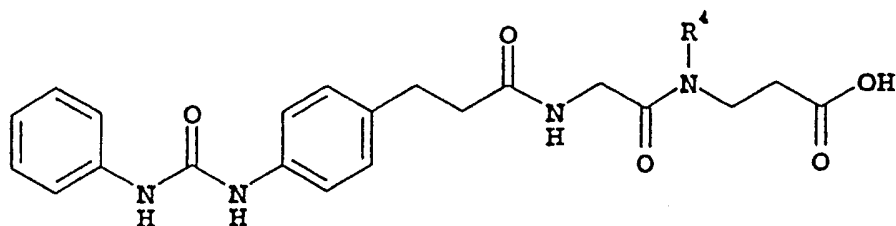
Sloučenina FS		C30H41N5O5	11,3, >90%	552	
Sloučenina FT		C28H31N5O5	10,2, >90%	518	
Sloučenina FU	CH ₃ C(=O)NH-(CH ₂) ₂ -	C25H31N5O6	10,1, >90%	498	
Sloučenina FV		C29H32N4O6	13,7, >75%	533	

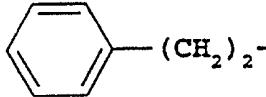
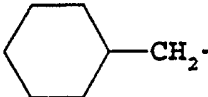
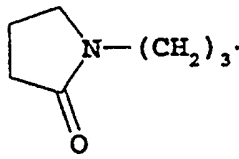
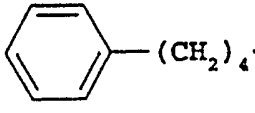
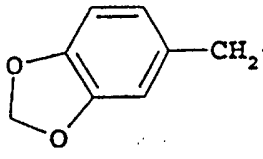
Tabulka 4



Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina FW		C30H34N4O5	10,3, >75%	531	
Sloučenina FX	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C25H30N4O5	13,9, >50%	467	
Sloučenina FY	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C26H34N4O5	14,7, >50%	483	

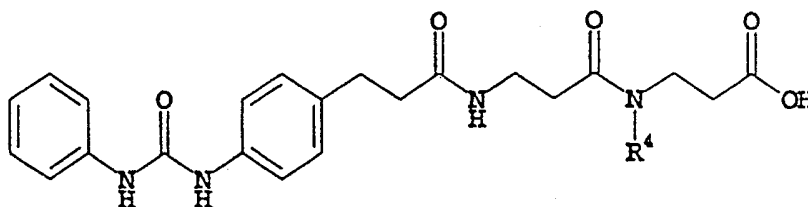
Sloučenina FZ		C29H38N4O5	11,0, <50%	537
Sloučenina GA		C29H37N5O6	13,7, >75%	550
Sloučenina GB		C32H38N4O5	10,8, >75%	559
Sloučenina GC		C30H32N4O7	9,9, >75%	559
Sloučenina GD		C28H34N6O5	8,4, >75%	533
Sloučenina GE		C31H43N5O5	8,8, >75%	564
Sloučenina GF		C29H33N5O5	8,5, >75%	530
Sloučenina GG	CH ₃ C(=O)NH-(CH ₂) ₂ -	C26H33N5O6	8,5, >75%	510
Sloučenina GH		C30H34N4O6	10,0, >75%	545



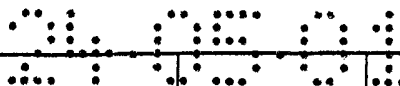
Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina GI	 (CH ₂) ₂ -	C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₅	14,0, >75%	517	
Sloučenina GJ	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂₄ H ₂₈ N ₄ O ₅	12,0, >90%	453	
Sloučenina GK	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₅	13,1, >90%	469	
Sloučenina GL	 CH ₂ -	C ₂₈ H ₃₆ N ₄ O ₅	14,8, >90%	509	
Sloučenina GM	 (CH ₂) ₃ -	C ₂₈ H ₃₅ N ₅ O ₆	11,0, >90%	560 [M+Na] ⁺	
Sloučenina GN	 (CH ₂) ₄ -	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅	15,2, >90%		
Sloučenina GO	 CH ₂ -	C ₂₉ H ₃₀ N ₄ O ₇	13,6, >75%	569 [M+Na] ⁺	

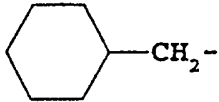
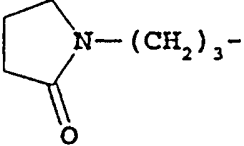
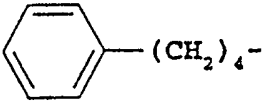
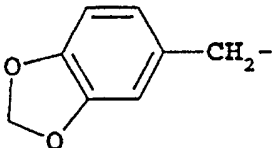
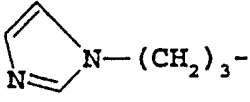
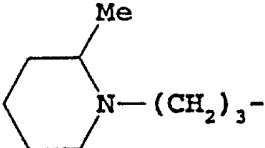
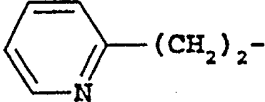
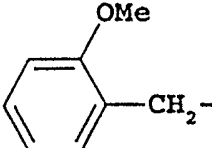
Sloučenina GP		C27H32N6O5	10,0, >75%	521	
Sloučenina GQ		C30H41N5O5	11,3, >90%	552	
Sloučenina GR		C28H31N5O5	10,2, >90%	518	
Sloučenina GS	CH ₃ C(=O)NH-(CH ₂) ₂ -	C25H31N5O6	10,1, >90%	498	
Sloučenina GT		C29H32N4O6	13,7, >75%	533	

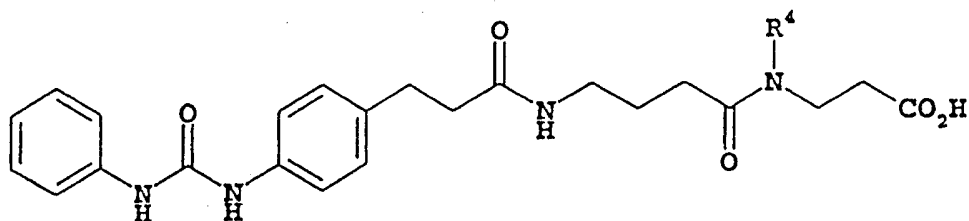
Tabulka 6

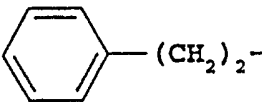
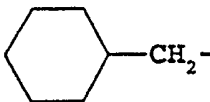
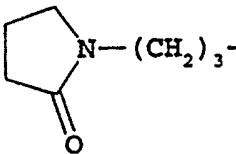
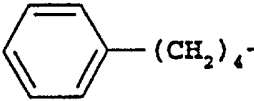
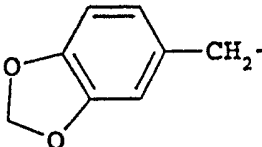


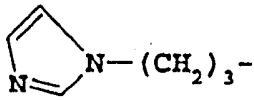
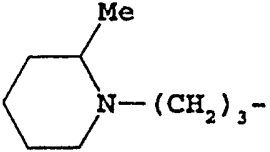
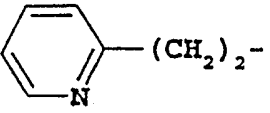
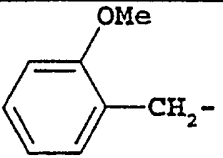
Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina GU		C30H34N4O5	13,8, >90%	531	
Sloučenina GV	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C25H30N4O5	11,9, >90%	467	



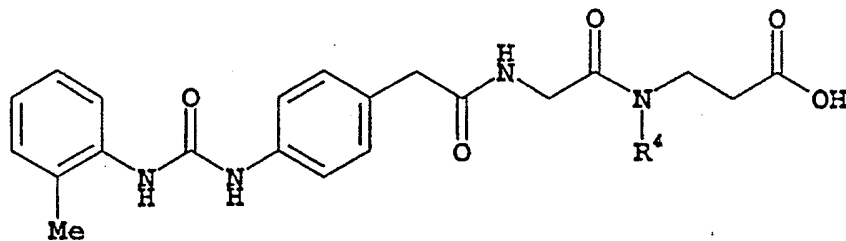
Sloučenina GW	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	C26H34N4O5	12,8, >90%	483	
Sloučenina GX		C29H38N4O5	14,3, >90%	523	
Sloučenina GY		C29H37N5O6	11,5, >90%	614 [M+Na] ⁺	
Sloučenina GZ		C32H38N4O5	15,7, >95%	621 [M+Na] ⁺	
Sloučenina HA		C30H32N4O7	14,0, >90%	623 [M+Na] ⁺	
Sloučenina HB		C28H34N6O5	10,6, >90%	575	
Sloučenina HC		C31H43N5O5	8,9, >75%	564	
Sloučenina HD		C29H33N5O5	8,4, >75%	530	
Sloučenina HE	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	C26H33N5O6	8,5, >90%	510	
Sloučenina HF		C30H34N4O6	10,1, >90%	545	

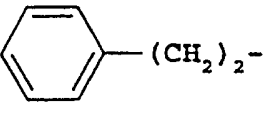


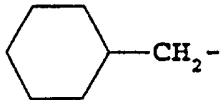
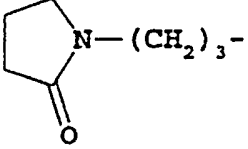
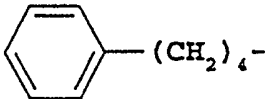
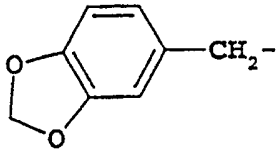
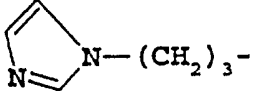
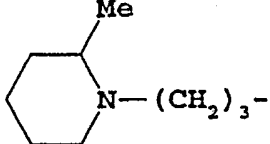
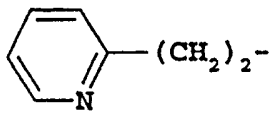
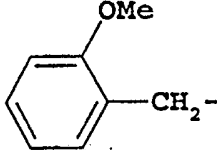
Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina HG	 (CH ₂) ₂ -	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅	10,7, >90%	545	
Sloučenina HH	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₅	14,1, >75%	481	
Sloučenina HI	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₅	9,9, >75%	497	
Sloučenina HJ	 CH ₂ -	C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₅	11,1, >75%	537	
Sloučenina HK	 N-(CH ₂) ₃ -	C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₆	8,8, >75%		564
Sloučenina HL	 (CH ₂) ₄ -	C ₃₃ H ₄₀ N ₄ O ₅	10,8, >90%		571
Sloučenina HM	 CH ₂ -	C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₇	10,0, >90%		573

Sloučenina HN		C29H36N6O5	8,5, >75%		547
Sloučenina HO		C32H45N5O5	8,9, >90%		578
Sloučenina HP		C30H35N5O5	8,5, >90%		544
Sloučenina HQ	CH ₃ C(=O)NH-(CH ₂) ₂ -	C27H35N5O6	8,6, >90%		524
Sloučenina HR		C31H36N4O6	8,2, >95%		559

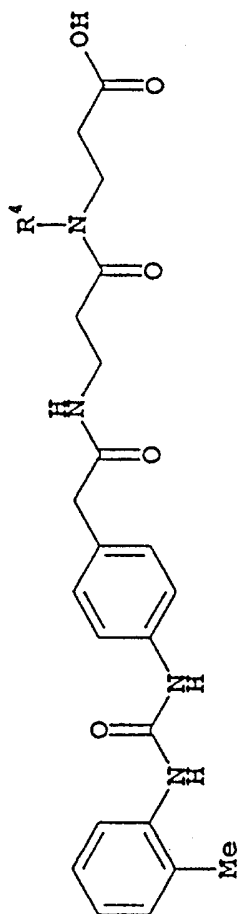
Tabulka 8



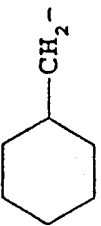
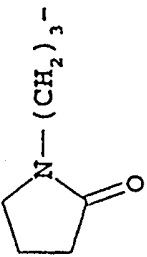
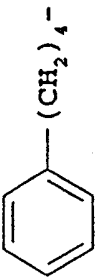
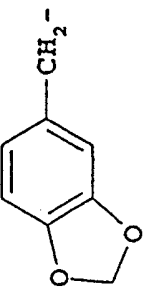
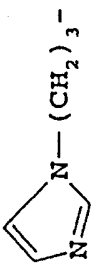
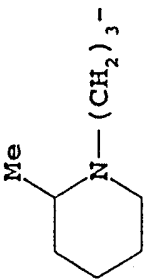
Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina HS		C29H32N4O5	14,2, >75%	517	
Sloučenina HT	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C24H28N4O5	12,0, >90%	453	

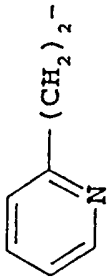
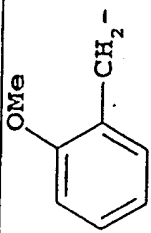
Sloučenina HU	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-$	C25H32N4O5	13,1, >90%	469	
Sloučenina HV		C28H36N4O5	14,9, >90%	509	
Sloučenina HW		C28H35N5O6	11,0, >90%	560 [M+Na] ⁺	
Sloučenina HX		C31H36N4O5	15,4, >90%	567 [M+Na] ⁺	
Sloučenina HY		C29H30N4O7	13,7, >75%	569 [M+Na] ⁺	
Sloučenina HZ		C27H32N6O5	10,0, >75%	521	
Sloučenina JA		C30H41N5O5	11,2, >90%	552	
Sloučenina JB		C28H31N5O5	10,2, >90%	518	
Sloučenina JC	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	C25H31N5O6	10,0, >90%	498	
Sloučenina JD		C29H32N4O6	13,7, >75%	533	

Tabulka 9



Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina JF		C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₅	13,8, >90 %	531	
Sloučenina JG	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂₅ H ₃₀ N ₄ O ₅	11,9, >90 %	467	
Sloučenina JH	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂₆ H ₃₄ N ₄ O ₅	12,8, >90 %	483	

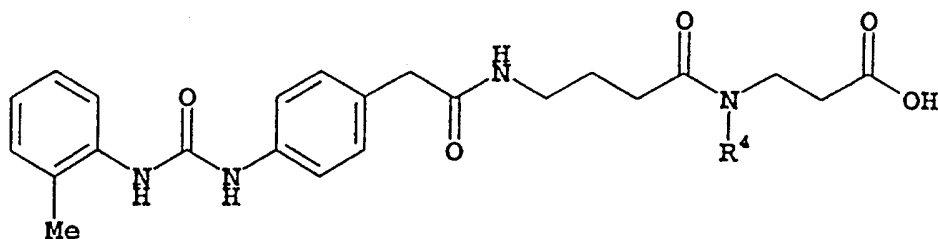
Sloučenina JI		C29H38N4O5	14,5, >90%	523	
Sloučenina JJ		C28H37N5O6	11,5, >90%	614 [M+Na+CH ₃ CN] ⁺	
Sloučenina JK		C32H38N4O5	15,8, >95%		
Sloučenina JL		C30H32N4O7	14,0, >90%	623 [M+Na+CH ₃ CN] ⁺	
Sloučenina JM		C28H34N6O5	10,3, >90%	575 [M+CH ₃ CN] ⁺	
Sloučenina JN		C31H43N5O5	8,9, >50%		564

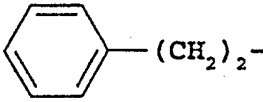
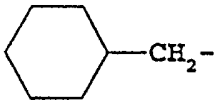
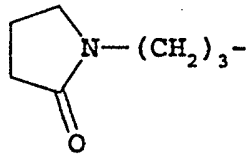
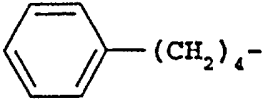
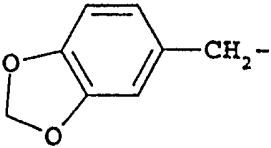
Sloučenina JO		C29H33N5O5	8,6, >50%		530
Sloučenina JP	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	C26H33N5O6	8,6, >75%		510
Sloučenina JQ		C30H34N4O6	10,1, >90%		545

111

24.05.01

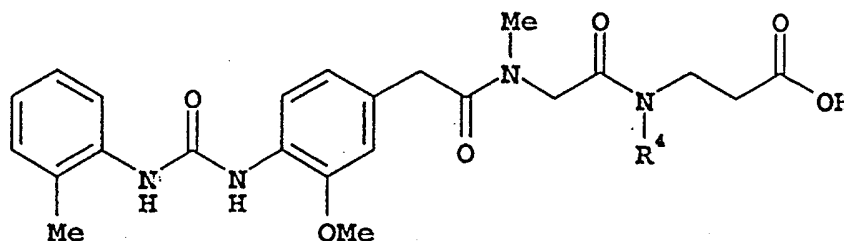
Tabulka 10



Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina JR		C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅	10,7, >75%	545	
Sloučenina JS	CH ₂ =CH-CH ₂ -	C ₂₆ H ₃₂ N ₄ O ₅	14,0, >75%	481	
Sloučenina JT	(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -	C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₅	10,0, >50%	497	
Sloučenina JU		C ₃₀ H ₄₀ N ₄ O ₅	11,1, >75%	537	
Sloučenina JV		C ₃₀ H ₃₉ N ₅ O ₆	8,9, >75%		564
Sloučenina JW		C ₃₃ H ₄₀ N ₄ O ₅	10,9, >90%		571
Sloučenina JX		C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₇	10,0, >75%		573

Sloučenina JY		C29H36N6O5	8,6, >75%	547
Sloučenina JZ		C32H45N5O5	9,0, >75%	578
Sloučenina KA		C30H35N5O5	8,6, >75%	544
Sloučenina KB	$\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	C27H35N5O6	8,7, >75%	524
Sloučenina KC		C31H36N4O6	10,1, >95%	559

Tabulka 11

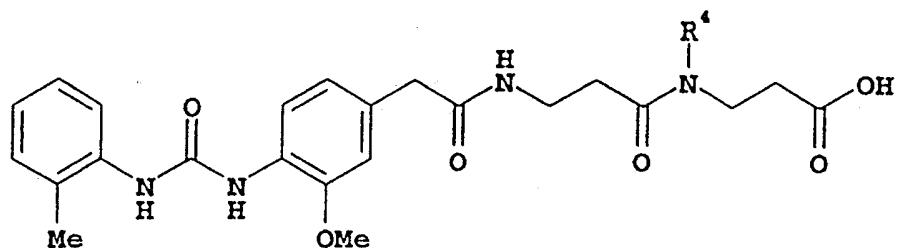


Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina KD		C32H38N4O6	8,0, 100%	575	573
Sloučenina KF		C32H39N5O6	2,8, 100%		588

114

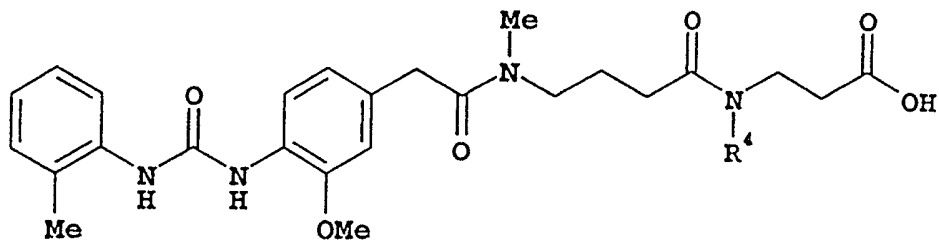
Tabuľka 13

04.05.01

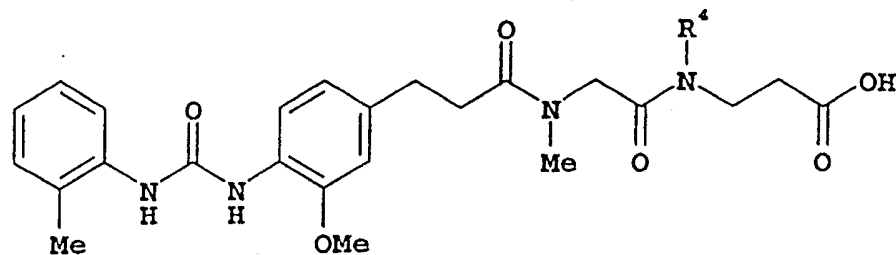


Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina KK		C30H39N5O7	2,7, 96%	582	580
Sloučenina KL		C32H38N4O6	7,5, 97%	575	573
Sloučenina KM		C32H38N4O8	5,9, 70%	607	
Sloučenina KN		C32H39N5O6	2,4, 93%	590	

24.05.01



Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina KO		C32H43N5O7	3,0, 100%	610	609
Sloučenina KP		C34H42N4O6	8,0, 85%	603	
Sloučenina KQ		C34H42N4O8	6,3, 65%	635	
Sloučenina KR		C34H43N5O6	2,6, 90%	618	



Číslo sloučeniny	R ⁴	Molekulový vzorec	HPLC R _T	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina KS		C ₃₁ H ₄₁ N ₅ O ₇	3,7, 96%		595
Sloučenina KT		C ₃₃ H ₄₀ N ₄ O ₆	8,4, 100%	590	587
Sloučenina KU		C ₃₃ H ₄₀ N ₄ O ₈	6,8, 100%	621	
Sloučenina KV		C ₃₃ H ₄₁ N ₅ O ₆	3,0, 88%		603

Příklad 5

Sloučeniny C, KW a KX

Roztok ethylesteru kyseliny 3-/(3,4-dimethoxybenzyl)-
-[[[1/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methyl-
amino]acetyl]amino]propionové /2,0 g, /srovnávací příklad

4(a)/ v ethanolu (50 ml) se zpracovává s hydroxidem sodným (3,5 ml, 1M). Směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a potom se odpaří do sucha. Odparek se rozpustí ve vodě (12 ml) a pH roztoku se upraví na 1,0 přidávkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové (0,25 ml) a poté se třikrát extrahuje dichlormethanem. Výsledná pevná látka se sebere a dvakrát rekrystalizuje z 20% vodného isopropanolu. Dostane se kyselina 3-/(3,4-dimethoxybenzyl)-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-amino]propionová (sloučenina C), jako bílá, pevná látka (0,25 g), teplota tání 183 až 187 °C. (Elementární analýza: C, 63,2 %, H, 6,3 %, N, 9,2 %. Vypočteno pro C₃₂H₃₈N₄O₈: C, 63,4 %, H, 6,3 %, N, 9,2 %. Hmotnostní spektrum: 605 [MH]- HLPC: retenční čas R_t: 11,92 minut (eluční gradient použitím směsi acetonitrilu a vody 1: 4 až 4:1).

b) Podobným způsobem jako v příkladu 5(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-(3-karboxyprop-yl)-amino]propionové /srovnávací příklad 4(b)/, se připraví kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-(3-karboxyprop-1-yl)amino]-propionová (sloučenina KW), jako bílá pěna. (Elementární analýza: C, 57,2 %, H, 6,3 %, N, 9,9 %. Vypočteno pro C₂₇H₃₄N₄O₈.H₂O: C, 57,2 %, H, 6,5 %, N, 9,8 %). Hmotnostní spektrum: 543 [MH]⁺.

c) Podobným způsobem jako v příkladu 5(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureidofenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-/2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl/amino]propionové /srovnávací příklad 4(c)/, se připraví kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-/2-(2-oxopyrrolidin-

-1-yl)ethyl/amino]propionová, (sloučenina KX), jako žlutá pěna. (Elementární analýza: C, 59,5 %, H, 6,5 %, N, 11,9 %. Vypočteno pro $C_{29}H_{37}N_5O_7 \cdot H_2O$: C, 59,5 %, H, 6,7 %, N, 11,95 %). Hmotnostní spektrum: 568 [MH]⁺.

Příklad 6

Sloučeniny BD, D, LA, LB, LC, AO, AC a LD až LH

a) Krok 1. Roztok kyseliny [[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]octové (50 g, srovnávací příklad 3) a ethylester kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)-propionové (36 g), srovnávací příklad 2(a)/ v dimethylformamidu (500 ml), se zpracovává s [O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfátem] (53,2 g) a diisopropylethylaminem (59 ml). Směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a potom se reakční směs odpaří do sucha a odparek se zpracuje s vodou (3 litry). Směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem (1 litr) a potom odpaří do sucha. Odparek se podrobí mžitkové chromatografii na oxidu křemičitém a eluuje, nejprve ethylacetátem a potom směsí ethylacetátu a methanolu (9:1, objem/objem). Dostane se ethylester kyseliny 3-[N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetamido]-propionové, jako žlutý olej (49 g).

Krok 2. Tento materiál se zpracuje s methanolem (1 litr) a hydroxidem sodným (160 ml, 1,0M) a reakční směs se 2 hodiny zahřívá při 40 °C. Po této době se reakční směs ochladí, poté odpaří a zpracovává s vodou (1,5 litru). Vodný roztok se dvakrát promyje ethylacetátem (500 ml) a poté okyselí na pH 1,0 přidávkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná pevná látka se zachytí, promyje vodou a za vakua suší.

Materiál se překrystalizuje z 10% vodného methanolu a dostane se kyselina 3-[N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-[2-/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetamido]propionová, (sloučenina BD), jako pevná bílá látka (33 g), teplota tání 172 až 174 °C. (Elementární analýza: C, 62,4 %, H, 6,2 %, N, 9,5 %). Vypočteno pro $C_{31}H_{36}N_4O_8$: C, 62,8 %, H 6,1 %, N, 9,45 %). Hmotnostní spektrum: 593 [MH]⁺.

b) Podobným postupem, jako v příkladu 6(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-(3-imidazol-1-ylprop-1-yl)amino)propionové, /srovnávací příklad 2(b)/, pro nahrazení 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové se potom připraví kyselina 3-[(3-imidazol-1-ylprop-1-yl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]/amino]propionová, (sloučenina BK), jako bílá pěna. Hmotnostní spektrum: 551 [MH]⁺.

c) Podobným postupem, jako v příkladu 6(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-prop-1-ylamino/propionové /referenční příklad 2(c)/, pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)-propionové, se připraví kyselina 3-[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/amino]propionová, (sloučenina D), jako bílá pěna. (Elementární analýza: C, 58,9 %, H, 6,2 %, N 11,5 %. Vypočteno pro $C_{29}H_{37}N_5O_7 \cdot H_2O$: C, 59,5 %, H, 6,7 %, N, 11,95 %). Hmotnostní spektrum: 586 [MH]⁺.

d) Podobným způsobem jako v příkladu 6(a), ale za použití diethylesteru kyseliny 3-(3-karboxyprop-1-ylamino)-propionové, /srovnávací příklad 2(d)/, pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové, se připraví kyselina 3-[[[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-

ureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]-(3-karboxyprop-1-yl)-amino]propionová, (sloučenina LA), jako bílá, pevná látka, teplota tání 179 až 181 °C. (Elementární analýza: C, 59,0 %, H, 6,1 %, N, 10,55 %. Vypočteno pro C₂₆H₃₂N₄O₈: C, 59,1 %, H, 6,1 %, N, 10,6 %). Hmotnostní spektrum: 529 [MH]⁺.

e) Podobným způsobem, jako v příkladu 6(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-/2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-ethylaminopropionové /srovnávací příklad 2(c)/, pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové, se připraví kyselina 3-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]-/2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-ethyl/amino]propionová, (sloučenina LB), jako bílá pěna. (Elementární analýza: C, 58,2 %, H, 6,5 %, N, 12,0 %. Vypočteno pro C₂₈H₃₅N₅O₇.H₂O: C, 58,8 %, H, 6,5 %, N, 12,25 %). Hmotnostní spektrum: 553 [MH]⁺.

f) Podobným způsobem, jako v příkladu 6(a), ale za použití diethylesteru kyseliny 3-(2-karboxyethylamino)-propionové, /srovnávací příklad 2(f)/ pro nahrazení 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové, se připraví kyselina 3-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]-acetyl]-(2-karboxyethyl)amino]propionová, (sloučenina LC), jako bílá, pevná látka, teplota tání 117 až 121 °C. (Elementární analýza: C, 56,5 %, H, 5,85 %, N, 10,6 %. Vypočteno pro C₂₅H₃₀N₄O₈.H₂O: C, 56,4 %, H, 6,1 %, N, 10,5 %). Hmotnostní spektrum: 533 [MH]⁺.

g) Podobně jako v příkladu 6(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-(2,3-dimethoxybenzylamino)propionové, /srovnávací příklad 2(g)/, pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové, se připraví kyselina 3-[(2,3-dimethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-

fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionová (sloučenina AO), jako bílá, pevná látka, teplota tání 134 až 136 °C. (Elementární analýza: C, 63,0 %, H, 6,6 %, N, 9,6 %. Vypočteno pro C₃₁H₃₆N₄O₈: C, 62,8 %, H, 6,1 %, N, 9,45 %). Hmotnostní spektrum: 593 [MH]⁺.

h) Podobně jako v příkladu 6(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-(3-fenylprop-1-ylamino)propionové, /srovnávací příklad 2(h)/ pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové se připraví kyselina 3-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]-acetyl]-(3-fenylprop-1-yl)amino]propionová (sloučenina AC), jako bílá, pevná látka, teplota tání 149 až 150 °C. (Elementární analýza: C, 65,65 %, H, 6,1 %, N, 9,7 %. Vypočteno pro C₃₁H₃₆N₄O₈: C, 66,4 %, H, 6,5 %, N, 10,0 %). Hmotnostní spektrum: 561 [MH]⁺.

i) Podobně jako v příkladu 6(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-(fenylamino)propionové (připravené podle postupu, který popisuje Kano, Shinzo, Ebata, Tsutomu, Shibuya, Shiroshi, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1(10), 2105 až 2111 (1980)), pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové, se připraví kyselina 3-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]-acetyl]fenylamino]propionová (sloučenina LD), jako pevná, běžová látka. Hmotnostní spektrum: 519 [MH]⁺.

k) Podobně jako v příkladu 6(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-(3-ethoxy-4-methoxybenzylamino)-propionové /srovnávací příklad 7(a)/ pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové, se připraví kyselina 3-[(3-ethoxy-4-methoxybenzyl)-

-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]-amino]propionová, (sloučenina LE), jako bílá, pevná látka, teplota tání 187 až 189 °C. (Elementární analýza: C, 63,1 %, H, 6,5 %, N, 9,2 %. Vypočteno pro C₃₂H₃₈N₄O₈: C, 63,35 %, H, 6,3 %, N, 9,2 %). Hmotnostní spektrum: 607 [MH]⁺.

l) Podobně jako v příkladu 6(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-(3,4-diethoxybenzylamino)propionové /srovnávací příklad 7(b)/, pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové, se připraví kyselina 3-[(3,4-diethoxybenzyl)-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionová (sloučenina LF), jako bílá, pevná látka, teplota tání 197 až 198 °C. (Elementární analýza: C, 63,95 %, H, 6,4 %, N, 8,9 %. Vypočteno pro C₃₃H₄₀N₄O₈: C, 63,9 %, H, 6,5 %, N, 9,0 %). Hmotnostní spektrum: 621 [MH]⁺.

m) Podobně jako v příkladu 6(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-(4-benzyloxy-3-methoxybenzylamino)propionové /srovnávací příklad 7(c)/, pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové, se připraví kyselina 3-[(4-benzyloxy-3-methoxybenzyl)-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionová (sloučenina LG), jako bílá, pevná látka, teplota tání 160 až 162 °C. (Elementární analýza: C, 65,7 %, H, 5,9 %, N, 8,35 %. Vypočteno pro C₃₇H₄₀N₄O₈·0,26H₂O: C, 66,0 %, H, 6,1 %, N, 8,3 %). Hmotnostní spektrum: 669 [MH]⁺.

n) Podobně jako v příkladu 6(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-/(1,4-benzodioxan-6-yl)methylamino/-propionové /srovnávací příklad 7(d)/, pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové,

se připraví kyselina 3-[(1,4-benzodioxan-6-yl)-methyl-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-amino]acetyl]amino]propionová (sloučenina LH), jako bílá, pevná látka, teplota tání 175 až 178 °C (rozkládá se). (Elementární analýza: C, 62,0 %, H, 6,1 %, N, 9,5 %. Vypočteno pro C₃₁H₃₄N₄O₆.0,55H₂O: C, 62,0 %, H, 5,9 %, N, 9,3 %). Hmotnostní spektrum: 591 [MH]⁺.

Příklad 7

Sloučenina LI

Krok 1. Podobně jako v kroku 1 příkladu 6(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-(3-terc.-butoxykarbonylaminoprop-1-ylamino)propionové /srovnávací příklad 2(i)/, pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylaminopropionové, se připraví ethylester kyseliny 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]--(3-terc.-butoxykarbonylaminoprop-1-yl)amino]propionové.

Krok 2. Roztok této sloučeniny (0,75 g) v dichlormethanu (10 ml) se zpracuje s kyselinou trifluoroctovou (1,75 ml) a míchá se 2,5 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a vznikne sůl ethylesteru kyseliny 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]--(3-aminoprop-1-yl)amino]propionové s kyselinou trifluoroctovou (1,0 g), která se zpracuje s dichlormethanem (10 ml). Výsledný roztok se ochladí na 0 °C a zpracuje s triethylaminem (1,8 ml) a potom s methansulfonylchloridem (0,1 ml). Reakční směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti a poté zředí dichlormethanem (10 ml), promyje kyselinou chlorovodíkovou (10 ml, 1M), potom vodou (10 ml), nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (10 ml) a poté

solným roztokem. Organická vrstva se suší síranem hořečnatým a odpaří se. Odparek se podrobí mřítkové chromatografii na oxidu křemičitém s eluováním směsí ethylacetátu a methanolu (9:1, objem/objem) a dostane se bílá pěna (0,63 g).

Hydrolyzou této látky podle postupu popsaného v kroku 2 příkladu 3 (a) vznikne kyselina 3-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]/(3-methansulfonylaminoprop-1-yl)amino]propionová (sloučenina LI), jako bezbarvá pěna (0,43 g). Hmotnostní spektrum: 578 [MH]⁺.

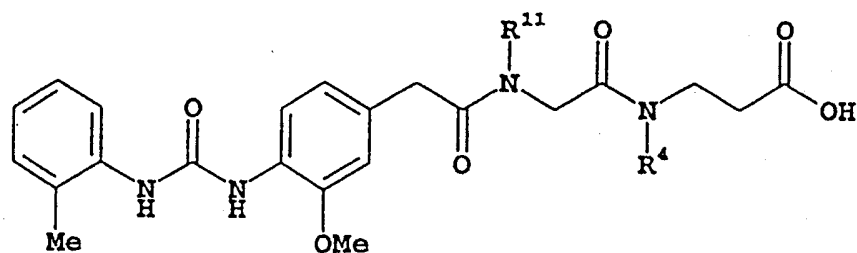
Příklad 8

Sloučeniny LJ až MD

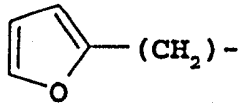
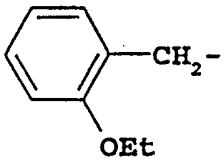
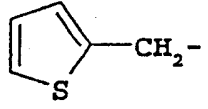
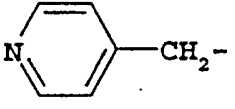
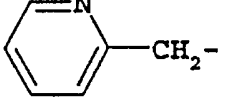
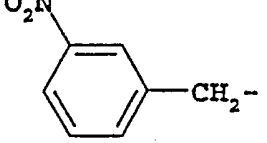
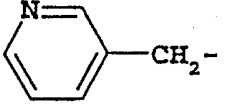
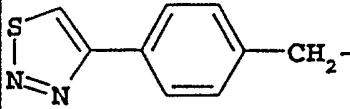
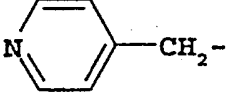
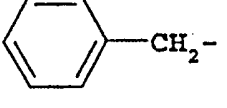
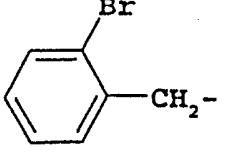
Podobným způsobem jako v příkladu 3, ale za použití příslušně substituovaných aminů v kroku 2 a kyseliny [[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]octové (srovnávací příklad 1) nebo kyseliny [[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-amino]octové (srovnávací příklad 3) v kroku 3 se připraví sloučeniny LJ až MD, znázorněné v tabulce 16.

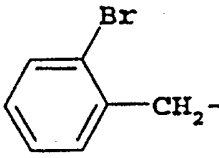
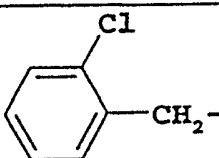
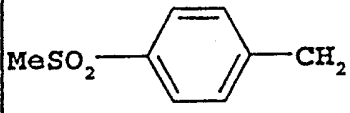
24.05.01

Tabulka 16



Číslo sloučeniny	R ¹¹	R ⁴	Molekulový vzorec	MH ⁺	MH ⁻
Sloučenina LJ	H		C ₂₉ H ₃₁ N ₅ O ₈	578	576
Sloučenina LK	CH ₃		C ₂₈ H ₃₂ N ₄ O ₆ S		
Sloučenina LL	CH ₃		C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₇	577	575
Sloučenina LM	CH ₃		C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₆	561	559
Sloučenina LN	CH ₃		C ₃₁ H ₃₄ N ₄ O ₈	591	589
Sloučenina LO	CH ₃		C ₃₂ H ₃₈ N ₄ O ₈	607	605
Sloučenina LP	H		C ₂₈ H ₃₁ N ₅ O ₆	534	532

Sloučenina LQ	CH ₃		C28H32N4O7	537	535
Sloučenina LR	CH ₃		C32H38N4O7	591	589
Sloučenina LS	H		C27H30N4O6S	539	537
Sloučenina LT	H		C28H31N5O6	534	532
Sloučenina LU	CH ₃		C29H32N5O6	548	546
Sloučenina LV	CH ₃		C30H33N5O8	592	
Sloučenina LW	CH ₃		C29H33N5O6	548	546
Sloučenina LX	CH ₃		C32H34N6O6S	631	629
Sloučenina LY	CH ₃		C29H33N5O6	548	546
Sloučenina LZ	CH ₃		C30H34N4O6	547	545
Sloučenina MA	CH ₃		C30H33BrN4O6		624

Sloučenina MB	H		C29H31BrN4O6	613	611
Sloučenina MC	CH ₃		C30H33ClN4O6	581	579
Sloučenina MD	CH ₃		C31H36N4O8S	625	623

Příklad 9

a) Sodná sůl kyseliny 3-/(dimethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]-acetyl]amino]propionové.

Roztok kyseliny 3-[(3,4-dimethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]-acetyl]amino]propionové /17 g, příklad 5(a)/ v ethanolu (170 ml) se zpracuje s roztokem hydroxidu sodného (23,3 ml, 1N). Směs se míchá 24 hodin při teplotě místnosti, zfiltruje přes tenkou vrstvu křemeliny a potom se odpaří. Odparek se trituruje horkým ethylacetátem (200 ml) a vysuší ve vakuu. Výsledná pěna se rozpustí ve vodě (200 ml) a za vymrazování se 40 hodin suší. Získá se sloučenina uvedená v nadpise, jako bílá, pevná látka (15,4 g), teplota tání 225 °C (rozkládá se).

(Elementární analýza: C, 57,8 %, H, 6,05 %, N, 8,2 %, Na, 3,5 %. Vypočteno pro $C_{32}H_{37}N_4O_8Na \cdot O_8 \cdot 2H_2O$: C, 57,8 %, H, 6,2 %, N, 8,4 %, Na, 3,5 %).

b) Podobně jako v příkladu 9(a), ale za použití kyseliny 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-/methylamino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/-amino/propionové /příklad 1(a)/, se připraví sodná sůl kyseliny 3-[[[[/3-methoxy 4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/-amino/propionové. Teplota tání 213 °C (rozkládá se).
(Elementární analýza: C, 57,55 %, H, 6,4 %, N, 10,85 %, Na, 3,5 %. Vypočteno pro $C_{30}H_{38}N_5NaO_7 \cdot H_2O$: C 57,95 %, H, 6,5 %, N, 11,25 %, Na, 3,7 %).

c) Podobně jako v příkladu 9(a), ale za použití kyseliny 3-[(3,4-dimethoxybenzyl)-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionové, /příklad 6(a)/, se připraví sodná sůl kyseliny 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/amino]propionové, teplota tání větší než 250 °C (rozkládá se).

Srovnávací příklad 1

Kyselina [[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]octová

Roztok kyseliny /3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-octové (2,50 g, srovnávací příklad 5) a hydrochlorid ethylesteru sarkosinu (1,23 g) v dimethylformamidu (75 ml) se zpracuje s /O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-

uroniumhexafluorofosfátem/ (3,03 g) a diisopropylethyl-aminem (4,30 ml). Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti, potom se smísí s vodou (200 ml) a poté se zfiltruje. Bílá, pevná látka se suspenduje v tetrahydrofuranu (100 ml) a směs se zpracuje s hydrátem hydroxidu lithného (0,45 g) ve vodě (20 ml). Směs se 45 minut míchá a potom se odpaří, aby se odstranil tetrahydrofuran. Zbývající vodná fáze se promyje ethylacetátem, poté okyselí přidávkem kyseliny chlorovodíkové (1M) a potom třikrát extrahuje ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí solným roztokem, potom vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se sloučenina uvedená v nadpise (2,24 g), jako bílá, pevná látka, teplota tání 125 až 130 °C (rozkládá se). HPLC: retenční čas $R_t = 10,83$ minut (gradient eluce použitím směsi acetonitrilu a vody 1:4 až 4:1. objem/objem). Hmotnostní spektrum (-ve)[M-1]⁻ 384.

Srovnávací příklad 2

a) Ethylester kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)-propionové

Směs 3,4-dimethoxybenzylaminu (100 g) a ethylakrylátu (65 ml) v ethanolu (2 litry) a cyklohexanu (1 litr) se míchají 20 hodin při teplotě místnosti a potom se odpaří. Dostane se sloučenina uvedená v nadpise ve formě bezbarvého oleje (154 g). Hmotnostní spektrum: 268 [MH]⁺.

b) Podobným způsobem, jako ve srovnávacím příkladu 2(a), ale za použití 1-(3-aminoprop-1-yl)imidazolu, se připraví ethylester kyseliny 3-(3-imidazol-1-ylprop-1-ylamino)-propionové. Hmotnostní spektrum: 226 [MH]⁺.

c) Podobným způsobem, jako ve srovnávacím příkladu 2(a), ale za použití 1-(3-aminoprop-1-yl)-2-pyrrolidinonu, se připraví ethylester kyseliny 3-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-ylamino/propionové. Hmotnostní spektrum: 243 [MH]⁺.

d) Podobným způsobem, jako ve srovnávacím příkladu 2(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 4-aminomáselné, se připraví diethylester kyseliny 3-(3-karboxyprop-1-ylamino)-propionové.

e) Podobným způsobem, jako ve srovnávacím příkladu 2(a), ale za použití 1-(2-aminoethyl)-2-pyrrolidinonu, se připraví ethylester kyseliny 3-/2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-ethylamino/propionové.

f) Podobným způsobem, jako ve srovnávacím příkladu 2(a), ale za použití ethylesteru β-alaninu, se připraví diethylester kyseliny 3-(2-karboxyethylamino)propionové.

g) Podobným způsobem, jako ve srovnávacím příkladu 2(a), ale za použití 2,3-dimethoxybenzylaminu, se připraví ethylester kyseliny 3-(2,3-dimethoxybenzylamino)propionové.

h) Podobným způsobem, jako ve srovnávacím příkladu 2(a), ale za použití 3-fenylprop-1-ylaminu, se připraví ethylester kyseliny 3-(3-fenylprop-1-ylamino)propionové.

i) Podobným způsobem, jako ve srovnávacím příkladu 2(a), ale za použití 3-(terc.-butoxykarbonylamino)prop-1-ylaminu (přípraven podle postupu, který popisuje Muller, Dan, Zeltser, Irena, Bitan, Gal, Gilon, Chaim, J. Org. Chem. 62, 411 až 416 (1997)), se připraví ethylester kyseliny 3-(3-terc.-butoxykarbonylamino-prop-1-ylamino)propionové.

Srovnávací příklad 3

Kyselina [[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-amino]octová

Míchaný roztok kyseliny /3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)-fenyl/octové (7,53 g, srovnávací příklad 5) ve směsi s dimethylformamidem (15 ml) a dichlormethanem (150 ml), se zpracuje s 1-(3-dimethylaminoprop-1-yl)-3-ethylkarbodiimidem (4,98 g), poté s 1-hydroxybenzotriazolem (3,57 g), poté s hydrochloridem methylesteru glycinu (3,01 g) a potom s diisopropylethylaminem (4,10 ml). Reakční směs se míchá 20 hodin při teplotě místnosti a poté se zředí vodou (100 ml). Organická fáze se promyje nasyceným roztokem hydrogen-uhličitanu sodného (100 ml), poté kyselinou chlorovodíkovou (1M), solným roztokem a potom se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Odparek se trituruje petroletherem a výsledná, krémově zbarvená pevná látka (6,25 g), se rozpustí v tetrahydrofuranu (200 ml). Roztok se zpracuje s vodou (50 ml) a potom s hydrátem hydroxidu lithného (0,75 g). Směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti a tetrahydrofuran se potom odpaří ve vakuu. Vodná fáze se okyselí přidávkem kyseliny chlorovodíkové (12M). Výsledná pevná látka se promyje diethyletherem a poté se vysuší. Dostane se sloučenina uvedená v nadpise (5,76 g), teplota tání 130 až 134 °C (rozkládá se). Hmotnostní spektrum: 370 [M-1]⁻. HPLC: retenční čas R_t: 10,16 minut (gradient eluce použitím směsi acetonitrilu a vody 4:1 až 1:4, objem/objem).

Srovnávací příklad 4

a) Ethylester kyseliny 3-[(3,4-dimethoxybenzyl)-[[/3-

-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]-
acetyl]amino]propionové

Roztok kyseliny [[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/-
acetyl]-N-methylamino]octové (18,4 g, srovnávací příklad 1)
a ethylester kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)pro-
pionové /13,4 g, srovnávací příklad 2(a)/ v dimethylformamidu
(400 ml) se zpracuje s (O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
-tetramethyluroniumhexafluorofosfátem) (19,1 g) a diiso-
propylethylaminem (10,5 ml). Reakční směs se míchá 20 hodin
při teplotě místnosti a potom se odpaří do sucha. Odparek se
zpracuje s vodou (800 ml), poté s kyselinou chlorovodíkovou
(175 ml, 1M) a směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem (500
ml). Spojené organické extrakty se promyjí kyselinou
chlorovodíkovou (500 ml, 1M), poté vodou (400 ml), nasyceným
vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (500 ml) a potom
se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytkový olej se
podrobí mžitkové chromatografii na oxidu křemičitém a eluuje
směsí dichlormethanu a methanolu (49:1, objem/objem). Dostane
se sloučenina uvedená v nadpisu, jako světle, žlutohnědě
zbarvená pěna (26,4 g), teplota tání 97 až 105 °C.
(Elementární analýza: C, 63,4 %, H, 6,7 %, N, 8,7 %.
Vypočteno pro C₃₄H₄₂N₄O₈.0,5H₂O: C, 63,3 %, H, 6,8 %, N,
8,8 %).

b) Podobným způsobem, jako ve srovnávacím příkladu 4(a),
ale za použití diethylesteru kyseliny 3-(3-karboxyprop-1-yl-
-amino)propionové /srovnávací příklad 2(d)/ pro nahrazení
ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)propionové,
se připraví ethylester kyseliny 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-
-(3-karboxyprop-1-yl)amino]propionové.

c) Podobným způsobem, jako ve srovnávacím příkladu 4(a), ale za použití ethylesteru kyseliny 3-/2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethylamino/propionové /srovnávací příklad 2(e)/, pro nahrazení ethylesteru kyseliny 3-(3,4-dimethoxybenzylamino)-propionové, se připraví ethylester kyseliny 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl/amino]propionové.

Srovnávací příklad 5

Kyselina /3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/octová

Suspenze methylesteru kyseliny /3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/octové (19,43 g, srovnávací příklad 6) v methanolu (195 ml) se zpracuje s roztokem hydroxidu sodného (65 ml, 1N) a směs se zahřívá 1 hodinu při teplotě varu pod zpětným chladičem za vzniku čirého roztoku. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a potom se zfiltruje. Filtrát se zředí vodou na 390 ml, zahřívá se přes 1 hodinu při 50 °C a okyselí na pH 1 přidávkem kyseliny chlorovodíkové (80 ml, 1N). Výsledná suspenze se dalších 30 minut zahřívá při 50 °C, potom se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Pevná látka se dvakrát promyje vodou (200 ml) a potom se usuší. Dostane se sloučenina uvedená v nadpisu (15,72 g), jako bílá, pevná látka, teplota tání 179 až 181 °C (rozkládá se).

Srovnávací příklad 6

Methylester kyseliny /3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/octové

Suspenze terc.-butoxidu draselného (1,44 kg) v dimethylformamidu (6,6 litru) se ochladí na -5 °C až -10 °C

a přes 4 hodiny se zpracovává se směsí 2-nitroanisolu (690 g) a methylchloracetátu (915 g), přičemž se teplota udržuje pod -5°C . Reakční směs se poté zpracuje s kyselinou octovou (770 ml, poté s vodou (6,6 litrů) a potom se třikrát extrahuje s terc.-butylmethyletherem (5,5 litrů). Spojené extrakty se promyjí vodou (5,5 litrů), potom nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5,5 litrů), potom nasyceným roztokem chloridu sodného (5,5 litrů) a potom se vysuší síranem hořečnatým za vzniku roztoku methyl[α -chlor-3-methoxy-4-nitrofenylacetátu]. Tento roztok se za sníženého tlaku odpaří na poloviční objem a potom zpracuje s tetrahydrofuranem (2 litry), potom s triethylaminem (751 ml) a poté s 10% palladiem na aktivním uhlí (58,4 g) a směs se hydrogenuje při tlaku vodíku 344,5 kPa při 50°C po dobu 8 hodin. Směs se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Filtrát se suší síranem sodným za vzniku roztoku methyl[4-amino-3-methoxyfenylacetátu], který se zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem a zpracovává přes 30 minut s o-tolylisokyanátem (598,5 g). Směs se zahřívá další tři hodiny na teplotu varu pod zpětným chladičem a během této doby dochází k usazování pevné látky, načež se směs ochladí na teplotu místnosti. Pevná látka se sebere, dvakrát promyje terc.-butylmethyletherem (4 litry) a poté suší ve vakuové sušárně při teplotě 60°C . Získá se sloučenina uvedená v nadpise (764,8 g), jako bílá, pevná látka, teplota tání 167 až 168°C .

Srovnávací příklad 7

a) Ethylester kyseliny 3-(3-ethoxy-4-methoxybenzyl-amino)propionové

Směs hydrochloridu ethylesteru β -alaninu (1,6 g),

3-ethoxy-4-methoxybenzaldehydu (1,8 g), kyanoborhydridu sodného (0,42 g) a práškovitých 3Å molekulárních sít (2,5 g) v ethanolu (25 ml) se míchá 24 hodin při teplotě místnosti. Přidá se další alikvotní část kyanoborhydridu sodného (0,42 g) a směs se míchá dalších 24 hodin. Reakční směs se zfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se zpracuje s ethylacetátem (100 ml) a roztok se promyje 10% vodným roztokem uhličitanu draselného (50 ml), poté dvakrát vodou (25 ml) a poté roztokem chloridu sodného (25 ml). Potom se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytkový olej se podrobí mžítkové chromatografii na oxidu křemičitém a eluuje směsí dichlormethanu a methanolu (95:5, objem/objem). Dostane se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvého oleje (1,1g).

b) Podobným postupem, jako ve srovnávacím příkladu 7(a), ale za použití 3,4-diethoxybenzaldehydu, se připraví ethylester kyseliny 3-(3,4-diethoxybenzylamino)propionové.

c) Podobným způsobem, jako ve srovnávacím příkladu 7(a), ale za použití 4-benzyloxy-3-methoxybenzaldehydu, se připraví ethylester kyseliny 3-(4-benzyloxy-3-methoxybenzylamino)-propionové.

d) Podobným postupem jako ve srovnávacím příkladu 7(a), ale za použití 1,4-benzodioxan-6-karboxaldehydu se připraví ethylester kyseliny 3-/(1,4-benzodioxan-6-yl)methylamino/-propionové.

Zkušební postupy in vitro a in vivo

1. Inhibiční účinky sloučenin na VLA4, které závisí na adhezi buněk k fibronektinu a VCAM

1.1 Metabolické označování buněk RAMOS

Buňky RAMOS (pre-B buněčné linie z ECACC, Porton Down, UK) se pěstují v kultivačním prostředí RPMI (Gibco, UK), a doplní 5% fetálním telecím sérem (FCS, Gibco, UK). Před zkouškou se buňky suspendují po dobu 18 hodin při teplotě 37 °C při koncentraci $0,5 \times 10^6$ buněk/ml RPMI a označí se 14800 kBq/100 ml [³H]-methioninem (Amersham, UK).

1.2 Příprava jamkovací destičky s 96 jamkami pro testy adheze.

Plotny Cytostar (Amersham, UK) byly povlečeny 50 µl/jamku buď 3 µg/ml lidským rozpustným VCAM-1 (R a D Systems, Ltd, UK) nebo 28,8 µg/ml lidskou tkání Fibronectin (Sigma, UK). Pro kontrolní nespecifické vazby jamek se přidá 50 µl fosforečnanem pufovaného fyziologického roztoku. Plotny se poté ponechají v inkubátoru při teplotě 25 °C přes noc vysušit. Další den se plotny blokují pufrům Puck (Gibco, UK) v množství 200 µl/jamku a doplní 1% BSA (Sigma UK). Plotny se ponechají 2 hodiny v temnotě při teplotě místnosti. Blokující pufr se potom odstraní a plotny se obrácejí a jemným položením na papír vysuší. Přidá se 50 µg/jamku 3,6% dimethylsulfonátu v pufru Puck doplněném 5mM chloridem manganičitým (pro aktivaci integrinového receptoru Sigma UK) a 0,2% BSA (Sigma, UK) pro příslušnou kontrolu specifického a nespecifického vazebného testu na jamku. Ke zkušebním jamkám se přidá 50 µl/jamku testované sloučeniny ve vhodné koncentraci, zředěné 3,6% dimethylsulfoxidem v pufru Puck doplněno 5 mM chloridem

manganičitým a 0.2% BSA.

Metabolicky značené buňky se suspendují v koncentraci 4×10^6 buněk/ml v pufru Puck, který se doplní chloridem manganičitým a BSA, jak je popsáno výše. Ke všem jamkám v plotně se přidá 50 μ l/jamku buněk v 1,8% dimethyl-sulfoxidu v pufru Puck a doplňující látky.

Stejný postup se provádí pro plotny povlečené buď VCAM-1 nebo fibronectinem a stanoví se údaje pro inhibici vazby buněk oběma substráty.

1.3 Provedení testu a analýza dat

Plotny obsahující kontrolované buňky nebo sloučeniny se inkubují 1 hodinu v temnotě při teplotě místnosti.

Plotny se poté čítají na scintilačním čítači Wallac Microbeta (Wallac, UK) a zachycená data se zpracují pomocí Microsoft Excel (Microsoft, US). Data se vyjádří jako IC₅₀, to jest při koncentraci inhibitoru, při které dochází k 50 % kontrolního vázání. Procento vazeb se stanoví pomocí rovnice

$$\left[\frac{(C_{TB} - C_{NS}) - (C_I - C_{NS})}{(C_{TB} - C_{NS})} \right] \times 100 = \% \text{ vázání}$$

kde C_{TB} je počet impulsů, které přísluší fibronectinem (nebo VCAM-1) povlečeným jamkám bez přítomnosti inhibitoru, C_{NS} jsou počty impulsů v jamkách bez substrátu a C_I jsou počty impulsů přítomné v jamkách obsahujících inhibitor pro adhezi buňky.

Údaj pro sloučeninu podle předloženého vynálezu se

vyjádří pro inhibici adheze buňky IC₅₀ k fibronektinu i k VCAM-1.

Údaje pro sloučeninu podle předloženého vynálezu se vyjádří, jako IC₅₀ pro inhibici adheze buněk pro fibronektin a VCAM-1. Zvláštní sloučeniny podle předloženého vynálezu inhibují adhezi buněk k fibronektinu a VCAM-1 s IC₅₀ v rozsahu od 100 μmol do 0,01 nanomol. Upřednostňované sloučeniny podle předloženého vynálezu inhibují adhezi buněk k fibronektinu a VCAM-1 s IC₅₀ v rozsahu 1,0 μmol do 0,01 nanomol. Obzvláště upřednostňované sloučeniny podle předloženého vynálezu inhibují adhezi buněk k fibronektinu a VCAM s IC₅₀ v rozsahu 100 nanomol do 0,01 nanomol.

2. Inhibice antigenem vyvolaného zánětu dýchacích cest u myši a krys

2.1 Senzitivita zvířat

Krysy (Brown Norway, Harland Olac, UK) byly senzitivovány ve dnech 0, 12 a 21 ovalbuminem (100 μg, interperitoneálně (i.p.) Sigma, UK) podávaným s hydroxidem hlinitým jako adjuvansem (100 mg, i.p., Sigma, UK) ve fyziologickém roztoku (1 ml, i.p.)

Kromě toho myši (C57) byly senzitivovány ve dnech 0 a 12 ovalbuminem (10 μg, i.p.) podávaným s hydroxidem hlinitým jako adjuvansem (20 mg, i.p.) ve fyziologickém roztoku (0,2 ml, i.p.).

2.2 Imunologický test antigenu

Krysy byly podrobeny imunologickému testu kterýkoli den

mezi 28 až 38 dnem, zatímco myši byly podrobeny imunologickému testu v kterémkoli dni mezi 20 až 30 dnem.

Zvířata byla podrobena imunologickému testu vystavením po dobu 30 minut (u krysy) nebo 1 hodiny (u myši) aerosolu ovalbuminu (10 g/litr), který byl vytvořen ultrazvukovým rozprašovačem (de Vilbiss Ultraneb, US) a přemístěna do expoziční komory.

2.3 Protokoly ošetřování

Se zvířaty se pracuje, podle požadavku, buď před nebo po imunologickém testu antigenu. Sloučeniny rozpustné ve vodě podle předloženého vynálezu mohou být připraveny buď ve vodě (pro orální, p.o. dávkování) nebo ve fyziologickém roztoku (pro intratracheální, i.t. podávání). Nerozpustné sloučeniny se připraví jako suspenze rozemletím a sonifikací pevné látky v 0,5 % roztoku methylcelulózy /0,2% polysorbátu 80 ve vodě (pro p.o. dávkování, oba merck UK Ltd., UK) nebo ve fyziologickém roztoku (pro i.t. dávkování). Objemy dávek jsou: pro krysy 1 ml/kg p.o. nebo 0,5 mg/kg i.t. pro myši 10 ml/kg, p.o. nebo 1 ml/kg, i.t.

2.4 Určení zánětu dýchacích cest

Akumulace buněk v plicích se stanoví 24 hodin po imunologickém testu (u krysy) nebo 48 až 72 hodin po imunologickém testu (u myši). Zvířata se usmrtí pentobarbitonem sodným (200 mg/kg, i.p., Pasteur Merieux, Francie) a kanyla se okamžitě zavede do průdušnice. Buňky z buněčné dutiny dýchacích cest se získají zpět pomocí bronchoalveolárního promývání (BAL) a z plicní tkáně pomocí enzymatické (Collagenase, Sigma, UK) disagregace, jak je

ukázáno dále.

BAL se provádí promýváním dýchacích cest pomocí 2 alikvotních částí media (každá 10 ml/kg) RPMI 1640 (Gibco, UK) obsahujících 10% fetální telecí sérum (FCS, Serotec Ltd., UK). Znovu získané části BAL se spojí dohromady a provede se čítání způsobem, který je popsán dále.

Okamžitě po BAL se plicní vaskulatura promyje RPMI 1640/FCS za účelem odstranění všech krevních buněk. Plicní laloky se odstraní a rozřežou na 0,5 mm kousky. Vzorky (krysy: 400 mg, myši: 150 mg) homogenní plicní tkáně se inkubují v RPMI 1640/FCS s kolagenazou (20 jedn./ml po dobu 2 hodin, poté 60 jedn./ml po dobu 1 hodiny při 37 °C), za účelem disagregace buněk z tkáně. Znovu získané buňky se promyjí RPMI 1640/FCS.

Čítání celkového počtu leukocytů znovu získaných z buněčné dutiny dýchacích cest a z plicní tkáně se provádí automatickým čítačem buněk (Cobas Argos, US). Diferenciální čítání eosinofilů, neurofilů a mononukleárních buněk se provádí světelnou mikroskopií cytocentrifugálních preparátů obarvených barvivem Wright-Giemza (Sigma, UK). Buňky T se čítají pomocí průtočné cytometrie (EPICS XL, Coulter Electronics, US), za použití fluoforem označených protilátek proti CD2 (pro stanovení množství všech T buněk se používá marker T-buněk pan-T), CD4, CD8 a CD25 (marker aktivovaných T-buněk). Všechny protilátky dodává Serotec Ltc., UK.

2.5 Analýza dat

Buněčná data se vyjádří jako střední počet buněk ve zpracovaném vehikulu, který byl nebo nebyl podroben

imunologickému testu a ve zpracovaných skupinách sloučenin, včetně standardní chyby střední hodnoty. Statistická analýza rozdílu mezi ošetřenými skupinami se vyhodnotí použitím jednocestné variační analýzy pomocí Mann-Whitneyova testu. Když je p menší než 0,05, není rozdíl statisticky významný. Inhibitory podle předloženého vynálezu způsobily statisticky významné snížení počtu eosinofilních a lymfocitních buněk v BAL a v tkáni dýchacích cest. Inhibitory podle předloženého vynálezu způsobily statisticky významné snížení počtu eosinofilních a lymfocytických buněk v BAL a v tkáni dýchacích cest při dávkách v rozmezí od 100 mg/kg do 0,01 mg/kg.

3. Inhibice antigenem vyvolané citlivosti dýchacích cest u alergických ovcí

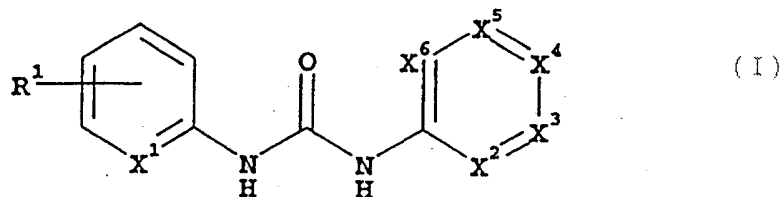
Pokus se provede v podstatě tak, jak jej popisuje W.M.Abraham a kol., J. Clin. Invest., 93, 776 až 787 (1994). V pokusu se použije alergická ovce, u které se předem prokázalo, že vykazuje rané a pozdní fázové odezvy inhalace na antigen *Ascaris suum*. Inhibitory podle předloženého vynálezu se podávají ovcím ve formě aerosolu a způsobují statisticky významné snížení *Ascaris suum* vyvolané odezvou v dýchacích cestách při dávce 1 mg/kg.

JUDr. Petr Kalenský
advokát

120 01 Praha 2, Hlávková 2
Česká republika

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. sloučenina obecného vzorce (I):



kde:

R^1 je vodík, halogen, nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxy skupina,

X^1 , X^2 a X^6 představují, nezávisle, N nebo CR^2 a

jeden z X^3 , X^4 a X^5 představují CR^3 a ostatní, nezávisle, představují N a CR^2 ,

/kde R^2 je vodík, halogen, nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxy skupina a R^3 představuje skupinu

$-L^1-(CH_2)_n-C(=O)-N(R^4)-CH_2-CH_2-Y$, ve které:

R^4 je arylová skupina nebo heteroarylová skupina nebo R^4 je alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, každá případně substituovaná jednou nebo dvěma skupinami vybranými z halogenu, oxoskupiny, skupina R^5 , skupiny

$-C(=O)-R^7$, skupiny $-NH-C(=O)-R^7$ nebo ze skupiny $-C(=O)NY^1Y^2$,

nebo R^4 je cykloalkenylová skupina, cykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylová skupina, každá, případně,

substituovaná jednou nebo více skupinami vybranými

z oxoskupiny, R^6 nebo ze skupiny $-L^2-R^6$ /kde R^5 je kyselá

funkční skupina (nebo odpovídající chráněný derivát), arylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina,

heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, skupina

$-ZR^7$ nebo skupina $-NY^1Y^2$, R^6 je kyselá funkční skupina (nebo odpovídající chráněný derivát), arylová skupina,

heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, skupina $-ZH$, skupina $-Z^1R^7$ nebo skupina $-NY^1Y^2$, R^7 je alkylová skupina, arylová skupina, aralkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina, L^2 je alkylenová skupina, Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě vodík, acylová skupina, alkylová skupina /případně substituovaná hydroxyskupinou, heterocykloalkylovou skupinou nebo jednou nebo více karboxyskupinami nebo skupinami $-C(=O)-NHR^8$, (kde R^8 je vodík nebo nižší alkylová skupina)/, alkylsulfonylová skupina, arylová skupina, arylalkyloxykarbonylová skupina, arylsulfonylová skupina, aralkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, nebo heterocykloalkylalkylová skupina nebo může skupina NY^1Y^2 vytvářet 5- až 7- členný cyklický amin, který (i) může být případně substituován jedním nebo více substituenty vybranými z karboxamidoskupiny, karboxyskupiny, hydroxyskupiny, oxoskupiny, hydroxyalkylové skupiny, $HO-CH_2CH_2-(OCH_2CH_2)_m-$ (kde m je nula nebo celé číslo jedna nebo dva) nebo alkylová skupina případně substituovaná karboxyskupinou nebo karboxamidoskupinou (ii) může rovněž obsahovat další heteroatom vybraný z O, N, S nebo SO_2 a (iii) může být rovněž nakondenzován k dalšímu aromatickým, heteroaromatickým, heterocykloalkylovým nebo cykloalkylovým kruhům, k vytvoření bicyklického nebo tricyklického kruhového systému, Z je O nebo S a Z^1 je O nebo $S(O)_m$ /

L^1 představuje vazbu $-R^9-R^{10}-$, ve které R^9 je přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku, přímý nebo rozvětvený alkenylenový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku nebo přímý nebo rozvětvený alkinylenový řetězec se 2 až 6 atomy uhlíku a R^{10} je přímá vazba, cykloalkylenová skupina,

heterocykloalkylenová skupina, arylenová skupina, heteroaryldiyllová skupina, skupina $-C(=Z)-NR^{11}-$, skupina $-NR^{11}-C(=Z)-$, skupina $-NR^{11}-$, skupina $-C(=O)-$, skupina $-C(=NOR^{11})-$, skupina $-NR^{11}-C(=Z)-NR^{11}-$, skupina $-SO_2-NR^{11}-$, skupina $-NR^{11}-SO_2-$, skupina $-O-C(=O)-$, skupina $-C(=O)-O-$, $-NR^{11}-C(=O)-O-$ nebo skupina $-O-C(=O)-NR^{11}-$, (kde R^{11} je atom vodíku nebo R^4), ale s vyloučením sloučenin, ve kterých atom kyslíku, dusíku nebo síry jsou přímo připojeny na vícenásobnou vazbu uhlík uhlík,

Y je karboxyskupina (nebo kyselý bioisostér) nebo skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$ a

n je celé číslo od 1 do 6/

a jejich prekursorů léčiv a farmaceuticky přijatelné soli a solváty takových sloučenin a jejich prekursorů léčiv.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které R^1 představuje vodík.

3. Sloučeninu podle nároku 1 nebo nároku 2, ve které X^1 představuje CR^2 nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

4. Sloučeninu podle nároku 3, ve které R^2 je methyl.

5. Sloučeninu podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, ve které X^2 představuje CR^2 , kde R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupina s 1 až 4 atomy uhlíku.

6. Sloučenina podle nároku 5, ve které R^2 je methoxy skupina.

7. Sloučenina podle kteréhokoliv z předchozích nároků ve které X^3 představuje skupinu CH.

8. Sloučenina podle kteréhokoliv z předchozích nároků, ve které X^6 je skupina CH.

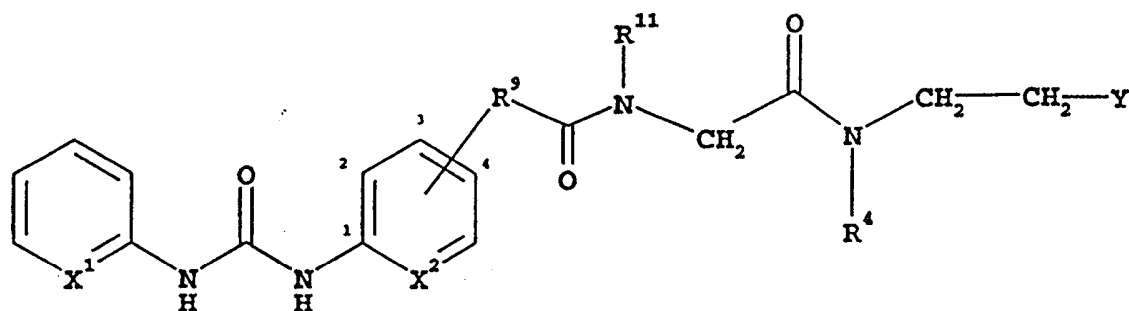
9. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, ve které jeden z X^4 a X^5 představuje CR^3 a jiný představuje skupinu CH.

10. Sloučenina podle nároku 9, ve které část L^1 uvnitř R^3 představuje vazbu $-R^9-R^{10}-$, ve které R^9 představuje přímý nebo rozvětvený alkylenový řetězec s 1 až 6 atomy uhlíku a R^{10} představuje skupinu $-C(=O)-NR^{11}-$, kde R^{11} je vybrán z jedné z následujících skupin:

- (i) vodík,
- (ii) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku,
- (iii) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná R^5 , kde R^5 je arylová skupina,
- (iv) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná R^5 , kde R^5 je heteroarylová skupina,
- (v) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná R^5 , kde R^5 je cykloalkylová skupina,
- (vi) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovaná R^5 , ve které R^5 je karboxyskupina (nebo kyselý bioisoster) nebo
- (vii) alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku substituovaná R^5 , kde R^5 je skupina $-NY^1Y^2$.

11. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, ve které podíl n v R^3 je 1.

12. Sloučenina obecného vzorce (Ia):



(Ia)

ve které R^4 , R^9 , R^{11} a Y jsou definovány tak, jako v nároku 1, X^1 a X^2 představují, každý nezávisle na sobě, CR^2 (ve které každá skupina R^2 je definována v kterémkoli z nároků 1, 3, 4, 5 nebo 6) a skupina $-R^9-CO-N(R^{11})-CH_2-CO-N(R^4)-CH_2-CH_2-Y$ je kondenzována ke kruhu v poloze 3 nebo 4 a jejich prekursorů léčiv a farmaceuticky přijatelné soli a solváty, (například hydráty), sloučenin obecného vzorce (Ia) a jejich prekursorů léčiv.

13. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, ve které R^9 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

14. Sloučenina podle nároku 13, ve které R^9 představuje methylenovou skupinu.

15. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, ve které R^{11} představuje vodík, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, přímou nebo

rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituované arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou nebo cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku nebo karboxyskupinou nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinou se 2 až 3 atomy uhlíku substituovanou skupinou $-NY^1Y^2$.

16. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku.

17. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou R^5 , kde R^5 je arylová skupina.

18. Sloučenina podle nároku 17, ve které R^4 představuje 3,4-dialkoxybenzylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části.

19. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou R^5 , kde R^5 je heteroarylová skupina.

20. Sloučenina podle nároku 19, ve které R^4 představuje skupinu 3-(imidazol-1-yl)alkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části.

21. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou R^5 , kde R^5 je cykloalkylová skupina s 3 až 8 atomy uhlíku.

22. Sloučenina podle nároku 21, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou cykloalkylovou skupinou s 5 až 6 atomy uhlíku.

23. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou R^5 , kde R^5 je alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku.

24. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou R^5 , kde R^5 je halogen.

25. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou R^5 , kde R^5 je kyselá funkční skupina.

26. Sloučenina podle nároku 25, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou karboxyskupinou.

27. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituovanou R^5 , kde R^5 je heterocykloalkylová skupina.

28. Sloučenina podle nároku 27, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou 1,3-benzodioxol-5-yl skupinou nebo 1,4-benzodioxan-6-yl skupinou.

29. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou skupinou $-NY^1Y^2$.
30. Sloučenina podle nároku 29, ve které R^4 představuje přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku substituovanou N-vázaným 5- až 7- členným cyklickým aminem.
31. Sloučenina podle nároku 30, ve které R^4 představuje 3-(2-oxopyrrolidin-1yl)alkylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku v alkylové části.
32. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, ve které R^4 představuje alkenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.
33. Sloučenina podle kteréhokoliv z předcházejících nároků ve, které Y představuje karboxyskupinu.
34. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 12 až 33, ve které skupina $-R^9-C(=O)-N(R^{11})-CH_2-C(=O)-NR^4-CH_2-CH_2-Y$ je kondenzována ke kruhu v poloze 4.
35. Sloučenina podle nároku 12, ve které R^4 představuje alkylovou skupinu s 1 až 10 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku substituované arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou, heterocykloalkylovou skupinou, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenem nebo skupinou $-NY^1Y^2$ nebo R^4 představuje alkenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, R^{11} představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku substituovanou arylovou skupinou,

heteroarylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou se 3 až 8 atomy uhlíku nebo karboxyskupinou, R^{11} představuje alkylovou skupinu se 2 až 3 atomy uhlíku substituovanou skupinou $-NY^1Y^2$, R^9 představuje alkylenovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, X^1 představuje skupinu CR^2 , ve které R^2 je alkylová skupina s 1 až 4 atomy uhlíku, X^2 představuje CR^2 , ve které R^2 je alkoxykupina s 1 až 4 atomy uhlíku, Y představuje karboxyskupinu a skupina $-R^9-C(=O)-N(R^{11})-CH_2-C(=O)-NR^4-CH_2-CH_2-Y$ je připojena na kruh v poloze 4 a jejich prekursorů léčiv a farmaceuticky přijatelné soli a solváty, (například hydráty) těchto sloučenin a jejich prekursorů léčiv.

36. Sloučeniny podle nároku 1 vybrané z následujících:

kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
-N-methylamino]acetyl]-/3-2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/-
amino]propionová, sloučenina A,

kyselina 3-[(3,4-dimethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-
ureido)fenyl/acetyl]-N-methylamino]acetyl]amino]-
propionová, sloučenina C,

kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
amino]acetyl]-/3-(2-oxopyrrolidin-1-yl)prop-1-yl/amino]-
propionová, sloučenina D,

kyselina 3-[(2,3-dimethoxybenzyl)-[[2-/3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina AO,

kyselina 3-[N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-[2-/3-methoxy-4-(3-o-
-tolylureido)fenyl/acetylamino]acetylamido]propionová,
sloučenina BD,

kyselina 3-[[[[/3-methoxy-4-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]-
-N-methylamino]acetyl]-/3-(3-karboxyprop-1-yl)amino]-
propionová, sloučenina KW,

kyselina 3-[(3-ethoxy-4-methoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-

-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionová,
sloučenina LE,

kyselina 3-[(3,4-diethoxybenzyl)-[[[3-methoxy-4-(3-o-tolyl-
ureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amino]propionová. sloučenina
LF,

a jejich prekursory léčiv a farmaceuticky přijatelné soli
a solváty těchto sloučenin a jejich prekursorů léčiv.

37. Kyselina 3-[3-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-2-[2-/3-methoxy-4-
-(3-o-tolylureido)fenyl/acetyl]amino]acetyl]amido]propionová,
sloučenina BD a její farmaceuticky přijatelné soli a solváty.

38. Sloučenina podle nároku 1, ve které n je 1,2 nebo 3.

39. Farmaceutická kompozice obsahující účinné množství
sloučeniny podle nároku 1 nebo odpovídající prekursor léčiv
nebo farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát takové
sloučeniny nebo její prekursor léčiv ve spojení
s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo excipientem.

40. Sloučenina podle nároku 1 nebo odpovídající prekursor
léčiv nebo farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát takové
sloučeniny nebo její prekursor léčiv pro použití v terapii.

41. Sloučenina podle nároku 1 nebo odpovídající prekursor
léčiv nebo farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát takové
sloučeniny nebo její prekursor léčiv pro použití při léčení
pacienta trpícího nebo podléhajícího stavům, které mohou být
zlepšeny podáváním inhibitoru $\alpha 4\beta 1$ zprostředkovaného adhezí
buněk.

42. Sloučenina podle nároku 39 pro použití při léčení
pacienta trpícího nebo podléhajícího stavům, které mohou být

zlepšeny podáváním inhibitoru $\alpha 4\beta 1$ zprostředkovaného adhezí buněk.

43. Sloučenina nebo kompozice podle nároku 1 nebo 39 pro použití při léčení zánětlivých nemocí.

44. Sloučenina nebo kompozice podle nároku 1 nebo 39 pro použití při léčení astmatu.

45. Použití sloučeniny podle nároku 1 nebo odpovídajícího prekursoru léčiv nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu takové sloučeniny nebo jejího prekursoru léčiva pro výrobu léku pro léčení pacienta trpícího nebo podléhajícího stavům, které mohou být zlepšeny podáváním inhibitoru $\alpha 4\beta 1$ zprostředkovaného adhezí buněk.

46. Použití sloučeniny podle nároku 1 nebo odpovídajícího prekursoru léčiv nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu takové sloučeniny nebo jejího prekursoru léčiva pro výrobu léku pro léčení astmatu.

47. Způsob pro léčení lidského nebo veterinárního pacienta trpícího nebo podléhajícího stavům, které mohou být zlepšeny podáváním inhibitoru $\alpha 4\beta 1$ zprostředkovaného adhezí buněk, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání danému pacientovi účinné množství sloučeniny podle nároku 1 nebo odpovídajícího prekursoru léčiv nebo farmaceuticky přijatelné soli nebo solvátu takové sloučeniny nebo jejího prekursoru léčiv.

48. Sloučenina, jak je zde v podstatě popsána výše s odkazem na příklady.

183
24.05.01

7V 2000-2392

49. Pryskyřice vybraná z pryskyřice 1, pryskyřice 2,
pryskyřice 3, pryskyřice 4, pryskyřice 5, pryskyřice 6,
pryskyřice 7 a pryskyřice 8.

JUDr. Petr Kalenský
advokát



Právní zástupce
JUDr. Petr Kalenský
advokát
120 00 Praha 2, Májeva 2
pryskyřice