

P0200343

! : : : : : A2

165/1230

Fenil-alaninol-származékok, eljárás az előállításukra  
ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk

~~F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124,  
Svájce~~

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

~~Bejelentés napja: 2000. 02. 12.  
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP00/01168  
A nemzetközi közzététel száma: WO 00/48988  
Elsőbbsége: 1999. 02. 18. 60/120.498 US~~

### K I V O N A T

Az (1) általános képletű vegyületek

[mely képletben

X jelentése

(X-1) általános képletű csoport, ahol

R<sub>15</sub> jelentése halogénatom, nitro-, ~~kis szénatomszámú~~ alkil-  
szulfonil-, ciano-, ~~kis szénatomszámú~~ alkil-, ~~kis szén-~~  
~~atomszámú~~ alkoxi-, ~~kis szénatomszámú~~ alkoxi-karbonil-,  
karboxil-, ~~kis szénatomszámú~~ alkilaminoszulfonil-, per-  
fluor-~~kis szénatomszámú~~ alkil-, ~~kis szénatomszámú~~ alkil-  
tio-, hidroxil-~~(kis szénatomszámú alkil)-~~, alkoxi-~~(kis-~~  
~~szénatomszámú alkil)-~~, alkil-tio-~~(kis szénatomszámú al-~~  
~~kil)-~~, alkilszulfonil-~~(kis szénatomszámú alkil)-~~, alkil-  
szulfonil-~~(kis szénatomszámú alkil)-~~, ~~kis szénatomszámú~~  
alkilszulfonil-, ~~kis szénatomszámú~~ alkanoil-, aroil-,  
aryl- vagy ariloxi-csoport;

R<sub>16</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, ~~kis~~

~~szénatomszámú~~ alkil-, hidroxil-, perfluor-~~(kis szénatom-~~  
~~számú alkil-~~ vagy ~~kis szénatomszámú~~ alkil-tio-csoport;  
vagy

(X-2) általános képletű csoport, ahol

Het jelentése 5- vagy 6-tagú, egy, két vagy három nitrogén-,  
oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás  
gyűrű; vagy

9- vagy 10-tagú, egy, két, három vagy négy oxigén-, kén-  
és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó biciklikus hete-  
roaromás gyűrű;

R<sub>15</sub> és R<sub>16</sub> jelentése (X-1) értelmezésénél megadott;

R<sub>30</sub> jelentése hidrogénatom vagy ~~kis szénatomszámú~~ alkilcso-  
port; és

p értéke 0 vagy 1; vagy

(X-3) általános képletű csoport, ahol

R<sub>18</sub> jelentése aril- vagy heteroaril-csoport;

R<sub>19</sub> jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen ~~kis szén-~~  
~~atomszámú~~ alkil-, aril-, heteroaril-, aralkil- vagy hete-  
roaril-alkil-csoport; és

R<sub>20</sub> jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen ~~kis szén-~~  
~~atomszámú~~ alkanoil- vagy aroilcsoport;

Y jelentése

(Y-1) általános képletű csoport, ahol

R<sub>22</sub> és R<sub>23</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, ~~kis-~~  
~~szénatomszámú~~ alkil-, ~~kis szénatomszámú~~ alkoxi-, ~~kis-~~  
~~szénatomszámú~~ cikloalkil-, aril-, aralkil-, nitro-,  
ciano-, ~~kis szénatomszámú~~ alkil-tio-, ~~kis szénatomszámú~~  
alkilszulfonil-, ~~kis szénatomszámú~~ alkilszulfonil-, ~~kis-~~  
~~szénatomszámú~~ alkanoil-csoport, halogénatom vagy per-

- fluor-~~[kis szénatomszámú]~~ alkil~~†~~-csoport, mimellett  $R_{22}$  és  $R_{23}$  közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű; és
- $R_{24}$  jelentése hidrogénatom, ~~kis szénatomszámú~~ alkil-, ~~kis szénatomszámú~~ alkoxi-, aril-, nitro-, ciano-, ~~kis szénatomszámú~~ alkilszulfonil-csoport vagy halogénatom; vagy
- (Y-2) általános képletű csoport, amely az amid-karbonil-csoport-hoz szénatomon keresztül kapcsolódó 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmaz, és amely gyűrű egy vagy két atomja egymástól függetlenül <sup>helyettesítve lehet</sup> ~~kis szénatomszámú~~ alkil-, cikloalkil-, halogén-, ciano-, perfluor-alkil- vagy aril-helyettesítőt hordoz, mimellett legalább az egyik helyettesítőt hordozó atom az amid-karbonil-csoport-hoz kapcsolódó szénatommal szomszédos; vagy
- (Y-3) általános képletű 3-7-tagú gyűrű, ~~ahol~~ <sup>amely helyettesítve lehet</sup>
- $R_{25}$  jelentése ~~kis szénatomszámú~~ alkilcsoport, helyettesítetlen vagy fluoratómmal helyettesített ~~kis szénatomszámú~~ alkenilcsoport vagy  $R_{26}-(CH_2)_e$ - csoport, ahol
- $R_{26}$  ~~jelentése aril-, heteroaril-, azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-kis szénatomszámú alkanoil- vagy nitrocsoport; vagy~~
- $R_{26}$  ~~jelentése  $NR_{28}R_{29}$  csoport, ahol~~
- $R_{28}$  ~~jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;~~



~~R<sub>29</sub> jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-amino-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil- vagy aril-amino-karbonil-csoport; vagy~~

~~R<sub>28</sub> és R<sub>29</sub> együtt 4-, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy oxigén-, kén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó telített karbociklikus gyűrűt képez; amely gyűrűben a szénatomok helyettesíthetetlenek lehetnek vagy kis szénatomszámú alkil- vagy halogén-helyettesítőt hordozhatnak;~~

Q jelentése  $-(CH_2)_fO-$ ,  $-(CH_2)_fS-$ ,  $-(CH_2)_f-N(R_{27})-$ ,  $-(CH_2)_f-$  vagy kötés;

R<sub>27</sub> jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, aril-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil- vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport;

e értéke 0-4;

f értéke 1-3; és

a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve lehet]

és gyógyászatiilag alkalmas sóik és észterek a VCAM-1 VLA-4-hez történő in vivo kötődésének hatékony inhibitorai és olyan gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazhatók, amelyeknél a fenti kötődés gyulladások előidézésében szerepet játszik. A fenti kiterjedő a vegyületek előállítására és ezeket tartalmazó gyógyászati készítményekre is.

PK

P0200343



Képviselő: Dr. Jalsovszky Györgyné ügyvéd  
Társképviselő: Dr. Miskolczi Mária ügyvéd

## KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

165/1230

Fenil-alaninol-származékok előállítására, ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények és alkalmazásuk

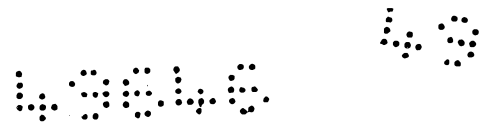
F. HOFFMANN-LA ROCHE AG 4070 Basel, Grenzacherstrasse 124,  
Svájc

Feltalálók:

SIDDURI Achytharao 22 Washington Court, Livingston, NJ 07039  
TILLEY Jefferson Wright 19 Evergreen Drive, North Caldwell,  
NJ 07006

Amerikai Egyesült Államok

Bejelentés napja: 2000. 02. 12.  
A nemzetközi bejelentés száma: PCT/EP00/01168  
A nemzetközi közzététel száma: WO 00/48988  
Elsőbbsége: 1999. 02. 18. 60/120.498 US



Az immunoglobulin (Ig) szupergén család tagját képező, vaszkuláris sejttapadó molekula-1 (VCAM-1) aktivált, azonban nem nyugvó endothélumban fejeződik ki. A sok sejttípusban - beleértve a keringő limfocitákat, eozinofilokat, bazofilokat és monocitákat, azonban nem a neutrofilokat - kifejeződő integrin VLA-4 ( $\alpha_4\beta_1$ ) a VCAM-1 fő receptora. A VCAM-1 vagy VLA-4 antisejtjei blokkolhatják ezen mononukleáris leukocitáknak, valamint melanoma sejteknek az aktivált endothéliumhoz történő in vitro tapadását. Bármely fenti fehérje antitestjei hatékonyan gátolják a leukocita beszűrődést és számos állat gyulladás modellben gátolják a szövetkárosodást. Az anti-VLA-4 monoklonális antitestek adjuváns által előidézett arthritisen blokkolják a T-sejt vándorlást, asztma modellekben megakadályozzák az eozinofil felhalmozódást és a hörgősszehúzódást, valamint csökkentik a paralízist és kísérleti autoimmun encefalitisben (EAE) gátolják a monocita és limfocita beszűrődést. Az anti-VCAM-1 monoklonális antitestek meghosszabbítják a kardiális allograftok túlélési idejét. Nemrégén végzett vizsgálatok szerint anti-VLA-4 antitestek megelőzhetik az insulitist és diabéteszt nem-elhízott diabetikus egereken, és a colitis gyapot-top tamarin modellben szignifikánsan enyhítik a gyulladást.

Így tehát az  $\alpha_4$ -tartalmú integrinek (pl. VLA-4 és VCAM-1) közötti kölcsönhatást gátló vegyületek a krónikus gyulladásos betegségek [pl. reumatoid arthritis (RA), sclerosis multiplex (MS), tüdőgyulladás (pl. asztma) és gyulladásos bélbetegségek (IBD)] által okozott gyulladások kezelésénél felhasználható gyógyászati hatóanyagok.

Találmányunk tárgya (1) általános képletű alkoholok [mely képletben

**X** jelentése

(X-1) általános képletű csoport, ahol

R<sub>15</sub> jelentése halogénatom, nitro-, kis szénatomszámú alkil-szulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, karboxil-, kis szénatomszámú alkilaminoszulfonil-, perfluor-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-, alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-, alkil-tio-(kis szénatomszámú alkil)-, alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, alkil-szulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil-, aril- vagy ariloxi-csoport;

R<sub>16</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport; vagy

(X-2) általános képletű csoport, ahol

Het jelentése 5- vagy 6-tagú, egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás gyűrű; vagy

9- vagy 10-tagú, egy, két, három vagy négy oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű;

R<sub>15</sub> és R<sub>16</sub> jelentése (X-1) értelmezésénél megadott;

R<sub>30</sub> jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és

p értéke 0 vagy 1; vagy

(X-3) általános képletű csoport, ahol

R<sub>18</sub> jelentése aril- vagy heteroaril-csoport;

R<sub>19</sub> jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkil-, aril-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaril-alkil-csoport; és

R<sub>20</sub> jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoil- vagy aroilcsoport;

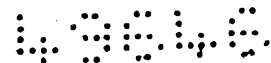
Y jelentése

(Y-1) általános képletű csoport, ahol

R<sub>22</sub> és R<sub>23</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú cikloalkil-, aril-, aralkil-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil-csoport, halogénatom vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, mimellett R<sub>22</sub> és R<sub>23</sub> közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű; és

R<sub>24</sub> jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, aril-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-csoport vagy halogénatom; vagy

(Y-2) általános képletű csoport, amely az amid-karbonil-csoport-hoz szénatomon keresztül kapcsolódó 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmaz, és amely gyűrű egy vagy két atomja egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkil-, cikloalkil-, halogén-, ciano-, perfluor-alkil- vagy aril-helyettesítőt hordoz, mimellett legalább az egyik helyettesítőt hordozó atom az amid-karbonil-csoport-hoz kapcsolódó szénatommal szomszédos; vagy



(Y-3) általános képletű 3-7-tagú gyűrű, ahol

R<sub>25</sub> jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, helyettesítetlen vagy fluoratommal helyettesített kis szénatomszámú alkenilcsoport vagy R<sub>26</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>e</sub>- csoport, ahol

R<sub>26</sub> jelentése aril-, heteroaril-, azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-kis szénatomszámú alkanoil- vagy nitrocsoport; vagy

R<sub>26</sub> jelentése -NR<sub>28</sub>R<sub>29</sub> csoport, ahol

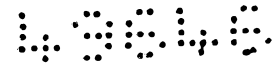
R<sub>28</sub> jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

R<sub>29</sub> jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-amino-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil- vagy aril-amino-karbonil-csoport; vagy

R<sub>28</sub> és R<sub>29</sub> együtt 4-, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy oxigén-, kén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó telített karbociklikus gyűrűt képez; amely gyűrűben a szénatomok helyettesíthetetlenek lehetnek vagy kis szénatomszámú alkil- vagy halogén-helyettesítőt hordozhatnak;

Q jelentése -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>O- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>S- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>-N(R<sub>27</sub>)- , -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>- vagy kötés;

R<sub>27</sub> jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, aril-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil- vagy kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport;



e értéke 0-4;

f értéke 1-3; és

a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve lehet].

A találmány szerinti vegyületek gyulladásos betegségek kezelésénél felhasználható gyulladásgátló hatóanyagok. Az (1) általános képletű vegyületek a VCAM és VLA-4 közötti kölcsönhatás hatékonyabb inhibitorai és in vivo hatásosabb gyulladásgátló hatóanyagok, mint a megfelelő savak és észterek, amelyekből leszármaztathatók. A találmány szerinti vegyületek jobb biológiai értékesülést mutatnak, mint a megfelelő savak és észterek, amelyekből leszármaztathatók. Azt találtuk, hogy a találmány szerinti vegyületek orálisan jobban szívódnak fel, mint a megfelelő savak és észterek, amelyekből leszármaztathatók.

Az (1) általános képletű alkoholok a megfelelő (2) általános képletű savakból és észterekből származtathatók le (mely képletben X és Y jelentése a fent megadott és Z jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport vagy hidrogénatom).

A (2) általános képletű vegyületek előállítására a WO 99/10313 és WO 99/10312 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban került ismertetésre. Az Y helyén (Y-1) és (Y-2) általános képletű csoportot tartalmazó (2) általános képletű vegyületeket és előállításukat a WO 99/10312 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban ismertették. Az Y helyén (Y-3) általános képletű csoportot tartalmazó (2) általános képletű vegyületeket és előállításukat a WO 99/10313 sz. nemzetközi közrebocsátási iratban ismertették.

Az (1) általános képletű alkoholok és (2) általános képletű észterek gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazhatók, így VLA-4-nek VCAM-1-hez történő kötődése által okozott gyulladások (pl. reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, tüdő arthritis,

asztma és gyulladássos bélbetegség) kezelésére használhatók. Az (1) általános képletű alkoholok jobban szívódnak fel és biológiailag jobban értékesülnek, mint a megfelelő karbonsavak.

A jelen szabadalmi leírásban használt kifejezések értelmezése a következő:

A "kis szénatomszámú alkilcsoport" kifejezésen - önmagában vagy kombinációkban - egyenes- vagy elágazóláncú, legfeljebb 6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportok értendők (pl. metil-, etil-, n-propil-, izopropil-, n-butyl-, szekunder butyl-, izobutyl-, terciér butyl-, n-pentil-, n-hexil-csoport és más hasonló csoportok). A kis szénatomszámú alkilcsoportok egy vagy több azonos vagy különböző cikloalkil-, nitro-, ariloxi-, aril-, hidroxil-, halogén-, ciano-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil- és/vagy helyettesített aminos-helyettesítőt hordozhatnak. A helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport pl. 2-hidroxil-etil-, 3-oxo-butyl-, ciano-metil- vagy 2-nitro-propil-csoport lehet.

A "cikloalkilcsoport" kifejezés helyettesítetlen vagy helyettesített 3-7-tagú karbociklikus gyűrűkre vonatkozik. A helyettesítő előnyösen hidroxilcsoport, halogénatom, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkil-, aroil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, aril-, heteroaril- vagy helyettesített aminocsoport lehet.

A "kis szénatomszámú alkoxics csoport" kifejezésen egyenes- vagy elágazóláncú, legfeljebb 6 szénatomot tartalmazó alkoxics csoportok értendők (pl. metoxi-, etoxi-, n-propoxi-, izopropoxi-, n-butoxi-, terciér butoxi-csoport és más hasonló csoportok).

A "kis szénatomszámú alkil-tio-csoport" kifejezés kétértékű kénatomon keresztül kapcsolódó kis szénatomszámú alkilcsoportokra vonatkozik (pl. metil-merkaptó- vagy izopropil-merkaptó-csoport).

Az "arilcsoport" kifejezésen helyettesítetlen vagy szokásos helyettesítőket hordozó mono- vagy biciklikus aromás csoportok (pl. fenil- vagy naftilcsoport) értendők. Az arilcsoport helyettesítője előnyösen kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, hidroxii- (kis szénatomszámú alkil)-, hidroxii-, hidroxii-alkoxii-csoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkil-szulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, ciano-, nitro-, perfluor-alkil-, alkanoil-, aroil-, aril-alkinil-, kis szénatomszámú alkinil- vagy kis szénatomszámú alkanoil-amino-csoport lehet. Az arilcsoportok közül pl. a p-tolil-, p-metoxi-fenil-, p-klór-fenil-, m-(metil-tio)-fenil-, 2-metil-5-nitro-fenil-, 2,6-diklór-fenil-, 1-naftil-csoportot és más hasonló csoportokat említjük meg.

Az "aralkilcsoport" kifejezésen a fentiekben meghatározott, egy vagy több hidrogénatom helyén aril- vagy heteroaril-csoportot tartalmazó kis szénatomszámú alkilcsoportok értendők (pl. benzil-csoport és más hasonló csoportok).

A "heteroaril-csoport" kifejezésen helyettesítetlen vagy helyettesített 5- vagy 6-tagú monociklikus, vagy 9- vagy 10-tagú biciklikus, egy, két, három vagy négy nitrogén-, kén- és/vagy oxigén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás csoportok értendők. A heteroaril-gyűrű pl. piridin-, benzimidazol-, indol-, imidazol-, tiofén-, izokinolin-, kinazolin-gyűrű és más hasonló gyűrű lehet. A heteroaril-csoportok az arilcsoport értelmezésénél megadott helyettesítőket hordozhatnak.

A "kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-csoport" kifejezés karbonil-csoporton keresztül kapcsolódó kis szénatomszámú alkoxicsopor-

tokra vonatkozik (pl. etoxi-karbonil-csoport és más hasonló csoportok).

A "kis szénatomszámú alkil-karbonil-oxi-csoport" kifejezés oxigénatomon keresztül kapcsolódó kis szénatomszámú alkil-karbonil-csoportokra vonatkozik (pl. acetoxics csoport).

A "kis szénatomszámú alkanoilcsoport" kifejezés karbonilcsoporton keresztül kapcsolódó, a fentiekben meghatározott kis szénatomszámú alkilcsoportokra vonatkozik (pl. acetyl-, propionilcsoport és más hasonló csoportok).

A "kis szénatomszámú alkil-karbonil-amino-csoport" kifejezésen nitrogénatomon keresztül kapcsolódó kis szénatomszámú alkil-karbonil-csoportok értendők (pl. acetyl-amino-csoport).

Au "aroilcsoport" kifejezés karbonil-csoporton keresztül kapcsolódó mono- vagy biciklikus aril- vagy heteroaril-csoportokra vonatkozik (pl. benzoyl-, 3-ciano-benzoyl-, 2-naftoyl-csoport és más hasonló csoportok).

Az (1) általános képletű vegyületek előnyös csoportját képezik az Y helyén (Y-1) általános képletű csoportot tartalmazó vegyületek (ahol  $R_{22}$  és  $R_{23}$  jelentése kis szénatomszámú alkil-, trifluor-metil-csoport vagy halogénatom és  $R_{24}$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxics csoport vagy halogénatom). Különösen előnyösek azok a vegyületek, amelyekben  $R_{22}$  és  $R_{23}$  jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport vagy halogénatom és  $R_{24}$  jelentése hidrogénatom.

Az Y helyén (Y-1) általános képletű csoportot és  $R_{23}$  helyén kis szénatomszámú alkilcsoportot vagy halogénatomot tartalmazó (1) általános képletű vegyületekben (Y-1) jelentése előnyösen (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21) vagy (22) képletű csoport.



Ha Y jelentése (Y-2) általános képletű csoport, úgy "Het" jelentése előnyösen egy, két vagy három heteroatomot - különösen nitrogénatomot - tartalmazó monociklikus heteroaromás gyűrű. (Y-2) jelentése különösen előnyösen (23), (24) vagy (25) képletű csoport.

Ha Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport, Q előnyösen  $-(\text{CH}_2)_f\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_f\text{S}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_f\text{N}(\text{R}_{27})-$  vagy  $-(\text{CH}_2)_f-$  csoportot, még előnyösebben  $-(\text{CH}_2)_f-$  csoportot; illetve (Y-3) különösen előnyösen 4-6-tagú gyűrűt, előnyösen cikloalkil-gyűrűt képvisel; és  $\text{R}^2$  jelentése  $\text{R}_{26}-(\text{CH}_2)_e-$  csoport; e értéke 0-4, előnyösen 2-4; és  $\text{R}_{26}$  jelentése azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-, nitro-, kis szénatomszámú alkil-tio-, fenilcsoport vagy alkoxi- vagy halogénhelyettesítőt hordozó fenilcsoport, előnyösen azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-, nitro-, kis szénatomszámú alkil-tio-csoport; vagy  $\text{R}_{26}$  jelentése  $-\text{NHR}_{29}$  és  $\text{R}_{29}$  jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport, előnyösen acetyl-csoport, vagy kis szénatomszámú alkilamino-karbonil-csoport; Q jelentése  $-(\text{CH}_2)_f-$  és f értéke 1-3; és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van; még előnyösebben (Y-3) jelentése 5- vagy 6-tagú cikloalkil-gyűrű [ahol Q jelentése  $-(\text{CH}_2)_f-$  és f értéke 2 vagy 3;  $\text{R}_{25}$  jelentése  $\text{R}_{26}-(\text{CH}_2)_e-$ ; e értéke 0-4, előnyösen 2-4; és  $\text{R}_{26}$  jelentése kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-tio- vagy kis szénatomszámú alkilszulfonil-csoport; és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van]; (Y-3) jelentése legelőnyösebben (27),

(28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45), (46), (47), (48), (49), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (59), (60), (61), (62), (63), (64), (65), (66) vagy (67) képletű csoport.

Ha X jelentése (X-1) általános képletű csoport, úgy  $R_{15}$  előnyösen halogénatomot, nitro-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil- vagy aroilcsoportot és  $R_{16}$  hidrogénatomot, halogénatomot, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoportot képvisel.

Az (X-1) általános képletű csoportban  $R_{15}$  előnyösen kis szénatomszámú alkil-, nitrocsoportot, halogénatomot (előnyösen klór- vagy fluoratomot), perfluor-metil- vagy cianocsoportot és  $R_{16}$  hidrogénatomot, kis szénatomszámú alkil-, nitrocsoportot, halogénatomot (különösen klór- vagy fluoratomot), perfluor-metil- vagy cianocsoportot képvisel.

$R_{15}$  és  $R_{16}$  jelentése különösen előnyösen egymástól függetlenül klór- vagy fluoratom.

(X-1) jelentése különösen előnyösen (68), (69), (70), (71), (72) vagy (73) képletű csoport.

Az (X-2) általános képletű csoportban "Het" jelentése előnyösen 5- vagy 6-tagú egy, két vagy három nitrogénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot tartalmazó monociklikus heteroaromás gyűrű. Amennyiben "Het" biciklikus heteroaromás gyűrűt képvisel, előnyösen egy-három

nitrogén-heteroatomot tartalmaz. Ha X jelentése (X-2) általános képletű csoport,  $R_{15}$  előnyösen nitro-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkanoil- vagy arilcsoportot (különösen helyettesítetlen fenilcsoportot) képvisel;  $R_{16}$  jelentése előnyösen hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport.  $R_{30}$  - ha jelen van - előnyösen hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot képvisel.

(X-2) jelentése különösen előnyösen (74), (75), (76) vagy (77) képletű csoport.

A találmány másik kiviteli alakja szerint az (X-3) általános képletű csoportban  $R_{18}$  helyettesítetlen vagy halogénatommal vagy kis szénatomszámú alkoxicssoporttal helyettesített fenilcsoportot;  $R_{19}$  helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkoxicssoporttal helyettesített fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoportot, piridil-(kis szénatomszámú alkil)-csoportot vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot; és  $R_{20}$  helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoilcsoportot képvisel.

(X-3) jelentése különösen előnyösen (78), (79), (80), (81), (82), (83), (84), (85), (86), (87), (88) vagy (89) képletű csoport.

Y jelentése előnyösen (Y-1) általános képletű csoport, és ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek előnyös képviselői a (90) általános képletű vegyületek (ahol X,  $R_{22}$ ,  $R_{23}$  és  $R_{24}$  jelentése a fent megadott).

Az (Y-1) általános képletű csoportban  $R_{22}$  és  $R_{23}$  előnyösen kis szénatomszámú alkilcsoportot vagy halogénatomot és  $R_{24}$  előnyösen hidrogénatomot képvisel.

X jelentése előnyösen (X-1) általános képletű csoport.

Az (X-1) általános képletű csoportban  $R_{15}$  halogénatomot, nitro-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-, alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil- vagy aroilcsoportot és  $R_{16}$  hidrogénatomot, halogénatomot, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoportot képvisel.

Legelőnyösebb a (91) képletű vegyület.

A találmány szerinti vegyületek sztereoizomerek és diasztereo-  
merek alakjában fordulhatnak elő, és ezek is a jelen szabadalom ol-  
talmi körébe tartoznak.

Az (1) általános képletű vegyületek előnyös kiviteli alakjai az alábbiak:

1.1. Az egyik kiviteli alak szerint X jelentése (X-1) általános képletű csoport, ahol  $R_{15}$  és  $R_{16}$  jelentése a fent megadott, előnyösen  $R_{15}$  jelentése kis szénatomszámú alkil-, nitrocsoport, halogénatom, perfluor-metil- vagy cianocsoport és  $R_{16}$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, nitrocsoport, halogénatom, perfluor-metil- vagy cianocsoport, különösen előnyösen  $R_{15}$  és  $R_{16}$  jelentése egymástól függetlenül klór- vagy fluoratom.

(X-1) jelentése különösen előnyösen (68), (69), (70), (71), (72) vagy (73) képletű csoport.

1.2. Egy másik kiviteli alak szerint X jelentése (X-2) általános képletű csoport, ahol p és  $R_{15}$ ,  $R_{16}$  és  $R_{30}$  jelentése a fent megadott; és Het jelentése előnyösen 5- vagy 6-tagú, egy, két vagy három nitrogénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot, vagy

egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot tartalmazó monociklikus heteroaromás gyűrű, vagy egy-három nitrogénatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű; Het jelentése különösen előnyösen 6-tagú, egy vagy két nitrogénatomot tartalmazó monociklikus heteroaromás gyűrű, vagy 10-tagú egy nitrogénatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű;  $R_{15}$  jelentése kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport;  $R_{16}$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és  $R_{30}$  nincs jelen.

Az (X-2) általános képletű csoportban  $R_{15}$  jelentése előnyösen nitro-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkanoil- vagy arilcsoport (előnyösen helyettesítetlen fenilcsoport).  $R_{15}$  különösen előnyösen helyettesítetlen fenilcsoportot képvisel. Az (X-2) általános képletű csoportban  $R_{16}$  jelentése előnyösen hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport és  $R_{30}$  előnyösen hidrogénatomot vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot képvisel.

(X-2) jelentése különösen előnyösen (74), (75), (76) vagy (77) képletű csoport.

1.3. Egy másik kiviteli alak szerint X jelentése (X-3) általános képletű csoport, ahol  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  és  $R_{20}$  jelentése a fent megadott;  $R_{18}$  jelentése előnyösen fenilcsoport;  $R_{19}$  jelentése előnyösen helyettesítetlen vagy piridil- vagy fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport; és  $R_{20}$  jelentése előnyösen helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoilcsoport.

Az (X-3) általános képletű csoportban  $R_{18}$  jelentése különösen előnyösen fenilcsoport;  $R_{19}$  jelentése különösen előnyösen helyette-



sítetlen vagy piridil- vagy fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport; és  $R_{20}$  jelentése különösen előnyösen kis szénatomszámú alkanoilcsoport; vagy  $R_{18}$  jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal vagy kis szénatomszámú alkoxicssoporttal helyettesített fenilcsoport;  $R_{19}$  jelentése helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkoxicssoporttal helyettesített fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, piridil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és  $R_{20}$  jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoilcsoport.

(X-3) jelentése különösen előnyösen (78), (79), (80), (81), (82), (83), (84), (85), (86), (87), (88) vagy (89) képletű csoport.

1.4. Egy másik kiviteli alak szerint Y jelentése (Y-1) általános képletű csoport, ahol  $R_{22}$ ,  $R_{23}$  és  $R_{24}$  jelentése a fent megadott; előnyösen  $R_{22}$  és  $R_{23}$  jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, trifluor-metil-csoport vagy halogénatom; és  $R_{24}$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxicssoport vagy halogénatom.

(Y-1) jelentése különösen előnyösen (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21) vagy (22) képletű csoport.

1.5. Egy másik kiviteli alak szerint Y jelentése (Y-2) általános képletű csoport, ahol p, Het,  $R_{30}$  és  $R_{31}$  jelentése a fent megadott. "Het" jelentése előnyösen 6-tagú heteroaromás gyűrű, különösen nitrogénatartalmú heteroaromás gyűrű.

(Y-2) jelentése különösen előnyösen (23), (24) vagy (25) képletű csoport.

1.6. Egy további kiviteli alak szerint Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport, ahol  $R_{25}$  és Q jelentése a fent megadott; e



értéke 0-4; f értéke 1-3; és a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve lehet.

(Y-3) jelentése különösen előnyösen (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45), (46), (47), (48), (49), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (59), (60), (61), (62), (63), (64), (65), (66) vagy (67) képletű csoport.

Az (1) általános képletű vegyületekben X jelentése (X-1) általános képletű csoport és Y jelentése (Y-1), (Y-2) vagy (Y-3) általános képletű csoport; vagy X jelentése (X-2) általános képletű csoport és Y jelentése (Y-1), (Y-2) vagy (Y-3) általános képletű csoport; vagy X jelentése (X-3) általános képletű csoport és Y jelentése (Y-1), (Y-2) vagy (Y-3) általános képletű csoport lehet [ahol (X-1), (X-2), (X-3), (Y-1), (Y-2) és (Y-3) jelentése a korábbiakban megadott].

X és Y alábbi kombinációi különösen előnyösek.

Az egyik kiviteli alak szerint X jelentése (X-1) általános képletű csoport és Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport; különösen  $R_{15}$  és  $R_{16}$  közül az egyik halogénatomot, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, nitro- vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot és a másik hidrogénatomot, halogénatomot, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, nitro- vagy kis szénatomszámú alkilcsoportot képvisel; és Y jelentése (Y-3) általános képletű 5- vagy 6-tagú cikloalkil-gyűrű; Q jelentése  $-(CH_2)_f-$  és f értéke 2 vagy 3;  $R_{25}$  jelentése  $R_{26}-(CH_2)_e-$ ; e értéke 0-4 és  $R_{26}$  jelentése kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkil-tio- vagy kis szénatomszámú alkilszulfonil-csoport; és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van.



Az (1) általános képletű vegyületek különösen előnyös képviselői az alábbiak:

- 4-[[[(2-metil-5-nitro-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;
- 4-[[[(2,6-dimetil-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;
- 4-[[[2-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;
- 4-[[[(2-metil-5-nitro-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metil-tio)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;
- 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-(3-metilszulfonil)-propil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;
- 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol; vagy
- 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-L-fenil-alanin-alkohol.

Egy másik előnyös kombináció szerint X jelentése (X-1) általános képletű csoport [ahol  $R_{16}$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-tio- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport; és  $R_{15}$  jelentése kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkilszulfonil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport]; és Y jelentése (Y-1) általános képletű csoport [ahol  $R_{22}$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, trifluor-alkil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és  $R_{23}$  jelentése halogénatom, trifluor-alkil- vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és  $R_{24}$  jelentése hidrogénatom]; vagy Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport, amely 4-6-tagú cikloalkil-gyűrű [ $R_{25}$  jelentése  $R_{26}-(CH_2)_e$  ;

e értéke 2-4 és  $R_{26}$  jelentése azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-, nitro- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport; vagy  $R_{25}$  jelentése  $-NHR_{29}$ , ahol  $R_{29}$  jelentése kis szénatomszámú alkanoil- vagy kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport; Q jelentése  $-(CH_2)_f-$  és  $f$  értéke 1-3; és a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van].

Különösen előnyös az a kombináció, amelyben X jelentése (X-1) általános képletű csoport [ahol  $R_{16}$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkil-tio-, vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport és  $R_{15}$  jelentése kis szénatomszámú alkil-, nitro-, cianocsoport, halogénatom, kis szénatomszámú alkilszulfonil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport]; és Y jelentése (Y-1) általános képletű csoport [ahol  $R_{22}$  jelentése hidrogénatom, halogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és  $R_{23}$  jelentése halogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport és  $R_{24}$  jelentése hidrogénatom]. Különösen előnyös kiviteli alak szerint az (X-1) általános képletű csoportban  $R_{15}$  jelentése halogénatom és  $R_{16}$  jelentése hidrogénatom vagy halogénatom; és az (Y-1) általános képletű csoportban  $R_{22}$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, etil- vagy metilcsoport és  $R_{23}$  jelentése halogénatom, etil- vagy metilcsoport.

A találmány szerinti vegyületek és metabolitjaik gátolják a VCAM-1 és fibronectin kötődését VLA-4-hoz keringő limfocitákon, eozinofileken, bazofileken és monocitákon ("VLA-4 kifejező sejtek"). Ismeretes, hogy a VCAM-1 és fibronectin kötődése VLA-4-hez a fenti sejteken bizonyos betegség állapotoknál szerepet játszik (pl.

reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladással járó bélbetegség és különösen eozinofileknek tüdő endothéliumhoz történő kötődése, amely az asztmában előforduló tüdőgyulladás oka). Ennek megfelelően a találmány szerinti vegyületek reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladással járó bélbetegség és különösen asztma kezelésénél alkalmazhatók.

A találmány szerinti vegyületek és metabolitjaik gátolják a VCAM-1 és fibronectin kötődését VLA-4-hoz keringő limfocitákon, eozinofileken, bazofileken és monocitákon, és e tulajdonságaik révén a fenti kötődéssel társult rendellenességek kezelésénél gyógyászati hatóanyagként alkalmazhatók. A fenti rendellenességek közül pl. a reumatoid arthritist, sclerosis multiplexet, asztmát és gyulladással járó bélbetegségeket említjük meg. A találmány szerinti vegyületek előnyösen tüdőgyulladással kapcsolatos betegségek (pl. asztma) kezelésénél alkalmazhatók. Az asztmában előforduló tüdőgyulladás a tüdőbe irányuló eozinofil beszűrődéssel függ össze, amelynél az eozinofilek valamely asztmát kiváltó esemény vagy anyag által aktivált endothéliumhoz kötődnek.

Ezenkívül a találmány szerinti vegyületekből metabolikusan le származtatható acil-fenil-alanin-származékok szintén gátolják VCAM-1 és MadCAM kötődését limfocitákon, eozinofileken és T-sejteken kifejezett celluláris  $\alpha_4\beta_7$  receptorhoz (más néven LPAM). Az  $\alpha_4\beta_7$  és különböző ligandok között gyulladással járó állapotokban (pl. asztma) lejátszódó kölcsönhatások pontos szerepe nem teljesen ismert ugyan, az  $\alpha_4\beta_1$  és  $\alpha_4\beta_7$  receptor kötődést egyaránt gátló találmány szerinti vegyületek az asztma állati modelljeiben különösen hatékonyak bizonyultak. Az  $\alpha_4\beta_7$  monoklonális antitestjeivel végzett vizsgálatok szerint az  $\alpha_4\beta_7$ -nek a MadCAM-hoz vagy VCAM-hoz történő kötődését gátló vegyületek gyulladással járó bélbetegség kezelésénél különösen ha-



tékonyak. Ezek a vegyületek továbbá más betegségek kezelésére alkalmazhatók, amelyeknél a tünetek vagy károsodások kialakulásában a fenti kötődés szerepet játszik.

A találmány szerinti vegyületek orálisan, rektálisan vagy parenterálisan (pl. intravénásan, intramuszkulárisan, szubkutánsan, intratekálisan vagy transdermálisan), szublinguálisan, szemészeti készítmények vagy tüdőgyulladás esetén aeroszol formájában adagolhatók. Orális adagolás esetén pl. kapszulákat, tablettákat, szuszpenziókat vagy oldatokat, valamint kúpokat, injekciós oldatokat, szemcseppeket, kenőcsöket vagy spray-oldatokat alkalmazhatunk.

Előnyösen intravénásan, orálisan vagy belélegeztetéssel a szervezetbe juttatott gyógyászati készítményeket alkalmazhatunk. A találmány szerinti vegyületek dózisa a hatóanyag aktivitásától, a beteg által támasztott követelményektől és az adagolás módjától függ. A szükséges dózist bármely szokásos módszerrel (pl. dózist korlátozó klinikai vizsgálatokkal) határozhatjuk meg.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás olyan betegségek kezelésére, amelynek a tüneteiben vagy kialakulásában VCAM-1-nek vagy fibronektinnek VLA-4-t kifejező sejtekhez történő kötődése okozati tényezőként szerepel, azzal jellemezve, hogy a fenti betegségben szenvedő egyénnek a VCAM-1 vagy fibronektin VLA-4-t kifejező sejtekhez való kötődését gátló mennyiségben valamely találmány szerinti vegyületet adunk be.

A találmány szerinti vegyületek napi dózisa általában kb. 0,1 mg/kg testtömeg és kb. 100 mg/kg testtömeg közötti érték, előnyösen kb. 1-25 mg/kg testtömeg, különösen előnyösen kb. 1-10 mg/kg testtömeg.



Találmányunk tárgya továbbá gyógyászati készítmények, amelyek hatékony mennyiségben valamely találmány szerinti vegyületet és gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagot tartalmaznak.

A találmány szerinti gyógyászati készítményeket szokásos módszerekkel állíthatjuk elő.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények - különösen a reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladáshoz vezető bélbetegség és asztma kezelésére alkalmas készítmények - valamely találmány szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját vagy észterét és kompatibilis gyógyászati hordozóanyagot tartalmaznak.

A tabletták vagy granulátumok számos kötő-, töltő-, hordozó- vagy hígítóanyagot tartalmazhatnak. A folyékony készítmények pl. steril vízzel elegyedő oldatok formájában állíthatók elő. A kapszulák a hatóanyagon kívül töltő- vagy sűrítőanyagokat tartalmazhatnak. A találmány szerinti gyógyászati készítmények továbbá ízjavító adalékokat, valamint szokásos tartósító-, stabilizáló-, nedvességet visszatartó anyagokat, emulgeálószeret, az ozmózisnyomás megváltoztatására szolgáló sókat, puffereket és más adalékanyagokat tartalmazhatnak.

A fentemlített hordozóanyagként és hígítóanyagként bármely szokásos megfelelő szervetlen vagy szerves gyógyászatilag alkalmas anyag felhasználható (pl. víz, zselatin, laktóz, keményítő-, magnézium-sztearát, talkum, gumi arábikum, polialkilénglikolok és más hasonló anyagok).

Az orális adagolási egységek (pl. tabletták és kapszulák) előnyösen 25-1000 mg találmány szerinti vegyületet tartalmazhatnak.

Találmányunk tárgya továbbá eljárás az (1) általános képletű vegyületek előállítására.



A találmány szerinti vegyületeket bármely szokásos módszerrel előállíthatjuk.

Az 1. reakciósémán feltüntetett eljárás szerint valamely (2) általános képletű vegyületet (ahol Z jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport) a karbonsav-észterek szelektív redukciójára képes redukálószerrel kezelünk.

A (2) általános képletű vegyületek ismertek [pl. a WO 99/10313 és WO 99/10312 sz. nemzetközi közrebocsátási irat].

Az 1. reakcióséma szerint (ahol X és Y jelentése a korábbiakban megadott) a (2) általános képletű vegyületet pl. valamely alkálifém-borohidriddel (pl. nátrium-borohidrid) alkoholos oldatban szobahőmérséklet körüli hőfokon kezeljük. Az (1) általános képletű vegyülethez vezető reakció simán lejátsszódik.

#### Általános ismertetés

Az olvadáspontokat Thomas-Hoover készülékben mérjük (nem-korrigált értékek). Az optikai forgatást Perkin-Elmer 241 modell polariméterrel határozzuk meg. Az  $^1\text{H-NMR}$  spektrumokat Varian XL-200 és Unityplus 400 MHz spektrométerekkel vesszük fel, belső standardként tetrametil-szilánt (TMS) alkalmazunk. Az elektron impaktot (EI, 70 ev) és a gyors atom bombázásos (FAB) tömegspektrumokat VG Autospec vagy VG70E-HF tömegspektróméterekkel vesszük fel. Az oszlopkromatografáláshoz szilikagélként flash-kromatografáláshoz használatos Mallincrodt SiliCar 230-400 mesh szilikagélt alkalmazunk; az oszlopokat az áramlás elősegítése céljából 0-5 psi nitrogén-nyomás alatt működtetjük. A vékonyrétegekromatogramokat az E. Merck cég által forgalombahozott, szilikagéllel bevont üvegréteglemezeken (E. Merck, No. 1.05719) futtatjuk és oly módon tesszük láthatóvá, hogy 254 nm UV fény alatt  $\text{I}_2$  gőz hatásának kitéve vizsgáljuk; vagy



vizes etanolban foszfomolibdénsav (PMA) oldatával, vagy klórgázzal történő kezelés után E. Von Arx, M. Faupel és M. Brugger által leírt [J. Chromatography, 120, 224-228 (1976)] 4,4'-tetrametil-diamino-difenil-metán reagenssel permetezzük.

A fordított fázisú nagynyomású folyadék kromatografálást (RP-HPLC) Waters Delta Prep 4000 készülék segítségével, 3x30 cm-es Waters Delta Pak 15  $\mu$ M C-18 oszlop felhasználásával, 40 ml/perc átfolyási sebesség mellett, acetonitril-víz gradiens szerint (mindkét komponens 0,75 % trifluor-ecetsavat tartalmaz), általában 5-95 % acetonitril tartalmú elegyekkel 35-40 percen át végezzük; vagy Rainin HPLC segítségével, 41,4 mm x 30 cm, 8  $\mu$ M, Dynamax<sup>R</sup> C-18 oszlopon, a fenti acetonitril-víz gradiens szerint, 49 ml/perc átfolyási sebességgel hajtjuk végre.

A felhasznált diklór-metán ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), 2-propanol, DMF, THF, toluol, hexán, éter és metanol Fisher-tisztaságú reagens. Ezeket a reagenseket további tisztítás nélkül alkalmazzuk, kivéve a Fisher HPLC tisztaságú acetonitrilt.

A példákban alkalmazott rövidítések jelentése a következő:

THF	= tetrahydrofuran;
DMF	= dimethyl-formamide;
HOBT	= 1-hydroxy-benzotriazole;
BOP	= [(benzotriazol-1-yl)-oxi]-tris-(dimethyl-amino)-foszfonium-hexafluoro-foszfát;
HATU	= O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-uronium-hexafluoro-foszfát;
HBTU	= O-benzotriazol-N,N,N',N'-tetramethyl-uronium-hexafluoro-foszfát;
DIPEA	= diisopropyl-ethyl-amine;
DMAP	= 4-(N,N-dimethyl-amino)-pyridine;

DPPA	= difenil-foszforil-azid;
DBU	= 1,8-diazabiciklo[5.4.0]undec-7-én;
NaH	= nátrium-hidrid;
konyhasó-oldat	= telített vizes nátrium-klorid-oldat;
VRK	= vékonyrétegkromatográfia;
LDA	= lítium-diizopropil-amid;
BOP-Cl	= bisz-(2-oxo-3-oxazolidinil)-foszfinsav-klorid;
NMP	= N-metil-pirrolidinon

### Példák

#### 1. példa

A 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-aminol]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-karbonil]-L-fenil-alaninol szintézisét a 2. reakciósémán tüntetjük fel.

5,14 g (9,9 millimól) 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-aminol]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-karbonil]-L-fenil-alanin-metil-észter és 55 ml metanol oldatához 6 részletben 8 óra alatt szobahőmérsékleten fölös mennyiségű nátrium-borohidridet (7,49 g, 198 millimól) adunk. Az exoterm reakció és a habképződéssel járó gázfejlődés kézbentartása miatt nagyon fontos, hogy a nátrium-borohidridet lassan adagoljuk be. Az adagolás befejezése után kapott oldatot szobahőmérsékleten 2 napon át keverjük; ekkorra a reakcióelegy VRK elemzés szerint kiindulási anyagot már nem tartalmaz. A hidrid fölöslegét 20 ml víz óvatos hozzáadásával megbontjuk. A metanolt vákuumban eltávolítjuk. A kiváló szilárd anyagot 30 ml víz, 80 ml telített ammónium-klorid-oldat és 150 ml etil-acetát elegyében oldjuk. A két réteget szétválasztjuk és a vizes fázist 70 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 100 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, a szárító-

szert leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A kapott nyersterméket (5,3 g) szilikagélen végzett kromatografálással és 3:1 arányú etil-acetát/hexán eleggyel végrehajtott eluálással tisztítjuk. Fehér szilárd anyag alakjában 4,5 g 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-karbonil]-L-fenil-alanin-alkoholt kapunk. Kitermelés 92 %. Op.: 198-200 °C.

HR MS: talált tömeg 491,0699; számított tömeg 491,0696 (M+H).

### 2. példa

A 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil-butil)-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol szintézisét a 3. reakciósémán tüntetjük fel.

2,0 g (3,34 millimól) 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-metil-észter és 40 ml metanol szuszpenziójához négy részletben 6 óra alatt 30-35 °C-on fölös mennyiségű (378 mg, 10 millimól) nátrium-borohidridet adunk. Az átlátszó oldatot szobahőmérsékleten 15 órán át keverjük; ekkor a reakcióelegy VRK analízis szerint kiindulási anyagot még tartalmaz. Négy részletben 6 óra alatt további 640 mg (16,9 millimól) nátrium-borohidridet adunk hozzá. Az oldatot további 3 napon át keverjük. A hidrid fölöslegét 10 ml víz lassú hozzáadásával megbontjuk. A metanolt vákuumban eltávolítjuk. A szilárd maradékot 30 ml víz, 80 ml telített ammónium-klorid-oldat, 100 ml etil-acetát és 50 ml tetrahidrofurán elegyében forrón oldjuk. A két fázist szétválasztjuk, a vizes réteget 50 ml etil-acetáttal és 50 ml tetrahidrofuránnal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat 100 ml konyhasó-oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, a szárítószert leszűrjük és a szűrletet vákuumban bepároljuk. A maradékot szilikagél-oszlopon végzett kromatografálással és etil-acetátos eluálással tisztítjuk. Fehér szil-

lárd anyag alakjában 0,89 g 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkoholt kapunk. Kitermelés 47 %.

HR MS: talált tömeg 569,1645; számított tömeg 569,1643 (M+H).

### 3. példa

Az 1. példában ismertetett általános eljárás szerint az alábbi vegyületeket állítjuk elő:

4-[[[(2-metil-5-nitro-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;

4-[[[(2,6-dimetil-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;

4-[[[2-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;

4-[[[(2-metil-5-nitro-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metil-tio)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(3-metilszulfonil)-propil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-(2-metoxi-etil)-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-metil-6-etil-fenil)-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[2-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-bróm-fenil)-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;

4-[[[(2,6-dimetil-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-bróm-fenil)-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol.



#### 4. példa

##### Akut légúti gyulladás atopikus primátban

Majmok légúti gyulladását a Turner és tsai által leírt jegyzőkönyv (Turner et al, 1994) módosításával határozzuk meg. A teszthez 3,6-5,8 kg testtömegű felnőtt hím cynomolgus majmokat (*Macaca fascicularis*, Hazelton Labs, Denver, PA) használunk. Az összes állat *Ascaris suum* antigénre pozitív bőr és légúti választ ad, és *ascaris* extraktum aeroszol hatásának kitéve metakolinra (MCh) legalább háromszor nagyobb érzékenységet mutat.

Minden kísérlet napján az állatokat 12 mg/kg ketamin hidrokloriddal és 0,5 mg/kg xilazinnal érzéstelenítjük, karmantysus endotracheális csővel (3 mm, Mallinckrodt Medical St. Louis, MO) intubáljuk, majd speciálisan megtervezett plexiüveg székben (Plas-Labs, Lansing, MI) függőleges helyzetben ültetjük. Az endotracheális csövet melegített Fleisch pneumotachográfval kapcsoljuk össze. A levegőáramlást a pneumotachográfhoz kapcsolt Validyne differenciális transzduceren (DP-45-24) keresztül mérjük. A transzpulmonáris nyomást a tracheális kannül oldalkarja és a bal mellbimbó alatt levő interkosztális térbe illesztett 18-gauge intrapleurális tű közé kapcsolt második Validyne transzduceren (DP 45-24) keresztül mérjük. A nyomás és áramlás feljegyzését és az  $R_L$  kiszámítását a fentiekben ismertetett Moduláris adat beszerző rendszer felhasználásával végezzük el. Az alapvonal  $R_L$  értékeket az összes állatnál minden kísérlet napján mérjük; az átlagos érték kb. 0,04 cm  $H_2O/ml/mp$ .

##### Jegyzőkönyv

A légúti gyulladást oly módon idézzük elő, hogy az állatokat 60 mp-en át A. *Suum* extraktum aeroszol hatásának tesszük ki. Az aeroszolt az endotracheális csőhöz kapcsolt ködképző (De Vilbiss

Model 5000, Healt Care Inc., Somerset, PA) segítségével képezzük. Az extraktum koncentrációját előzetesen minden állatnál meghatározzuk (500-50 000 PNU) és a légúti ellenállás legalább megkétszereződését okozza. Az antigén kihívás után 24 órával az állatokat a korábban leírt módon érzéstelenítjük és rozsdamentes acélból készült asztalra helyezzük. A légúti gyulladást oly módon határozzuk meg, hogy a légúti lumenbe kb. a 4. vagy 5. generációs hörgőig pediátriai bronchoszkópot helyezünk és steril Hanks kiegyensúlyozott só-oldat 3-2 ml-es aliquot részeivel óvatosan átöblítjük. Az összegyűjtött öblítőfolyadékokban a teljes sejtszámot és differenciális sejtszámot standard hematológiai módszerekkel meghatározzuk.

#### Gyógyszeres kezelés

Az állatok 2 órával az antigén kihívás előtt p.o. úton tesztvegyületet vagy hordozót kapnak. Az 1. példa szerinti vegyület az öblítőfolyadékban levő gyulladáshozos sejtek számát és százalékos arányát a hordozóval kezelt kontroll állatokhoz viszonyítva szignifikáns módon csökkenti.

## Szabadalmi igénypontok

1. (1) általános képletű vegyületek

[mely képletben

X jelentése

(X-1) általános képletű csoport, ahol

R<sub>15</sub> jelentése halogénatom, nitro-, kis szénatomszámú alkil-szulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, karboxil-, kis szénatomszámú alkilaminoszulfonil-, perfluor-kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, hidroxil-(kis szénatomszámú alkil)-, alkoxi-(kis szénatomszámú alkil)-, alkil-tio-(kis szénatomszámú alkil)-, alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, alkil-szulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil-, aril- vagy ariloxi-csoport;

R<sub>16</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, hidroxil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)- vagy kis szénatomszámú alkil-tio-csoport; vagy

(X-2) általános képletű csoport, ahol

Het jelentése 5- vagy 6-tagú, egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmazó heteroaromás gyűrű; vagy

9- vagy 10-tagú, egy, két, három vagy négy oxigén-, kén- és/vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű;

R<sub>15</sub> és R<sub>16</sub> jelentése (X-1) értelmezésénél megadott;

R<sub>30</sub> jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és

p értéke 0 vagy 1; vagy

(X-3) általános képletű csoport, ahol

R<sub>18</sub> jelentése aril- vagy heteroaril-csoport;

R<sub>19</sub> jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkil-, aril-, heteroaril-, aralkil- vagy heteroaril-alkil-csoport; és

R<sub>20</sub> jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoil- vagy aroilcsoport;

Y jelentése

(Y-1) általános képletű csoport, ahol

R<sub>22</sub> és R<sub>23</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú cikloalkil-, aril-, aralkil-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil-csoport, halogénatom vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, mimellett R<sub>22</sub> és R<sub>23</sub> közül legalább az egyik hidrogénatomtól eltérő jelentésű; és

R<sub>24</sub> jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, aril-, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-csoport vagy halogénatom; vagy

(Y-2) általános képletű csoport, amely az amid-karbonil-csoport-hoz szénatomon keresztül kapcsolódó 5- vagy 6-tagú heteroaromás gyűrű, amely egy, két vagy három nitrogén-, oxigén- és/vagy kén-heteroatomot tartalmaz, és amely gyűrű egy

vagy két atomja egymástól függetlenül kis szénatomszámú alkil-, cikloalkil-, halogén-, ciano-, perfluor-alkil- vagy aril-helyettesítőt hordoz, mimellett legalább az egyik helyettesítőt hordozó atom az amid-karbonil-csoporthoz kapcsolódó szénatommal szomszédos; vagy

(Y-3) általános képletű 3-7-tagú gyűrű, ahol

$R_{25}$  jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, helyettesítetlen vagy fluoratommal helyettesített kis szénatomszámú alkenilcsoport vagy  $R_{26}-(CH_2)_e$ - csoport, ahol

$R_{26}$  jelentése aril-, heteroaril-, azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-kis szénatomszámú alkanoil- vagy nitrocsoport; vagy

$R_{26}$  jelentése  $-NR_{28}R_{29}$  csoport, ahol

$R_{28}$  jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport;

$R_{29}$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, aroil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-amino-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil- vagy aril-amino-karbonil-csoport; vagy

$R_{28}$  és  $R_{29}$  együtt 4-, 5- vagy 6-tagú, adott esetben egy oxigén-, kén- vagy nitrogén-heteroatomot tartalmazó telített karbociklikus gyűrűt képez; amely gyűrűben a szénatomok helyettesítetlenek lehetnek vagy kis szénatomszámú alkil- vagy halogén-helyettesítőt hordozhatnak;



Q jelentése  $-(\text{CH}_2)_f\text{O}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_f\text{S}-$ ,  $-(\text{CH}_2)_f\text{-N}(\text{R}_{27})-$ ,  
 $-(\text{CH}_2)_f-$  vagy kötés;

$\text{R}_{27}$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, aril-,  
kis szénatomszámú alkanoil-, aroil- vagy kis szénatom-  
számú alkoxi-karbonil-csoport;

e értéke 0-4;

f értéke 1-3; és

a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve  
lehet]

és gyógyászatilag alkalmas sóik és észterekik.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése  
(X-1) általános képletű csoport (ahol  $\text{R}_{15}$  és  $\text{R}_{16}$  jelentése az 1.  
igénypontban megadott).

3. A 2. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  
 $\text{R}_{15}$  jelentése halogénatom, nitro-, kis szénatomszámú alkilszulfo-  
nil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú  
alkoxi-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatom-  
számú alkil-tio-, alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-,  
alkilszulfonil-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú  
alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkanoil- vagy aroilcso-  
port; és

$\text{R}_{16}$  jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szén-  
atomszámú alkil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)- vagy kis  
szénatomszámú alkil-tio-csoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $\text{R}_{15}$  és  $\text{R}_{16}$   
jelentése egymástól függetlenül klór- vagy fluoratom.

5. A 3. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése  
(68), (69), (70), (71), (72) vagy (73) képletű csoport.

6. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése (X-2) általános képletű csoport (ahol p, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub> és R<sub>30</sub> jelentése az 1. igénypontban megadott).

7. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Het jelentése 5- vagy 6-tagú, egy, két vagy három nitrogénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy kénatomot, vagy egy nitrogénatomot és egy oxigénatomot tartalmazó monociklikus heteroaromás gyűrű.

8. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Het jelentése egy-három nitrogénatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű.

9. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R<sub>15</sub> jelentése nitro-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, ciano-, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxi-, perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-, kis szénatomszámú alkil-tio-, kis szénatomszámú alkanoil- vagy arilcsoport.

10. A 9. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R<sub>15</sub> jelentése helyettesítetlen fenilcsoport.

11. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben R<sub>16</sub> jelentése hidrogénatom, halogénatom, nitro-, ciano-, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-(kis szénatomszámú alkil)-csoport és R<sub>30</sub> jelentése hidrogénatom vagy kis szénatomszámú alkilcsoport.

12. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Het jelentése 6-tagú, egy vagy két nitrogénatomot tartalmazó monociklikus heteroaromás gyűrű, vagy 10-tagú egy nitrogénatomot tartalmazó biciklikus heteroaromás gyűrű; R<sub>15</sub> és R<sub>16</sub> jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil- vagy perfluor-alkil-csoport és R<sub>30</sub> nincs jelen.

13. A 6. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben (X-2) jelentése (74), (75), (76) vagy (77) képletű csoport.

14. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése (X-3) általános képletű csoport (ahol  $R_{18}$ ,  $R_{19}$  és  $R_{20}$  jelentése az 1. igénypontban megadott).

15. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R_{18}$  jelentése fenilcsoport.

16. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R_{19}$  jelentése helyettesítetlen vagy piridil- vagy fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport.

17. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R_{20}$  jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoilcsoport.

18. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R_{18}$  jelentése fenilcsoport;  $R_{19}$  jelentése helyettesítetlen vagy piridil- vagy fenilcsoporttal helyettesített kis szénatomszámú alkilcsoport és  $R_{20}$  jelentése kis szénatomszámú alkanoilcsoport.

19. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R_{18}$  jelentése helyettesítetlen vagy halogénatommal vagy kis szénatomszámú alkoxicssoporttal helyettesített fenilcsoport;  $R_{19}$  jelentése helyettesítetlen vagy kis szénatomszámú alkoxicssoporttal helyettesített fenil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport, piridil-(kis szénatomszámú alkil)-csoport vagy kis szénatomszámú alkilcsoport; és  $R_{20}$  jelentése helyettesített vagy helyettesítetlen kis szénatomszámú alkanoilcsoport.

20. A 14. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben X jelentése (68), (69), (70), (71), (72), (73), (74), (75), (76), (77), (78), (79), (80), (81), (82), (83), (84), (85), (86), (87), (88) vagy (89) képletű csoport.

21. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Y jelentése (Y-1) általános képletű csoport (ahol  $R_{22}$ ,  $R_{23}$  és  $R_{24}$  jelentése az 1. igénypontban megadott).

22. A 21. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben  $R_{22}$  és  $R_{23}$  jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport, trifluor-metil-csoport vagy halogénatom és  $R_{24}$  jelentése hidrogénatom, kis szénatomszámú alkil-, kis szénatomszámú alkoxics csoport vagy halogénatom.

23. A 22. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben (Y-1) jelentése (7), (8), (9), (10), (11), (12), (13), (14), (15), (16), (17), (18), (19), (20), (21) vagy (22) képletű csoport.

24. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Y jelentése (Y-2) általános képletű csoport (ahol p, Het,  $R_{30}$  és  $R_{31}$  jelentése az 1. igénypontban megadott).

25. a 24. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Het jelentése 6-tagú monociklikus heteroaromás gyűrű.

26. A 25. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben a monociklikus heteroaromás gyűrű nitrogénatomot tartalmaz.

27. A 26. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben (Y-2) jelentése (23), (24) vagy (25) képletű csoport.

28. Az 1. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Y jelentése (Y-3) általános képletű csoport (ahol

$R_{25}$  és Q jelentése az 1. igénypontban megadott;

e értéke 0-4;

f értéke 1-3; és

a szaggatott vonallal jelölt kötés adott esetben hidrogénezve lehet).

29. A 28. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben (Y-3) jelentése 4-6-tagú gyűrű;

$R_{25}$  jelentése  $R_{26}-(CH_2)_e^-$  ;

e értéke 0-4; és

R<sub>26</sub> jelentése azido-, ciano-, hidroxil-, kis szénatomszámú alkoxi-, kis szénatomszámú alkoxi-karbonil-, kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, kis szénatomszámú alkilszulfonil-, perfluor-(kis szénatomszámú alkanoil)-, nitro-, kis szénatomszámú alkil-tio-, fenilcsoport vagy alkoxicsoporthal vagy halogénatommal helyettesített fenilcsoport; vagy

R<sub>26</sub> jelentése -NHR<sub>29</sub>, ahol

R<sub>29</sub> jelentése kis szénatomszámú alkanoil-, kis szénatomszámú alkil-amino-karbonil-csoport;

Q jelentése -(CH<sub>2</sub>)<sub>f</sub>- ;

f értéke 1-3; és

a szaggatott vonallal jelölt kötés hidrogénezve van.

30. A 28. igénypont szerinti vegyületek, amelyekben Y jelentése (27), (28), (29), (30), (31), (32), (33), (34), (35), (36), (37), (38), (39), (40), (41), (42), (43), (44), (45), (46), (47), (48), (49), (50), (51), (52), (53), (54), (55), (56), (57), (58), (59), (60), (61), (62), (63), (64), (65), (66), vagy (67) képletű csoport.

31. Az 1. igénypont szerinti alábbi vegyületek:

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-klór-6-metil-fenil)-karbonil]-L-fenil-alaninol];

4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-bróm-fenil)-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol];

4-[[[(2-metil-5-nitro-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol];

4-[[[(2,6-dimetil-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol];

4-[[[2-(trifluor-metil)-fenil]-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metil-



szulfonil)-butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;  
 4-[[[(2-metil-5-nitro-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metil-tio)-  
 -butil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;  
 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-(3-metilszulfonil)-  
 -propil]-ciklopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;  
 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-(2-metoxi-etil)-cik-  
 lopentil]-karbonil]-L-fenil-alanin-alkohol;  
 4-[[[2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[[1-[(4-metilszulfonil)-  
 -butil]-ciklopentil]-L-fenil-alanin-alkohol;  
 4-[[[(2,6-diklór-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-bróm-fenil)-karbo-  
 nil]-L-fenil-alanin-alkohol; vagy  
 4-[[[(2,6-dimetil-fenil)-karbonil]-amino]-N-[(2-bróm-fenil)-karbo-  
 nil]-L-fenil-alanin-alkohol.

32. Eljárás az (1) általános képletű vegyületek előállítására (mely képletben X és Y jelentése az 1. igénypontban megadott), *azzal jellemezve*, hogy valamely (2) általános képletű vegyületet (mely képletben Z jelentése kis szénatomszámú alkilcsoport és X és Y jelentése a fent megadott) karbonsav-észter szelektív redukció-jára képes redukálószerrel kezelünk.

33. Az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek, gyógyszerként - különösen reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladásos bélbetegség és asztma kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyszerként - történő felhasználásra.

34. Gyógyászati készítmény - különösen reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladásos bélbetegség és asztma kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmény -, amely valamely, az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy gyógyszerként alkalmas sóját vagy észterét és gyógyszerként alkalmas gyógyászati hordozóanyagot tartalmaz.



35. Eljárás gyógyászati készítmények - különösen reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladáshos bélbetegség és asztma kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények - előállítására, azzal jellemezve, hogy valamely, az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet vagy gyógyászatilag alkalmas sóját vagy észterét és kívánt esetben egy vagy több további gyógyászati hatóanyagot gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagokkal összekeverünk és a keveréket galenikus formára hozzuk.

36. Az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag alkalmas sóik vagy észterek felhasználása betegségek - különösen reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladáshos bélbetegség és asztma - kezelésére vagy megelőzésére.

37. Az 1-31. igénypontok bármelyike szerinti vegyületek vagy gyógyászatilag alkalmas sóik vagy észterek felhasználása betegségek - különösen reumatoid arthritis, sclerosis multiplex, gyulladáshos bélbetegség és asztma - kezelésére vagy megelőzésére alkalmas gyógyászati készítmények előállítására.

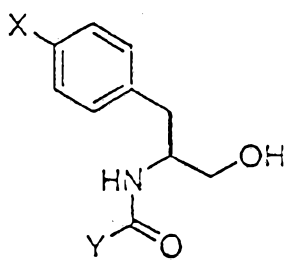
38. Új vegyületek, gyógyászati készítmények, eljárások és felhasználások, ahogyan lényegében a jelen szabadalmi leírásban ismertetésre kerültek.

*8 oldal rajzzal*

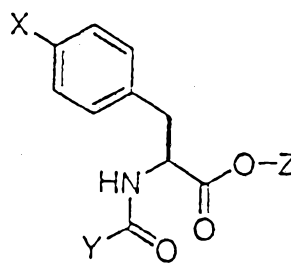
*2002. 03. 12. PK*

A meghatalmazott:

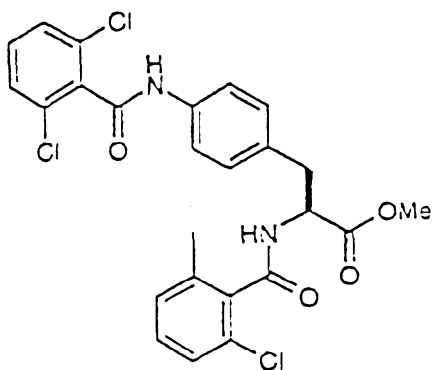
Dr. Jalsovszky Györgyné  
ügyvéd  
1093 Budapest, Központ u. 24.  
Tel.: 218-4148 Fax: 218-4506



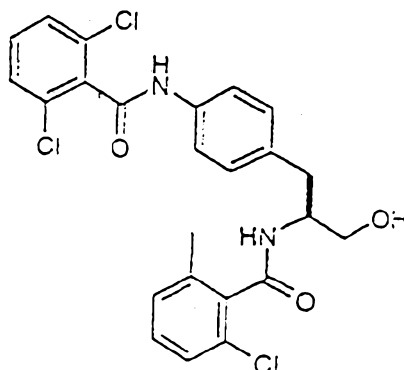
(1)



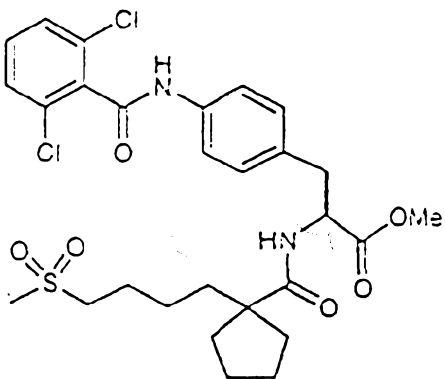
(2)



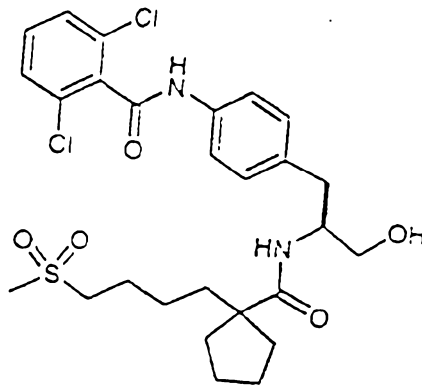
(3)



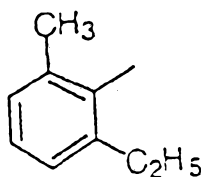
(4)



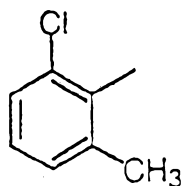
(5)



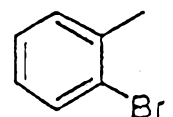
(6)



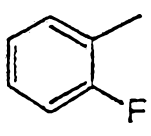
(7)



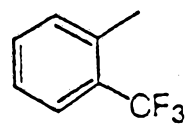
(8)



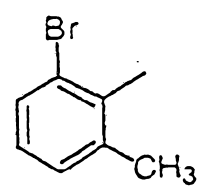
(9)



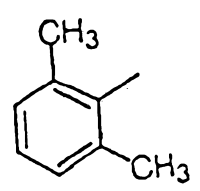
(10)



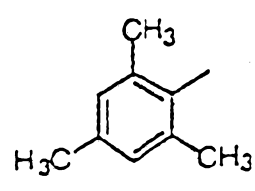
(11)



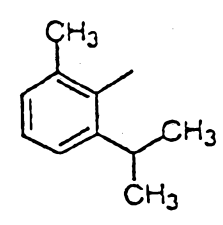
(12)



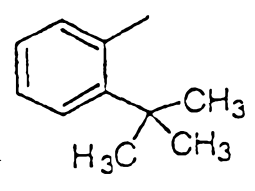
(13)



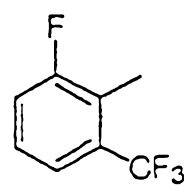
(14)



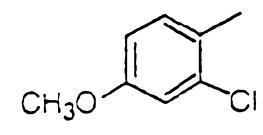
(15)



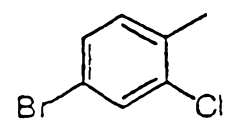
(16)



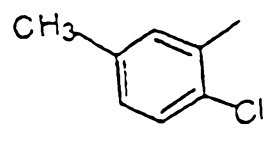
(17)



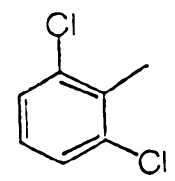
(18)



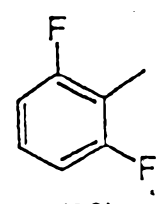
(19)



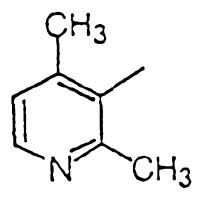
(20)



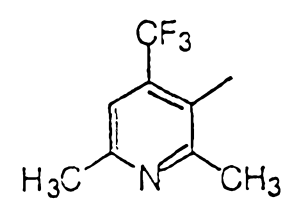
(21)



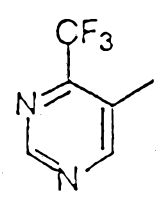
(22)



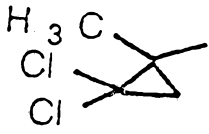
(23)



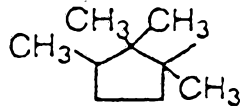
(24)



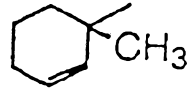
(25)



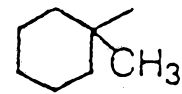
(27)



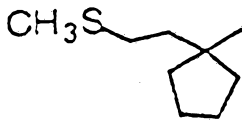
(28)



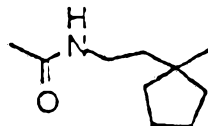
(29)



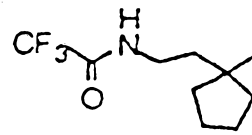
(30)



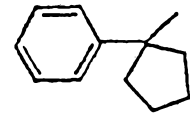
(31)



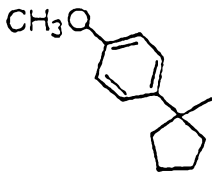
(32)



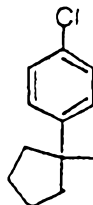
(33)



(34)



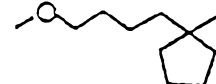
(35)



(36)



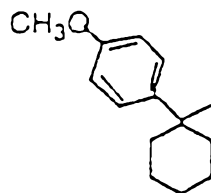
(37)



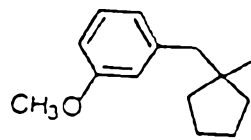
(38)



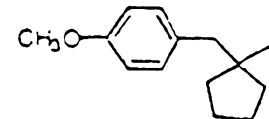
(39)



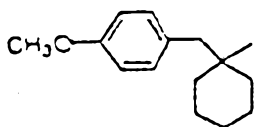
(40)



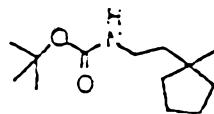
(41)



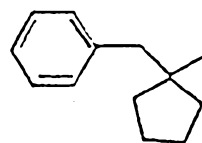
(42)



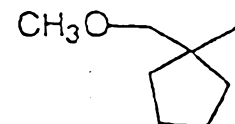
(43)



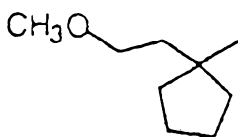
(44)



(45)



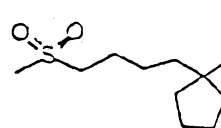
(46)



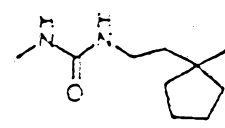
(47)



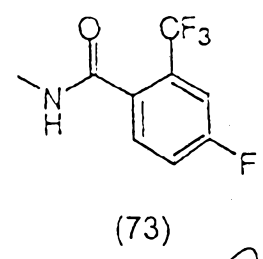
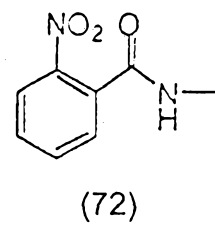
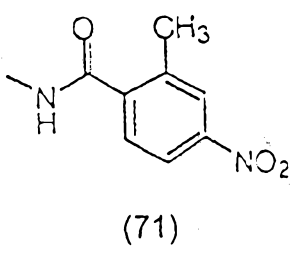
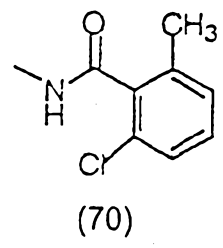
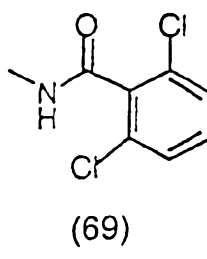
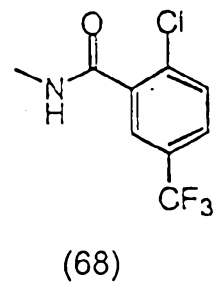
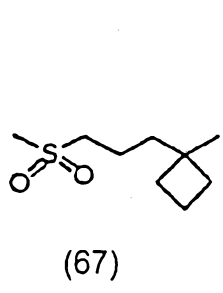
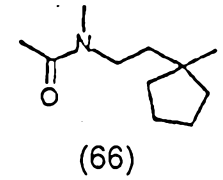
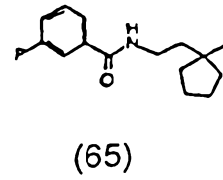
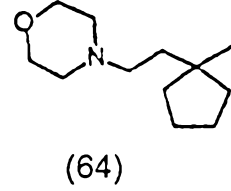
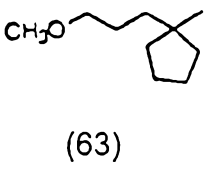
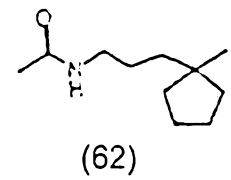
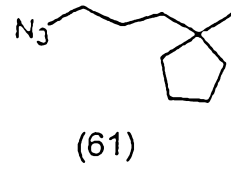
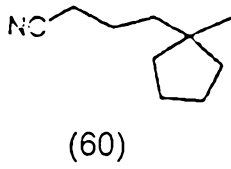
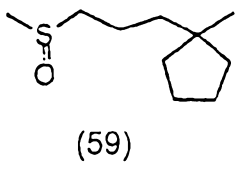
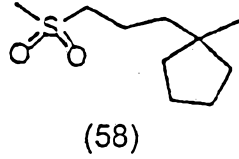
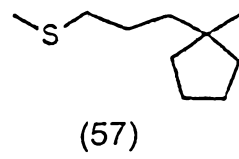
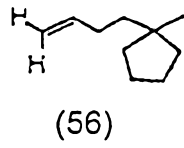
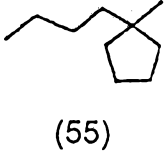
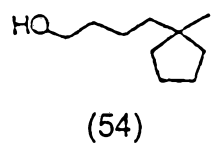
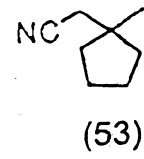
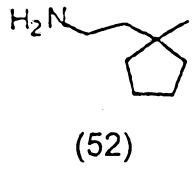
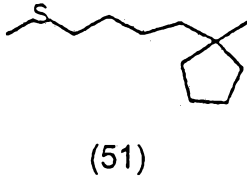
(48)

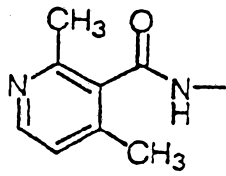


(49)

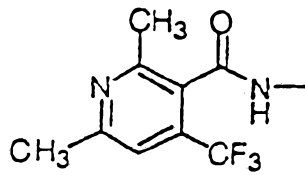


(50)

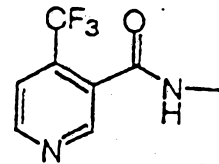




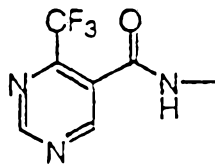
(74)



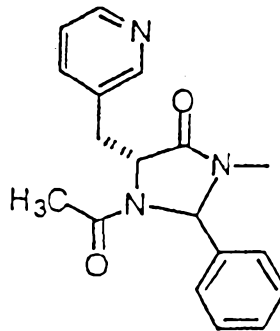
(75)



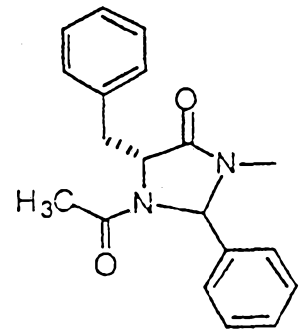
(76)



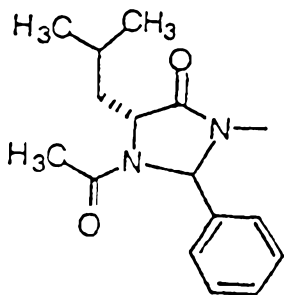
(77)



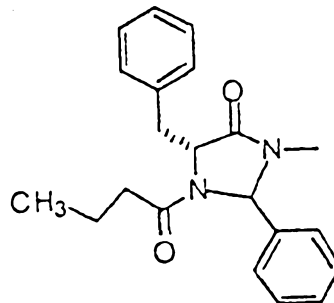
(78)



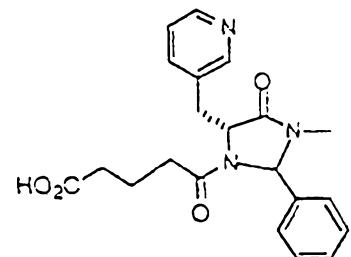
(79)



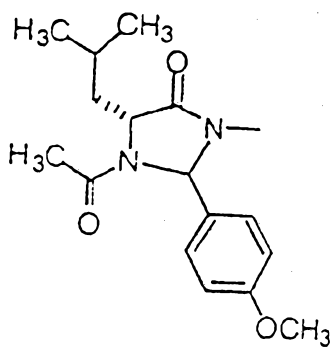
(80)



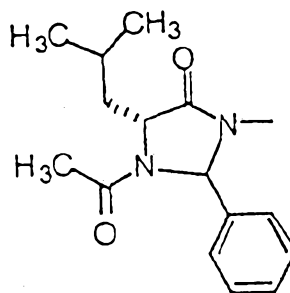
(81)



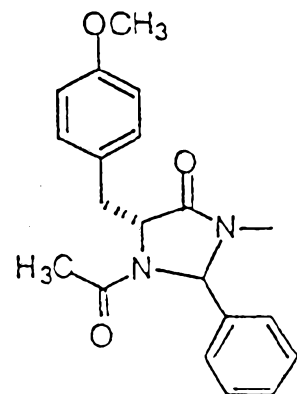
(82)



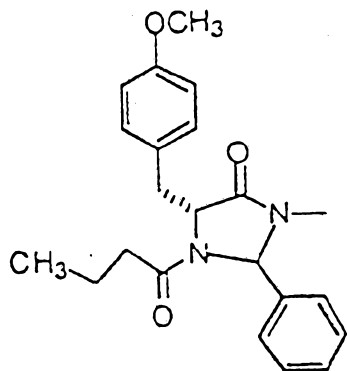
(83)



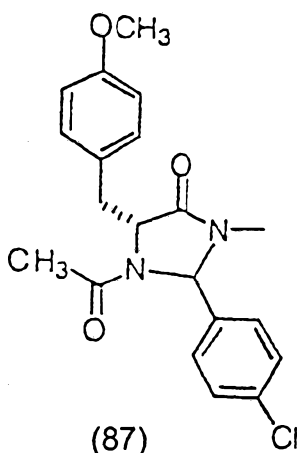
(84)



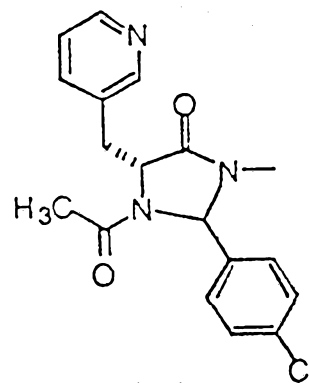
(85)



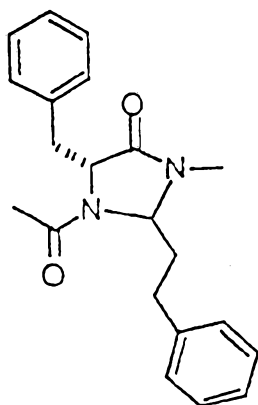
(86)



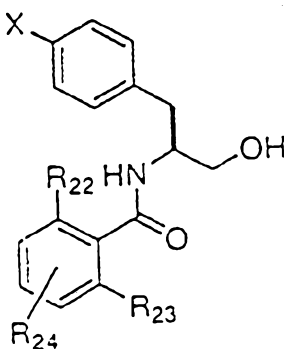
(87)



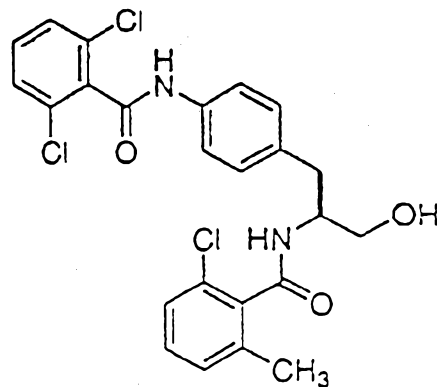
(88)



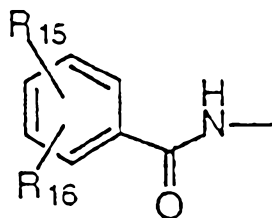
(89)



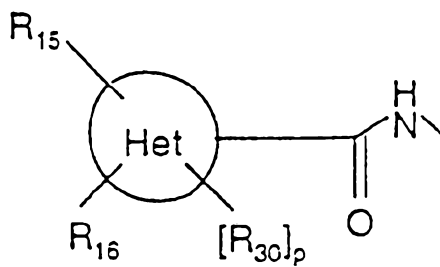
(90)



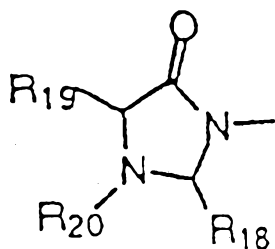
(91)



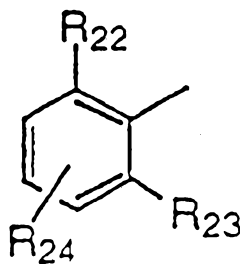
(X-1)



(X-2)



(X-3)



(Y-1)