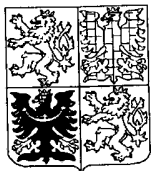


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 02.11.1998

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 31.10.1997 16.12.1997
01.07.1998 14.10.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1997/9723072 1997/069695
1998/9814276 1998/104287

(33) Země priority: GB US GB US

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 13.09.2000
(Věstník č. 9/2000)

(86) PCT číslo: PCT/GB98/03294

(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/23063

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 1587

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 213/75

C 07 C 275/38

C 07 C 275/40

A 61 K 31/17

A 61 K 31/185

A 61 K 31/44

A 61 P 11/06

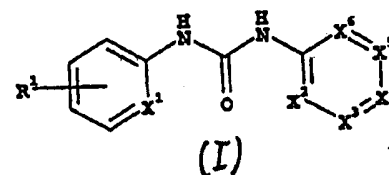
A 61 P 29/00

(71) Přihlašovatel:

AVENTIS PHARMA LIMITED, Kent, GB;

(72) Původce:

Astles Peter Charles, Dagenham, GB;
Clark David Edward, Dagenham, GB;
Collis Alan John, Dagenham, GB;
Cox Paul Joseph, Dagenham, GB;
Eastwood Paul Joseph, Dagenham, GB;
Harris Neil Victor, Dagenham, GB;
Lai Justine Yeun Quai, Dagenham, GB;
Morley Andrew David, Dagenham, GB;
Porter Barry, Dagenham, GB;



(74) Zástupce:

Kalenský Petr JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Substituované anilidy

(57) Anotace:

Fyziologicky účinné sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^1 je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxy skupina, X^1 , X^2 a X^6 představují nezávisle atom dusíku nebo skupinu CR^{10} a jeden z X^3 , X^4 a X^5 představují CR^{11} a druhý nezávisle představuje atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} je atom vodíku, aminoskupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkylsulfonylová skupina, nižší alkylsulfonylová skupina, nitroskupina nebo trifluormethylová skupina a R^{11} představuje skupinu $-L^1-Ar^1-L^2-Y$) a odpovídající N-oxidy a prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty těchto sloučenin a jejich N-oxidů a prekurzorů. Tyto sloučeniny mají prospěšné farmaceutické vlastnosti, zejména schopnost regulovat interakci VCAM-1 a fibronektinu s integrinem VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$).

Substituované anilidy

Oblast techniky

Tento vynález se týká substituovaných anilidů, jejich přípravy, farmaceutických prostředků obsahujících tyto sloučeniny a jejich farmaceutického využití při léčení chorobných stavů, které lze modulovat inhibicí adheze buněk.

Dosavadní stav techniky

Adheze buněk je proces, při kterém se buňky navzájem spojují, migrují směrem ke specifickému cíli nebo se lokalizují v rámci extracelulární matrice. Mnohé z interakcí buňka-buňka a buňka-extracelulární matrice jsou zprostředkovány proteinovými ligandy (například fibronectinem, vitronectinem 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 dějích (například embryonální vývoj a hojení ran) a patologických stavech (například invaze nádorových buněk a metastázy, zánět, ateroskleróza a autoimunní onemocnění).

Jako ligandy pro integrinové receptory slouží řada různých proteinů. Obecně spadají proteiny rozpoznávané integriny do tří tříd: proteiny extracelulární matrice, plazmatické proteiny a proteiny na povrchu buněk. Proteiny extracelulární matrice, jako je kolagenový fibronectin, fibrinogen, laminin, trombospondin a vitronectin, se váží na řadu integrinů. Mnohé z adhezivních proteinů též cirkulují v krevní plazmě a váží se na aktivované krevní elementy. Další složky v krevní plazmě, které jsou ligandy pro integriny, zahrnují fibrinogen a faktor X. Komplement vázaný na

buňky C3bi a několik transmembránových proteinů, jako je adhezivní molekula podobná imunoglobulinu (ICAM-1,2,3) a vasikulární buněčná adhezivní molekula (VCAM-1), které jsou členy vyšší skupiny imunoglobulinů, též slouží jako ligandy na buněčném povrchu pro některé integriny.

Integriny jsou heterodimerní receptory buněčného povrchu skládající se ze dvou podjednotek zvaných α a β . Existuje nejméně dvanáct různých α podjednotek (α 1-6, α -L, α -M, α -X, α -IIb, α -V a α -E) a nejméně devět různých β (β 1- β 9) podjednotek. Skupinu integrinů lze rozdělit do tříd na základě podjednotek β , které se mohou spojovat s jednou či více podjednotkami α . Nejrozšířenější integriny, které náleží do třídy β 1, jsou též známé jako velice pozdní antigeny (VLA). Druhá třída integrinů jsou receptory specifické pro leukocyty a skládají se ze tří podjednotek α (α -L, α -M nebo α -X), které vytvářejí komplexy s proteinem β 2. Třetí třídu integrinů tvoří cytoadhesiny α IIb β 3 a α -V β 3.

Tento vynález se v podstatě týká prostředků, které modulují interakci ligandu VCAM-1 s jeho integrinovým receptorem α 4 β 1 (VLA-4), která probíhá na řadě krvetvorných buněk a na vytvořených buněčných liniích včetně krvetvorných prekurzorů, periferních a cytotoxických lymfocytů T, lymfocytů B, monocytů, thymocytů a eosinofilů.

Integrin α 4 β 1 zprostředkovává interakce buňka-buňka i interakce buňka-matrice. Buňky exprimující α 4 β 1 se váží na vazebnou doménu buňky s karboxylovým terminálem extracelulárního fibronektinu proteinové matrice, na cytokinem indukovatelný protein povrchu endoteliálních buněk VCAM-1 a k sobě navzájem pro podporu homotypické agregace. Exprese VCAM-1 endoteliálními buňkami se reguluje pozitivně prozá-

nětlivými cytokiny, jako jsou INF-gama, TNF- α a LI-1 β .

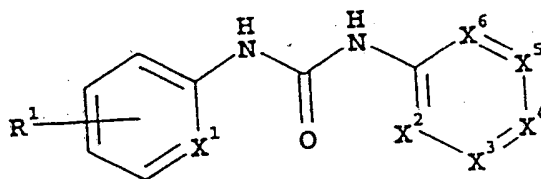
Regulace buněčné adheze zprostředkované $\alpha 4\beta 1$ je důležitá v řadě fyziologických procesů včetně proliferace buněk T, lokalizace buněk B k zárodečným centrům a adheze aktivovaných buněk T a eosinofilů k endoteliálním buňkám. Byl získán průkaz účasti interakce VLA-4/VCAM-1 při různých chorobných procesech, jako je dělení buněk melanomu v metastáze, infiltrace buněk T do synoviálních membrán při revmatické artritidě, autoimunní diabetes, kolitida a pronikání leukocytů cerebrovaskulární bariérou při experimentální autoimunní encefalomyelitidě, ateroskleróze, periferní vaskulární chorobě, kardiovaskulárním onemocnění a mnohočetné skleróze zkoumáním úlohy peptidu CS-1 (proměnná oblast fibronektinu, na kterou se váže $\alpha 4\beta 1$ prostřednictvím sekvence Leu-Asp-Val) a protilátek specifických pro VLA-4 nebo VCAM-1 za různých podmínek in vitro a in vivo v experimentálních modelech zánětu. Například v experimentálním modelu artritidy u krys indukovaném účinkem buněčné stěny streptokoků potlačuje intravenózní podání CS-1 při zahájení artritidy akutní i chronický zánět [S. M. Wahl a kol., J. Clin. Invest., 94, 655-662 (1994)]. V modelu zánětu sensibilizovaném oxazolonom (kontaktní odpověď z přecitlivělosti) u myši inhibuje intravenózní podání monoklonálních protilátek specifických proti $\alpha 4$ významně (50 až 60% snížení odpovědi otoku ucha) eferentní odpověď [P. L. Chisholm a kol., J. Immunol., 23, 682-688 (1993)].

Podstata vynálezu

Nyní nalézáme skupinu substituovaných anilidů majících prospěšné farmaceutické vlastnosti, zejména schopnost regulovat interakci VCAM-1 a fibronektinu s integrinem

VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$).

V jednom svém aspektu se tedy tento vynález týká sloučeniny obecného vzorce I



(I)

ve kterém

R^1 je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, nižší alkylová skupina nebo nižší alkokyskupina,

X^1 , X^2 a X^6 představují nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupinu CR^{10} a jeden z

X^3 , X^4 a X^5 představuje skupinu CR^{11} a ostatní představují nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupinu CR^{10} , kde

R^{10} je atom vodíku, aminoskupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkokyskupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkylsulfinylová skupina, nižší alkylsulfonylová skupina, nitroskupina nebo trifluormethylová skupina a R^{11} představuje skupinu $-L^1-Ar^1-L^2-Y$, ve které L^1

představuje spojení $-R^2-R^3-$, kde R^2 je přímý nebo rozvětvený C_{1-6} alkylenový řetězec, přímý či rozvětvený C_{2-6} alkenylový nebo přímý či rozvětvený C_{2-6} alkinylenový řetězec a R^3 je přímá vazba, cykloalkylen, heterocykloalkylen, arylen, heteroaryldiyl, $-C(=Z)-NR^4-$, $-NR^4-C(=Z)-$, $-Z^1-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)NR^4-$, $-NR^4-C(=O)-$, $-SO_2-NR^4-$, $-NR^4-SO_2-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^4-C(=O)-O-$ nebo $-O-C(=O)-NR^4-$ (kde R^4 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, Z je atom kyslíku nebo atom síry, Z^1 je atom kyslíku, skupina $S(O)_n$ nebo NR^4 a n je nula nebo celé číslo 1 nebo 2), avšak vyjma sloučenin, ve kterých se atom kyslíku, dusíku nebo síry v R^3 připojuje přímo na dvojnou nebo trojnou vazbu mezi atomy uhlíku v R^2 , Ar^1 je arylen nebo heteroaryldiyl, L^2 představuje

(i) přímou vazbu,

(ii) alkylenové, alkenylenové, alkinylenové, cykloalkenylenové, cykloalkylenové, heteroaryldiyllové, heterocykloalkylenové nebo arylenové spojení, které může každé být případně substituované (a) kyselou funkční skupinou (nebo odpovídajícím chráněným derivátem), skupinou R^5 , $-ZH$, $-ZR^5$, $-C(=O)-R^5$, $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ nebo $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_P-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo (b) alkylovou skupinou substituovanou kyselou funkční skupinou (nebo odpovídajícím chráněným derivátem) nebo skupina $-ZH$, $-ZR^5$, $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo $-NY^1Y^2$,

(iii) spojení $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_P-$,

(iv) spojení $-Z^2-R^9-$

(v) spojení $-C(=O)-CH_2-C(=O)-$

(vi) spojení $-R^9-Z^2-R^9-$ nebo

(vii) spojení $-C(R^4)(R^8)-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_p-$

ve kterém

R^5 je alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, arylalkenylová skupina, arylalkinylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkenylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heteroarylalkenylová skupina, heteroarylalkinylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina,

R^6 je atom vodíku, R^5 nebo alkylová skupina substituovaná alkoxy skupinou, cykloalkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou nebo skupinou $-NY^1Y^2$,

R^7 a R^8 se zvolí nezávisle na sobě z případů atom vodíku nebo skupina zahrnující aminokyselinové boční řetězce a odpovídající chráněné deriváty, kyselou funkční skupinu (nebo odpovídající chráněný derivát), skupinu R^5 , $-ZR^5$, $-C(=O)-R^5$ nebo $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo alkylovou skupinu substituovanou kyselou funkční skupinou (nebo odpovídajícím chráněným derivátem) nebo skupina R^5 , $-ZR^5$, $-C(O)-R^5$, $-NY^1Y^2$, $-NH-C(=O)-R^5$, $-C(=O)-R^2-NH_2$, $-C(=O)-Ar^1-NH_2$, $-C(=O)-R^2-CO_2H$ nebo $-C(=O)-NY^1Y^2$, nebo R^6 a R^7 nebo R^6 a R^8 spolu s atomy, ke kterým se připojují, vytvářejí tříčlenný až šestičlenný heterocykloalkylový kruh,

R^9 je C_{1-6} alkylen případně substituovaný skupinou R^5 ,

R^{12} je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina,

heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina,
 R^{13} je alkylová skupina, arylová skupina, cykloalkylová skupina, heteroarylová nebo heterocykloalkylová či alkylová skupina substituovaná arylovou skupinou, kyselou funkční skupinou (nebo odpovídajícím chráněným derivátem), cykloalkylová skupina, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, skupina $-ZH$, $-ZR^5$, $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo $-NY^1Y^2$, Y^1 a Y^2 se zvolí nezávisle na sobě z případů atom vodíku, alkenylová skupina, alkylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkylová skupina, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo alkylová skupina substituovaná alkoxy skupinou, arylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, heterocykloalkylovou skupinou, hydroxylová skupinou, oxoskupinou, skupinou $-NY^1Y^2$ nebo jednou či více skupinami $-CO_2R^{12}$ nebo $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo skupina $-NY^1Y^2$ může vytvářet pětičlenný až sedmičlenný cyklický amin, který (i) může být případně substituovaný jedním či více substituenty zvolenými z případů alkoxy skupina, karboxamidoskupina, karboxylová skupina, hydroxylová skupina, oxoskupina (nebo jejich pětičlenné, šestičlenné či sedmičlenné cyklické acetalové deriváty), R^{13} , (ii) může též obsahovat další heteroatom zvolený z případů atom kyslíku, atom síry, SO_2 nebo NY^3 [kde Y^3 je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, skupina $C(=O)-R^{14}$, $-C(=O)-OR^{14}$ nebo $-SO_2R^{14}$ (kde R^{14} je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina)] a (iii) může být též kondenzovaný na další arylové, heteroarylové, heterocykloalkylové nebo cykloalkylové kruhy s vytvořením bicyklického nebo tricyklického kruhu

hového systému, Z^2 je skupina O, $S(O)_n$, NR^4 , $SONR^4$, $C(=O)NR^4$ nebo $C(=O)$ a

p je nula nebo celé číslo 1 až 4 a

Y je karboxylová skupina (nebo kyselý bioisoster) nebo skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$

a odpovídajících N-oxidů a prekurzorů léků a farmaceuticky přijatelných solí a solvátů (například hydrátů) těchto sloučenin a jejich N-oxidů a prekurzorů léků s výjimkou kyseliny (2-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamo}thiazol-4-yl)octové, 2-fenylacetylamo-3-{4-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)benzyloxyfenyl]propionové, 2-fenylacetylamo-3-(4{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-fenyl]ethoxy}fenyl)-propionové, 2-benzylsulfonylamino-3-{4-[4(3-(2-methylfenyl)ureido)benzyloxy]fenyl}propionové, (butan-1-sulfonylamino){2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)benzyl]benzofuran-6-yl}octové, 3-(benzylaminokarbonyl)(4{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]ethoxy}benzyl)propionové a 2-benzyloxykarbonylamino-3-(5-{-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]propyl}thiofen-2-yl)propionové s podmínkou, že L^1 nemůže představovat $(C_{1-6} \text{ alkylen})-C(=O)-NH-$ nebo C_{1-6} alkylen, kde Ar^1 představuje případně substituovaný fenylen, Y představuje karboxylovou skupinu, sulfoskupinu, skupinu $-PO_4H_2$ nebo tetrazolovou skupinu a L^2 představuje (i) přímou vazbu, (ii) alkylenové nebo alkenylové spojení, z nichž každé může být substituované (a) alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, arylovou skupinou, arylalkylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, heteroarylalkylovou skupinou nebo heterocykloalkylovou skupinou nebo (b) alkylovou skupinou substituovanou alkoxy skupinou, hydroxylovou skupinou, arylalkyloxy skupinou, heteroarylalkyloxy skupinou, alkylthioskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo skupinou $-C(=O)-NH_2$, (iii) spojení $-[C(=O)-$

$-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_p-$, kde R^4 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, R_6 je atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkenylalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, heterocykloalkylalkylová skupina nebo alkylová skupina substituovaná alkoxy skupinou, hydroxylovou skupinou nebo alkylthioskupinou, R^7 je atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkenylalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, heterocykloalkylalkylová skupina nebo alkylová skupina substituovaná alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, alkoxy skupinou, hydroxylovou skupinou, arylalkyloxyskupinou, heteroarylalkyloxyskupinou, alkylthioskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou a p je jedna, (iv) spojení $-Z^2-R^9-$, ve kterém Z^2 je atom kyslíku, atom síry, skupina NR^4 , SO_2NR^4 nebo $C(=)NR^4$ a R^9 je C_{1-4} alkylen, případně substituovaný alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou, cykloalkylalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, cykloalkenylalkylovou skupinou, arylovou skupinou, arylalkylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, heteroarylalkylovou skupinou, heterocykloalkylovou skupinou nebo heterocykloalkylalkylovou skupinou nebo (v) spojení $-CH_2-Z^2-R^9-$, ve kterém Z^2 je atom kyslíku, skupina NR^4 nebo $C(=O)NR^4$ a R^9 je C_{1-4} alkylen případně substituovaný alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou, cykloalkylalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, cykloalkenylalkylovou skupinou, arylovou sku-

pinou, arylalkylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, heteroarylalkylovou skupinou, heterocykloalkylovou skupinou nebo heterocykloalkylalkylovou skupinou.

V tomto popisu pojem "sloučeniny podle tohoto vynálezu" a ekvivalentní výrazy zahrnují sloučeniny obecného vzorce I, jak se popisují, výše a tento výraz zahrnuje prekurzory léků, farmaceuticky přijatelné soli a solváty, například hydráty, pokud to umožňuje souvislost. Podobně odkaz na meziprodukty, ať už jsou nebo nejsou předmětem nároků, zahrnuje jejich soli a solváty, pokud to umožňuje souvislost. Pro zachování srozumitelnosti jsou jednotlivé případy, ve kterých to umožňuje souvislost, někdy vyznačeny v textu, avšak tyto příklady jsou čistě ilustrativní a nemají vylučovat jiné případy, pokud to umožňuje souvislost.

Při použití výše a při popisu vynálezu mají následující pojmy, pokud není uvedeno jinak, následující významy.

"Pacient" zahrnuje člověka i jiné savce.

"Kyselý bioisoster" znamená skupinu, která vykazuje chemickou a fyzikální podobnost poskytující široce podobné biologické vlastnosti odpovídající karboxylové skupině [viz Lipinski, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 21, 283 (1986) "Bioisosterism In Drug Design", Yun, Hwahak Sekye, 33, 576-579 (1993) "Application Of Bioisosterism to New Drug Design", Zhao, Huaxue Tongbao, 1995, 34-38 "Bioisosteric Replacement And Development Of Lead Compounds In Drug Design", Graham, Theochem, 343, 105-109 (1995) "Theoretical Studies Applied To Drug Design: ab initio Electronic Distributions In Bioisosteres"]. Příklady vhodných kyselých bioisosterů zahrnují skupiny $-C(=O)-NHOH$, $-C(=O)-CH_2OH$,

-C(=O)-CH₂SH, -C(=O)-NH-CN, sulfoskupinu, fosfonoskupinu, alkylsulfonylkarbamoylovou skupinu, tetrazolylovou skupinu, arylsulfonylkarbamoylovou skupinu, heteroarylsulfonylkarbamoylovou skupinu, N-methoxykarbamoylovou skupinu, 3-hydroxy-3-cyklobuten-1,2-dionovou skupinu, 3,5-dioxo-1,2,4-oxadiazolidinylovou skupinu nebo skupiny heterocyklických fenolů, jako je 3-hydroxyisoxazolylová skupina a 3-hydroxy-1-methylpyrazolylová skupina.

"Kyselá funkční skupina" znamená skupinu obsahující kyselý vodík. "Odpovídající chráněné deriváty" jsou ty, ve kterých byl kyselý atom vodíku nahrazen vhodnou chránicí skupinou. Ohledně vhodných chránících skupin viz například T. W. Green a P. G. M. Wuts v "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991. Příklady kyselých funkčních skupin zahrnují karboxylové skupiny (a skupiny kyselých bioisosterů), hydroxylové skupiny, merkaptoskupiny a imidazolové skupiny. Příklady chráněných derivátů zahrnují estery karboxylových skupin, ethery hydroxylových skupin, thioethery merkaptoskupin a N-benzylové deriváty imidazolů.

"Acylová skupina" znamená skupinu H-CO- nebo alkyl-CO-, ve které alkylová skupina odpovídá danému popisu.

"Acylaminoskupina" je skupina acyl-NH-, ve které se acylová skupina definuje zde.

"Alkenylová skupina" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu obsahující dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku, která může být přímá či rozvětvená a obsahovat zhruba 2 až 15 uhlíkových atomů v řetězci. Preferované alkenylové skupiny mají v řetězci 2 až zhruba 12 uhlíkových atomů a ještě preferovanější 2 až 4 uhlíkové atomy. Pojem "rozvětvený", jak

09.05.00

se používá zde a v celém textu, znamená, že se jedna či více nižších alkylových skupin, jako je methylová skupina, ethylová skupina nebo propylová skupina, připojují na lineární řetězec, kterým je zde lineární alkenylový řetězec. Pojem "nižší alkenylová skupina" znamená zhruba 2 až zhruba 4 atomy uhlíku v řetězci, který může být přímý nebo rozvětvený. Příklady alkenylových skupin zahrnují ethenylovou skupinu, propenylovou skupinu, n-butenylovou skupinu, isobutenylovou 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 či rozvětvené alkenylové skupiny, kde pojem alkenylová skupina se popisuje zde. Příklady alkenylenových skupin zahrnují vinylenovou a propylenovou skupinu.

Pojem "alkoxyskupina" znamená skupinu alkyl-O-, ve které alkylová skupina odpovídá popisu, který se zde poskytuje. Příklady alkoxyskupin zahrnují methoxyskupinu, ethoxyskupinu, n-propoxyskupinu, isopropoxyskupinu, n-butoxyskupinu a heptoxyskupinu.

"Alkoxyalkoxyskupina" znamená skupinu alkyl-O-alkyl-O-, ve které alkylové skupiny odpovídají nezávisle popisu výše. Příklady alkoxyalkoxylových skupin zahrnují methoxymethoxyskupinu, methoxyethoxyskupinu, ethoxyethoxyskupinu a podobně.

Pojem "alkoxykarbonylová skupina" znamená skupinu alkyl-O-CO-, ve které alkylová skupina odpovídá popisu, který se zde poskytuje. Příklady alkoxykarbonylových skupin za-

hrnují methoxykarbonylovou skupinu a ethoxykarbonylovou skupinu.

Pojem "alkylová skupina", pokud se neuvádí jinak, znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu, která může být přímá nebo rozvětvená a obsahovat 1 až 15 atomů uhlíku v řetězci, případně substituovanou alkoxy skupinou nebo jedním či více atomy halogenu. Konkrétní alkylové skupiny mají od 1 do zhruba 6 atomů uhlíku. "Nižší alkylová skupina" jako skupina nebo část nižší alkoxy skupiny, nižší alkylthioskupiny, nižší alkylsulfinylové skupiny nebo nižší alkylsulfonylové skupiny znamená, pokud se neuvádí jinak, alifatickou uhlovodíkovou skupinu, která může být přímá nebo rozvětvená, mající zhruba 1 až zhruba 4 atomy uhlíku v řetězci. Příklady alkylových skupin zahrnují methylovou skupinu, ethylovou skupinu, n-propylovou skupinu, isopropylovou skupinu, n-butylovou skupinu, sek.butylovou skupinu, terc.butylovou skupinu, n-pentylovou skupinu, 3-pentylovou skupinu, heptylovou skupinu, oktylovou skupinu, nonylovou skupinu, decylovou skupinu a dodecylovou skupinu.

Pojem "alkylenová skupina" znamená alifatickou bivalentní skupinu odvozenou od přímé či rozvětvené alkylové skupiny, ve které pojem alkylová skupina odpovídá popisu, který se zde poskytuje. Příklady alkylenových skupin zahrnují methylenovou skupinu, ethylenovou skupinu a trimethylenovou skupinu.

Pojem "alkylendioxy skupina" znamená skupinu -O-alkylen-O-, ve které pojem alkylenová skupina odpovídá popisu, který se zde poskytuje. Příklady alkylendioxy skupin zahrnují methylendioxy skupinu a ethylendioxy skupinu.

Pojem "alkylsulfinylová skupina" znamená skupinu alkyl-SO-, ve které pojem alkylová skupina odpovídá popisu, který se zde poskytuje. Preferovanými alkylsulfinylovými skupinami jsou ty, ve kterých je alkylovou skupinou C₁₋₄ alkylová skupina.

Pojem "alkylsulfonylová skupina" znamená skupinu alkyl-SO₂-, ve které pojem alkylová skupina odpovídá popisu, který se poskytuje výše. Preferované alkylsulfonylové skupiny jsou ty, ve kterých je alkylovou skupinou C₁₋₄ alkylová skupina.

Pojem "alkylsulfonylkarbamoylová skupina" znamená skupinu alkyl-SO₂-NH-C(=O)-, ve které pojem alkylová skupina odpovídá výše poskytnutému popisu. Preferovanými alkylsulfonylkarbamoylovými skupinami jsou ty, ve kterých je alkylovou skupinou C₁₋₄ alkylová skupina.

Pojem "alkylthioskupina" znamená skupinu alkyl-S-, ve které pojem alkylová skupina odpovídá popisu poskytnutému výše. Příklady alkylthioskupin zahrnují methylthioskupinu, ethylthioskupinu, isopropylthioskupinu a heptylthioskupinu.

Pojem "alkinylová skupina" znamená alifatickou uhlovodíkovou skupinu obsahující trojnou vazbu mezi atomy uhlíku, která může být přímá či rozvětvená a má zhruba 2 až 15 atomů uhlíku v řetězci. Preferované alkinylové skupiny mají v řetězci 2 až zhruba 12 atomů uhlíku a preferovanější skupiny zhruba 2 až 4 atomy v řetězci. Příklady alkinylových skupin zahrnují ethinylovou skupinu, propinylovou skupinu, n-butylovou skupinu, isobutylovou skupinu, 3-methylbut-2-inylovou skupinu a n-pentylovou skupinu.

Pojem "alkinylenová skupina" znamená alifatickou bivalentní skupinu odvozenou od přímé či rozvětvené alkinylové skupiny, ve které alkinylová skupina odpovídá popisu, který se zde poskytuje. Příklady alkinylenových skupin zahrnují ethinylenovou skupinu a propinylenovou skupinu.

Pojem "aminokyselinové postranní řetězce" znamená substituent nacházející se na uhlíku mezi aminoskupinou a karboxylovou skupinou v α -aminokyselinách. Ohledně příkladů "odpovídajících chráněných derivátů" aminokyselinových postranních řetězců viz T. W. Green a P. G. M. Wuts v "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley a Sons, 1991.

Pojem "aroylová skupina" znamená skupinu aryl-CO-, ve které aroylová skupina odpovídá popisu, který se zde poskytuje. Příklady aroylových skupin zahrnují benzoylovou skupinu a 1- a 2-naftoylovou skupinu.

Pojem "aroylaminoskupina" je skupina aroyl-NH-, ve které pojem aroylová skupina odpovídá definici poskytnuté výše.

Pojem "arylová skupina" jako součást některé skupiny označuje (i) případně substituovanou monocyklickou či multicyklickou aromatickou karboxylovou skupinu o zhruba 6 až zhruba 14 atomech uhlíku, jako je fenylová skupina nebo naftylová skupina nebo (ii) případně substituovanou částečně nasycenou multicyklickou aromatickou karboxylovou skupinu, ve které jsou aroylová skupina a cykloalkylová nebo cykloalkenylová skupina spolu kondenzované s vytvořením cyklické struktury, jako je tetrahydronaftylový, indenylový nebo indanylový kruh. Arylové skupiny mohou být substituované

jedním či více substituenty arylových skupin, které mohou být stejné nebo rozdílné, kde "substituent arylové skupiny" zahrnuje například acylovou skupinu, acylaminoskupinu, alkoxy skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu, alkylendioxy skupinu, alkylsulfinylovou skupinu, alkylsulfonylovou skupinu, alkylthioskupinu, aroylovou skupinu, aroylaminoskupinu, arylovou skupinu, arylalkyloxyskupinu, arylalkyloxykarbonylovou skupinu, arylalkylthioskupinu, aryloxyskupinu, aryloxykarbonylovou skupinu, arylsulfinylovou skupinu, arylsulfonylovou skupinu, arylthioskupinu, karboxylovou skupinu, kyanoskupinu, atom halogenu, heteroaroylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, heteroarylalkyloxyskupinu, heteroaroylaminoskupinu, heteroaryloxyskupinu, hydroxylovou skupinu, nitroskupinu, trifluormethylovou skupinu, skupinu Y^4Y^5N- , Y^4Y^5NCO- , $Y^4Y^5NSO_2-$ (kde Y^4 a Y^5 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina nebo heteroarylalkylová skupina), skupinu $Y^4Y^5N-(C_{2-6} \text{ alkylen})-Z^3-$ [kde Z^3 je atom kyslíku, skupina NR^6 nebo $S(O)_n$], skupinu alkyl- $C(=O)-Y^4N-$, skupinu alkyl- $-SO_2-Y^4N-$ nebo alkylovou skupinu případně substituovanou arylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, hydroxylovou skupinou nebo skupinou Y^4Y^5N- . Pokud L^2 obsahuje případně substituovanou arylovou skupinu, může tato skupina konkrétně být případně substituovanou fenylovou skupinou.

Pojem "arylalkenylová skupina" znamená skupinu aryl-alkenyl-, ve které arylové a alkenylové skupiny odpovídají popisům poskytnutým výše. Preferované arylalkenylové skupiny obsahují nižší alkenylový zbytek. Příklady arylalkenylových skupin zahrnují styrylovou a fenylallylovou skupinu.

Pojem "arylalkylová skupina" znamená aryl-alkylovou

09.08.00

skupinu, ve které arylové a alkylové zbytky odpovídají popisu poskytnutému výše. Preferované arylalkylové skupiny obsahují C_{1-4} alkylové skupiny. Příklady arylalkylových skupin zahrnují benzylovou skupinu, 2-fenylethylovou skupinu a naftalenmethylovou skupinu.

Pojem "arylalkyloxyskupina" znamená skupinu arylalkyl-O-, ve které arylalkylové skupiny odpovídají definici poskytnuté výše. Příklady arylalkyloxyskupin zahrnují benzyloxyskupinu a 1- nebo 2-naftalenmethoxyskupinu.

Pojem "arylalkyloxykarbonylová skupina" znamená skupinu arylalkyl-O-CO-, ve které arylalkylové skupiny odpovídají definici popsané výše. Příkladem arylalkyloxykarbonylové skupiny je benzyloxykarbonylová skupina.

Pojem "arylalkylthioskupina" znamená skupinu arylalkyl-S-, ve které arylalkylová skupina odpovídá definici popsané výše. Příkladem arylalkylthioskupiny je benzylthioskupina.

Pojem "arylalkinylová skupina" znamená skupinu aryl-alkinyl-, ve které arylová skupina a alkinyllová skupina odpovídají definici popsané výše. Příklady arylalkinylových skupin zahrnují fenylethinylovou skupinu a 3-fenylbut-2-inylovou skupinu.

Pojem "arylenová skupina" znamená případně substituovanou bivalentní skupinu odvozenou od některé arylové skupiny. Příklady arylenových skupin zahrnují případně substituovanou fenyleneovou skupinu, naftyleneovou skupinu a indanyleneovou skupinu. Pokud je Ar^1 arylenová skupina, může konkrétně představovat případně substituovanou fenyleneovou skupinu.

09.08.00

Vhodné substituenty zahrnují jeden či více "substituentů arylových skupin", jak se definují výše, zejména atom halogenu, methylovou skupinu nebo methoxyskupinu.

Pojem "aryloxyskupina" znamená skupinu aryl-O-, ve které arylová skupina odpovídá definici popsané výše. Příklady aryloxyskupin zahrnují případně substituované fenoxyskupiny a naftoxyskupiny.

Pojem "aryloxykarbonylová skupina" znamená skupinu aryl-O-C(=O)-, ve které arylová skupina odpovídá definici popsané výše. Příklady aryloxykarbonylových skupin zahrnují fenoxycarbonylovou skupinu a naftoxykarbonylovou skupinu.

Pojem "arylsulfinylová skupina" znamená skupinu aryl-SO-, ve které arylová skupina odpovídá definici popsané výše.

Pojem "arylsulfonylová skupina" znamená skupinu aryl-SO₂-, ve které arylová skupina odpovídá definici popsané výše.

Pojem "arylsulfonylkarbamoylová skupina" znamená skupinu aryl-SO₂-NH-C(=O)-, ve které arylová skupina odpovídá definici popsané výše.

Pojem "arylthioskupina" znamená skupinu aryl-S-, ve které arylová skupina odpovídá definici popsané výše. Příklady arylthioskupin zahrnují fenylthioskupinu a naftylthioskupinu.

Pojem "azaheteroarylová skupina" znamená aromatickou karboxylovou skupinu o zhruba 5 až 10 členech kruhu, ve kte-

09.08.00

ré jeden ze členů kruhu je atom dusíku a další členové kruhu se volí z atomů uhlíku, kyslíku, síry či dusíku. Příklady azaheteroarylových skupin zahrnují pyridylovou skupinu, pyrimidinylovou skupinu, chinolylovou skupinu, isochinolylovou skupinu, chinazolinyllovou skupinu, imidazolylovou skupinu a benzimidazolylovou skupinu.

Pojem "cykloalkenylová skupina" znamená nearomatický monocyklický či multicyklický kruhový systém obsahující alespoň jednu dvojnou vazbu mezi atomy uhlíku a mající zhruba 3 až 10 atomů uhlíku. Příklady monocyklických cykloalkenylových kruhů zahrnují cyklopentenyllový kruh, cyklohexenyllový kruh nebo cykloheptenyllový kruh.

Pojem "cykloalkenylalkylová skupina" znamená skupinu cykloalkenyl-alkyl-, ve které pojmy cykloalkenylová skupina a alkylová skupina odpovídají popisu poskytnutému výše. Příklady cykloalkenylalkylových skupin zahrnují cyklopentenylmethylovou skupinu, cyklohexenylmethylovou skupinu nebo cykloheptenylmethylovou skupinu.

Pojem "cykloalkenyleneová skupina" znamená bivalentní skupinu odvozenou od nenasyceného monocyklického uhlovodíku o zhruba 3 až 10 atomech uhlíku odstraněním atomu vodíku z každého ze dvou různých atomů uhlíku kruhu. Příklady cykloalkenyleneových skupin zahrnují cyklopentenyleneovou skupinu a cyklohexenyleneovou skupinu.

Pojem "cykloalkylová skupina" znamená nasycený monocyklický nebo bicyklický kruhový systém o zhruba 3 až zhruba 10 atomech uhlíku případně substituovaných oxoskupinou. Příklady monocyklických cykloalkylových kruhů zahrnují C_{3-8} cykloalkylové kruhy, jako je cyklopropyllový kruh, cyklopen-

tylový kruh, cyklohexylový kruh a cykloheptylový kruh.

Pojem "cykloalkylalkylová skupina" znamená skupinu cykloalkyl-alkyl-, ve které pojmy cykloalkylová a alkylová skupina odpovídají definici popsané výše. Příklady monocyklických cykloalkylalkylových skupin zahrnují cyklopropylmethylovou skupinu, cyklopentylmethylovou skupinu, cyklohexylmethylovou skupinu a cykloheptylmethylovou skupinu.

Pojem "cykloalkylenová skupina" znamená bivalentní skupinu odvozenou od nasyceného monocyklického uhlovodíku o zhruba 3 až 10 atomech uhlíku odstraněním jednoho atomu vodíku z každého z dvou různých atomů uhlíku kruhu. Příklady cykloalkenylenových skupin zahrnují cyklopentylenovou skupinu a cyklohexylenovou skupinu.

Pojmy "halo" nebo "halogen" znamenají fluor, chlor, brom nebo jod. Preferuje se fluor nebo chlor.

Pojem "heteroaroylová skupina" znamená skupinu heteroaryl-C(=O)-, ve které se pojem heteroaroylová skupina definuje výše. Příklady těchto skupin zahrnují pyridylkarbo-nylovou skupinu.

Pojem "heteroaroylaminoskupina" znamená skupinu heteroaroyl-NH-, ve které heteroaroylová skupina odpovídá definici popsané výše.

Pojem "heteroaroylová skupina" jako skupina nebo část některé skupiny označuje (i) případně substituovaný monocyklický nebo multicyklický organický zbytek o 5 až 10 členech kruhu, ve kterém je jeden nebo více členů kruhu odlišný od atomu uhlíku, například atom dusíku, kyslíku nebo síry,

09.08.00

(příklady těchto 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, chinazolinolylovou skupinu, chinolylovou skupinu, 1,3,4-thiadiazolylovou skupinu, thiazolylovou skupinu, thienylovou skupinu a triazolylovou skupinu, případně substituovanou jednou či více substituenty arylových skupin, jak se definují výše, (ii) případně substituovaný částečně nasycený multicyklický heterokarboxylový zbytek, ve kterém jsou heteroarylová a cykloalkylová nebo cykloalkenylová skupina spolu kondenzované s vytvořením cyklické struktury (příkladem těchto skupin jsou pyrindanylové skupiny). Případné substituenty zahrnují jeden nebo více "substituentů arylových skupin", jak se definují výše. Jestliže L^2 obsahuje případně substituovanou heteroarylovou skupinu, může konkrétně tato skupina představovat případně substituovanou "azaheteroarylovou skupinu".

Pojem "heteroarylalkenylová skupina" znamená skupinu heteroaryl-alkenyl-, ve které heteroarylová a alkenylová skupina odpovídají definici popsané výše. Preferované heteroarylalkenylové skupiny obsahují nižší alkenylový zbytek. Příklady heteroarylalkenylových skupin zahrnují pyridylethylovou skupinu a pyridylallylovou skupinu.

Pojem "heteroarylalkylová skupina" znamená skupinu heteroaryl-alkyl-, ve které heteroarylové a alkylové skupiny odpovídají popisu poskytnutému výše. Preferované heteroarylalkylové skupiny obsahují C_{1-4} alkylovou skupinu. Příklady heteroarylalkylových skupin zahrnují pyridylmethylovou sku-

09.08.00

pinu.

Pojem "heteroarylalkyloxyskupina" znamená skupinu heteroarylalkyl-O-, ve které heteroarylalkylová skupina odpovídá popisu poskytnutému výše. Příklady heteroaryloxyskupin zahrnují případně substituovanou pyridylmethoxyskupinu.

Pojem "heteroarylalkinylová skupina" znamená skupinu heteroaryl-alkinyl-, ve které heteroarylové a alkinylové skupiny odpovídají popisu poskytnutému výše. Příklady heteroarylalkinylových skupin zahrnují pyridylethinylovou skupinu a 3-pyridylbut-2-inylovou skupinu.

Pojem "heteroaryldiyllová skupina" znamená bivalentní skupinu odvozenou od aromatického monocyklického či multicyklického organického zbytku o zhruba 5 až 10 členech kruhu, ve které je jeden nebo více členů kruhu tvořen prvkem jiným než je uhlík, například dusíkem, kyslíkem či sírou, a který je případně substituovaný jedním či více "substituenty arylových skupin", jak se definují výše. Jestliže Ar^1 je heteroaryldiyllová skupina, může zejména představovat případně substituovanou pyridindiylovou skupinu.

Pojem "heteroaryloxyskupina" znamená skupinu heteroaryl-O-, ve které pojem heteroarylová skupina odpovídá popisu výše. Příklady heteroaryloxyskupin zahrnují případně substituovanou pyridyloxyskupinu.

Pojem "heteroarylsulfonylkarbamoylová skupina" znamená skupinu heteroaryl-SO₂-NH-C(=O)-, ve které heteroarylová skupina odpovídá popisu výše.

Pojem "heterocykloalkylová skupina" znamená (i) cyk-

09.08.00

loalkylovou skupinu o zhruba 3 až 7 členech kruhu obsahující jeden či více heteroatomů zvolených z případů atom kyslíku, atom síry nebo skupina NY^e (kde Y^e je atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a arylová skupina), (ii) případně substituovaný částečně nasycený multicyklický heterokarbocyklický zbytek, ve kterém arylový (nebo heteroarylový) kruh a heterocyklická skupina jsou spolu kondenzované s vytvořením cyklické struktury (příklady těchto skupin zahrnují chromanylovou skupinu, dihydrobenzofuranylovou skupinu, indolinylovou skupinu a pyridolinylovou skupinu).

Pojem "heterocykloalkylalkylová skupina" znamená skupinu heterocykloalkyl-alkyl-, ve které heterocykloalkylová skupina a alkylová skupina odpovídají popisu poskytnutému výše.

Pojem "heterocykloalkylenová skupina" znamená bivalentní skupinu odvozenou od nasyceného monocyklického uhlovodíku o zhruba 5 až 7 členech, který obsahuje jeden nebo více heteroatomů zvolených z příkladů atom kyslíku, atom síry nebo skupina NY^e (kde Y^e je atom vodíku, alkylová skupina, arylalkylová skupina a arylová skupina) a je případně substituovaný oxoskupinou, odstraněním atomu vodíku z každého ze dvou různých atomů uhlíku kruhu nebo, když NY^e je skupina NH, odstraněním atomu vodíku z jednoho atomu uhlíku kruhu a atomu vodíku ze skupiny NH nebo, jestliže kruh obsahuje dva heteroatomy NY^e a NY^e je NH, odstraněním atomu vodíku z obou atomů dusíku.

Pojem "skupina Y^4Y^5N -" znamená substituovanou či nesubstituovanou aminoskupinu, ve které Y^4 a Y^5 odpovídají popisu výše. Příklady skupin zahrnují aminoskupinu (H_2N -), methylaminoskupinu, ethylmethylaminoskupinu, dimethylamino-

09.06.00

skupinu a diethylaminoskupinu.

Pojem "skupina Y^4Y^5NCO- " znamená substituovanou či nesubstituovanou karbamoylovou skupinu, ve které Y^4 a Y^5 odpovídají popisu výše. Příklady skupin jsou karbamoylová (H_2NCO-) a dimethylkarbamoylová (Me_2NCO-) skupina.

Pojem "skupina $Y^4Y^5NSO_2-$ " znamená substituovanou či nesubstituovanou sulfamoylovou skupinu, ve které Y^4 a Y^5 jsou podle popisu výše. Příklady skupin jsou sulfamoylová (H_2NSO_2-) a dimethylsulfamoylová (Me_2NSO_2-) skupina.

Pojem "prekurzor léku" znamená sloučeninu, která se přeměňuje in vivo metabolickými cestami (například hydrolýzou) na sloučeninu obecného vzorce I včetně jejich N-oxidů. Například ester sloučeniny obecného vzorce I obsahující hydroxylovou skupinu se může převést hydrolýzou in vivo na mateřskou molekulu. Alternativně lze ester sloučeniny obecného vzorce I obsahující karboxylovou skupinu převést hydrolýzou in vivo na mateřskou molekulu.

Vhodné estery sloučenin obecného vzorce I obsahujících hydroxylovou skupinu jsou například acetaty, citraty, laktaty, tartaraty, malonaty, oxalaty, salicylaty, pripionaty, sukcinaty, fumaraty, maleaty, methylen-bis- β -hydroxy-naftoaty, gentisaty, isethionaty, di-p-toluoyltartaraty, methansulfonaty, ethansulfonaty, benzensulfonaty, p-toluen-sulfonaty, cyklohexylsulfonaty a chinaty.

Zvláště použitelná skupina esterů sloučeniny obecného vzorce I obsahujících hydroxylovou skupinu se může vytvářet z kyselých zbytků zvolených z případů popsaných Bundgaardem a kol., J. Med. Chem., 32. 2503-2507 (1989) a zahrnuje sub-

stituované (aminomethyl)benzoaty, například dialkylaminomethylbenzoaty, ve kterých se mohou dvě alkylové skupiny spolu spojovat nebo mohou být přerušené atomem kyslíku nebo mohou být případně nahrazené atomem dusíku, například alkylovaným atomem dusíku, konkrétněji (morfolinomethyl)benzoaty, například 3- nebo 4-(morfolinomethyl)benzoaty a (4-alkylpiperazin-1-yl)benzoaty, například 3- nebo 4-(4-alkylpiperazin-1-yl)benzoaty.

Pokud sloučenina podle tohoto vynálezu obsahuje karboxylovou skupinu nebo dostatečně kyselý bioisoster, lze vytvořit bázeckou adiční sůl, která je jednoduchá a vhodnější pro použití a v praxi použití této formy soli samo o sobě odpovídá použití formy volné kyseliny. Báze, které lze použít pro přípravu bázeckých kyselých solí zahrnují přednostně ty, které poskytují v kombinaci s volnou kyselinou farmaceuticky přijatelné soli, to jest soli, jejichž kationty jsou pro pacienta ve farmaceutických dávkách solí netoxické, takže prospěšné inhibiční účinky charakteristické pro volnou kyselinu nejsou poškozeny vedlejšími účinky, které lze připsat kationtům. Farmaceuticky přijatelné soli včetně těch, které se odvozují od alkalických kovů a kovů alkalických zemin, zahrnují v rámci tohoto vynálezu soli odvozené od následujících bází: hydrid sodný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid vápenatý, hydroxid hlinitý, hydroxid lithný, hydroxid hořečnatý, hydroxid zinečnatý, hydroxid amonný, ethylendiamin, N-methylglukamin, lysin, arginin, ornithin, cholin, N,N'-dibenzylethylendiamin, chlorprokain, diethanolamin, prokain, N-benzylfenethylamin, diethylamin, piperazin, tris(hydroxymethyl)aminomethan, tetramethylamoniuhydroxid a podobně.

Některé ze sloučenin podle tohoto vynálezu jsou bá-

zické a tyto sloučeniny jsou použitelné ve formě volné báze nebo ve formě farmaceuticky přijatelné adiční soli této báze.

Kyselé adiční soli jsou vhodnější formou pro užívání a v praxi použití této formy soli odpovídají použití formy volné báze. Kyseliny, které lze použít pro přípravu kyselých adičních solí zahrnují přednostně ty, které poskytují při kombinaci s volnou bází farmaceuticky přijatelné soli, to jest soli, jejichž anionty jsou netoxické pro pacienta ve farmaceutických dávkách solí, takže příznivé inhibiční účinky charakteristické pro volnou bázi nejsou poškozeny vedlejšími účinky, které lze připsat aniontům. I když se preferují farmaceuticky přijatelné soli těchto bázeických sloučenin, lze použít veškeré kyselé adiční soli jako zdroje formy volné báze, i když konkrétní sůl jako taková se požaduje pouze jako meziprodukt, jako je tomu například, jestliže se sůl vytváří pouze pro účely čištění a identifikace nebo jestliže se používá jako meziprodukt při přípravě farmaceuticky přijatelné soli iontoměničovými způsoby. Farmaceuticky přijatelné soli v rámci tohoto vynálezu jsou soli odvozené od minerálních kyselin a organických kyselin a zahrnují hydrohalidy, například hydrochloridy a hydrobromidy, sulfaty, fosfáty, nitraty, sulfamáty, acetaty, citraty, laktaty, tartaraty, malonaty, oxalaty, salicylaty, pripionaty, sukcinaty, fumaraty, maleaty, methylen-bis-b-hydroxynaftoaty, gentisaty, isethionaty, di-p-toluoyltartaraty, methansulfonaty, ethansulfonaty, benzensulfonaty, p-toluensulfonaty, cyklohexylsulfamaty a chinaty.

Soli sloučenin podle vynálezu jsou použitelné samy o sobě jako aktivní sloučeniny i pro účely čištění sloučenin například použitím rozdílů v rozpustnosti mezi solemi a ma-

09.05.00

teřskými sloučeninami, vedlejšími produkty a/nebo výchozími látkami způsoby dobře známými tomu, kdo má zkušenost v oboru.

S odkazem na obecný vzorec I výše se preferuje následující uspořádání skupin.

R^1 může zejména představovat atom vodíku, zvláště pokud

X^1 představuje $C-R^{1o}$, kde

R^{1o} je nižší alkylová skupina, nižší alkoxykupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkylsulfinylová skupina nebo nižší alkylsulfonylová skupina.

R^1 může též zejména představovat atom vodíku, zvláště atom fluoru a atom chloru.

R^1 může též zejména představovat nižší alkylovou skupinu (například methylovou skupinu), zvláště pokud

X^1 představuje atom dusíku.

R^1 může též zejména představovat nižší alkoxykupinu (například methoxykupinu), zvláště jestliže

X^1 představuje N.

X^1 může zejména představovat skupinu CR^{1o} zvláště je-li

R^{1o} nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxykupina (například methylová skupina nebo methoxykupina).

X^1 může zejména představovat atom dusíku.

X^2 může zejména představovat CR^{1o} , zvláště je-li

R^{1o} nižší alkylová skupina (například nižší methylová skupina), nižší alkoxykupina (například methoxykupina), nižší alkylthioskupina (například methylthioskupina), nižší alkylsulfinylová skupina (například methylsulfinylová skupina) nebo nižší alkylsulfonylová skupina (například methylsulfonylová skupina).

X^3 může zejména představovat skupinu CH.

09.06.00

X^3 může zejména představovat atom dusíku.

X^6 může zejména představovat skupinu CR^{10} a přednostně skupinu CH.

Jeden z X^4 a X^5 může zejména představovat skupinu CR^{11} a druhý skupinu CR^{10} , zejména skupinu CH.

Ve skupině R^{11} může zbytek

L^1 může zejména představovat spojení $-R^2-R^3-$, ve kterém

R^2 představuje přímý či rozvětvený C_{1-6} alkylenový řetězec, zejména přímý či rozvětvený C_{1-4} alkylenový řetězec a

R^3 představuje (a) $-C(=Z)-NR^4-$, přednostně $-C(=O)-NH-$ nebo (b) $-Z^1-$, přednostně $-O-$.

Ve skupině R^{11} může zbytek

Ar^1 zejména představovat (a) případně substituovaný arylen, jako je případně substituovaný m- nebo p-fenylen, přednostně případně substituovaný p-fenylen nebo (b) případně substituovanou heteroaryldiyllovou skupinu, jako je případně substituovaná pyridindiyllová skupina, přednostně p-pyridindiyllová skupina, ještě lépe pyridin-2,5-diyllová skupina. Preferované případné substituenty zahrnují C_{1-4} alkylovou skupinu, zejména methylovou skupinu a C_{1-4} alkokyskupinu, zejména methoxyskupinu.

Ve skupině R^{11} může zbytek

L^2 zejména představovat (a) přímou vazbu (b) případně substituované alkylenové spojení, zvláště případně substituovaný ethylen (c) nesubstituované alkenylenové spojení, zvláště vinylen nebo (d) spojení $-Z^2-R^9-$, jako je $-O-CH_2-$, $-S(O)_n-$, $-CH_2-$, $-S(O)_n-CH_2-CH_2-$ nebo zvláště $-NH-CH_2-$. Preferované případné substituenty v rámci (b) zahrnují nižší alkylovou skupinu (například methylovou skupinu), arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-$

09.06.00

$-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ a $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)-(R^7)]_P-C(=O)-NY^1Y^2$.

L^2 je přednostně skupina $\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ -C-CH_2- \\ | \\ R^{15} \end{array}$, kde

R^4 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina (například methylová skupina) a R^{15} představuje nižší alkylovou skupinu (například methylovou skupinu) nebo R^4 je atom vodíku a R^{15} představuje arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ nebo $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_P-C(=O)-NY^1Y^2$.

L^2 je přednostně skupina $\begin{array}{c} -CH-CH_2- \\ | \\ R^{15} \end{array}$

zejména $\begin{array}{c} -CH-CH_2- \\ | \\ R^{15} \end{array}$, kde R^{15} představuje $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$,

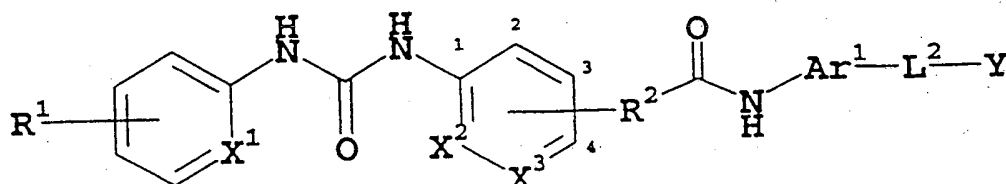
$-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$ nebo $-NY^1Y^2$.

Ve skupině R^{11} může zbytek Y zejména představovat karboxylovou kyselinu nebo kyselý bioisoster.

Je třeba si uvědomit, že tento vynález pokrývá všechny vhodné kombinace konkrétních a preferovaných uspořádání skupin, které se zde uvádějí.

Konkrétní skupina sloučenin podle tohoto vynálezu

jsou sloučeniny obecného vzorce Ia



(Ia)

ve kterém

R^1 , R^2 , L^2 , X^1 , X^2 , X^3 a Y jsou podle definice, která se uvádí výše,

Ar^1 je arylen a

$-R^2-C(=O)-NH-Ar^1-L^2-Y$ se připojuje v poloze 3 nebo 4 kruhu

a jejich lékové prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty (nebo hydráty) sloučenin obecného vzorce Ia a jejich lékové prekurzory.

Sloučenina obecného vzorce Ia, ve které R^1 představuje atom vodíku se preferuje.

Preferují se sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých R^2 představuje přímý nebo rozvětvený C_{1-6} alkylenový řetě-

09.08.00

zec, zejména přímý či rozvětvený C_{1-4} alkylenový řetězec, konkrétněji methylen.

Preferují se sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých

Ar^1 představuje případně substituovaný arylen, zejména případně substituovaný m- nebo p-fenylen, konkrétněji případně substituovaný p-fenylen. Preferované substituenty Ar^1 zahrnují C_{1-4} alkylovou skupinu a C_{1-4} alkoxy skupinu, zejména methylovou skupinu a methoxy skupinu.

Preferují se sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterém L^2 představují případně substituované alkylenové spojení, zejména ethylen nebo substituovaný ethylen. Preferovanými případnými substituenty jsou nižší alkylová skupina (methylová skupina), arylová skupina, heteroarylová skupina, skupina $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ nebo $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_P-C(=O)-NY^1Y^2$. Zvláště se preferují sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých

L^2 je spojení $-C-\overset{\overset{R^4}{|}}{\underset{\underset{R^{15}}{|}}{CH_2}}-$, kde

R^4 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina (například methylová skupina) a

R^{15} představuje nižší alkylovou skupinu (například methylovou skupinu) nebo kde

R^4 je atom vodíku a

R^{15} představuje arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ a $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_P-C(=O)-NY^1Y^2$.

09.05.00

Zvláště se preferují sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých

L^2 představuje spojení $\begin{array}{c} -CH-CH_2- \\ | \\ R^{15} \end{array}$, zejména

$\begin{array}{c} -CH-CH_2- \\ | \\ R^{15} \end{array}$, kde R^{15} představuje skupiny $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$,

$-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$ nebo $-NY^1Y^2$.

Preferují se sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých

X^1 představuje skupinu CR^{10} , zejména pokud

R^{10} je nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxy skupina (například methylová skupina nebo methoxy skupina).

Rovněž se preferují sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých

X^2 představuje skupinu CR^{10} , zejména pokud

R^{10} je nižší alkylová skupina (například methylová skupina), nižší alkoxy skupina (například methoxy skupina), nižší alkylthio skupina (například methylthio skupina), nižší alkylsulfinylová skupina (například methylsulfinylová skupina) nebo nižší alkylsulfonylová skupina (například methylsulfonylová skupina).

Preferují se též sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých

X^3 představuje skupinu CH.

Preferují se sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých

Y představuje karboxylovou skupinu.

Skupina $-R^2-C(=O)-NH-Ar^1-L^2-Y$ může být přednostně připojená k poloze 4 kruhu.

Preferovaná skupina sloučenin podle tohoto vynálezu zahrnuje sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých

R^1 je atom vodíku,

R^2 je přímý nebo rozvětvený C_{1-4} alkylenový řetězec (zejména methylenový řetězec),

Ar^1 je případně substituovaný arylen [zejména p-fenylen a methyl- nebo methoxy-substituovaný p-fenylen],

L^2 je substituované alkylenové spojení [zejména $-\underset{\substack{| \\ R^{15}}}{CH}-CH_2-$,

kde

R^{15} představuje $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$,
 $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$ nebo $-NY^1Y^2$],

X^1 a X^2 představují CR^{10} (zejména pokud R^{10} je methylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfinylová skupina nebo methylsulfonylová skupina),
 X^3 představuje skupinu CH,

Y představuje karboxylovou skupinu a skupina

$-R^2-C(=O)-NH-Ar^1-L^2-Y$ se připojuje v poloze 4 kruhu a odpovídající N-oxidy a prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty (například hydráty) těchto sloučenin a jejich N-oxidů a prekurzorů.

Preferují se sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých

R^{15} představuje $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, zejména pokud

R^{12} je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina (například methylová skupina) a

R^{13} je nižší alkylová skupina (například methylová skupina),

arylová skupina (například případně substituovaná fenylová skupina), heteroarylová skupina (například případně substituovaná pyridylová skupina, případně substituovaná thienylová skupina, případně substituovaná isoxazolylová skupina, případně substituovaná pyridazylová skupina), heterocykloalkylová skupina (například tetrahydropyran-4-ylová skupina), karboxylová skupina substituovaná alkylovou skupinou (například $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$ a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$), alkylová skupina substituovaná skupinou $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ (například aminomethylová skupina a morfolin-1-ylmethylová skupina) nebo alkylová skupina substituovaná alkylalkoxyskupinou (například skupina $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$).

Preferují se též sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých

R^{15} představuje skupinu $-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{C}(=\text{O})-\text{OR}^{13}$, zejména jestliže R^{12} je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina (například methylová skupina), a

R^{13} je nižší alkylová skupina (například ethylová skupina) nebo alkylová skupina substituovaná arylovou skupinou (například benzylová skupina).

Preferují se též sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých

R^{15} představuje skupinu $-\text{N}(\text{R}^{12})-\text{SO}_2-\text{R}^{13}$, zejména jestliže R^{12} je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina (například methylová skupina) a

R^{13} je nižší alkylová skupina (například methylová skupina), arylová skupina [například případně substituovaná fenylová skupina nebo případně substituovaná naftylová skupina (zejména dimethylaminonaft-1-ylová skupina)], heteroarylová skupina (například případně substituovaná pyridylová skupina nebo případně substituovaná imidazolylová skupina).

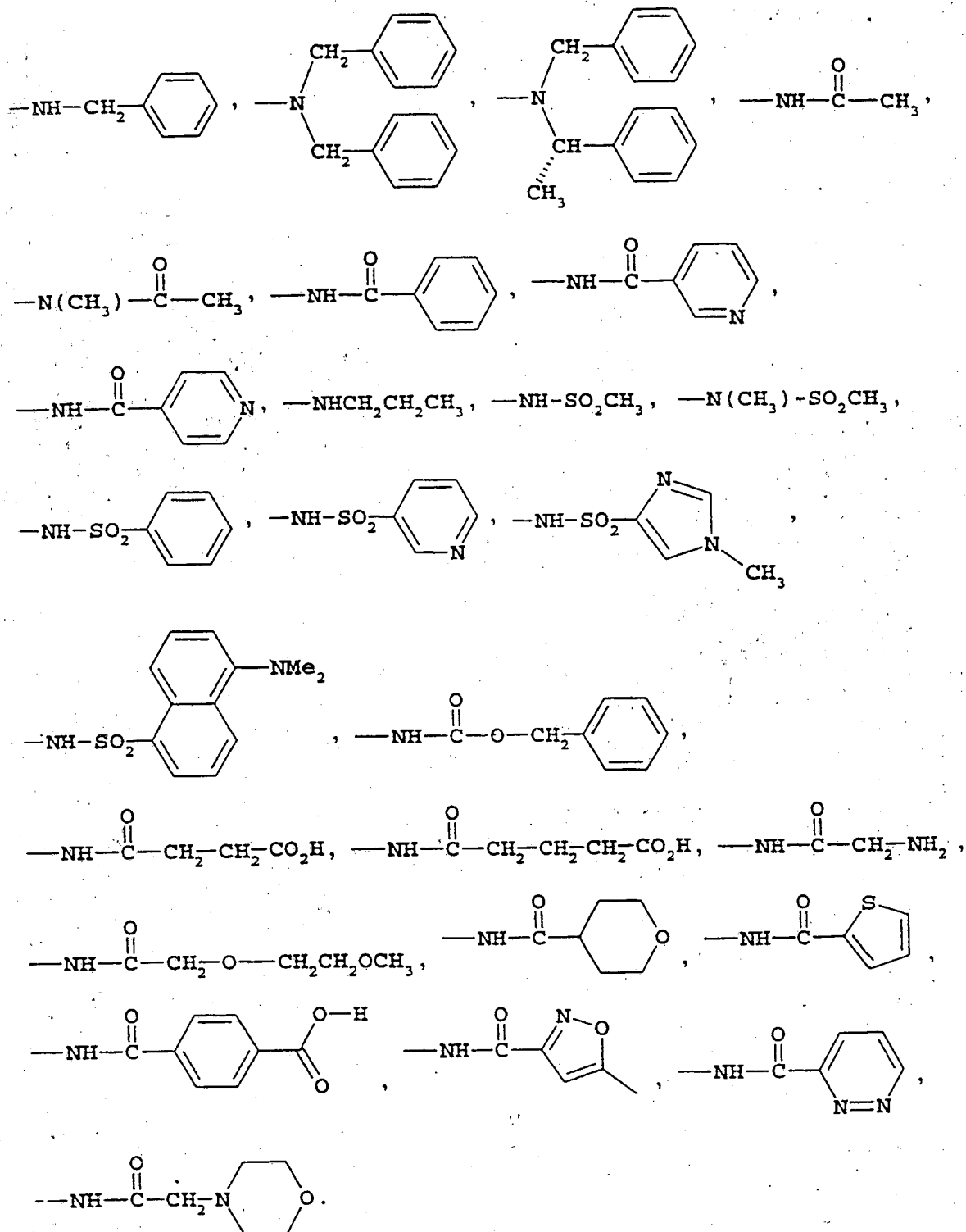
09.06.00

Preferují se též sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých R^{15} představuje skupinu $-NY^1Y^2$, zejména pokud Y^1 a Y^2 představují atomy vodíku.

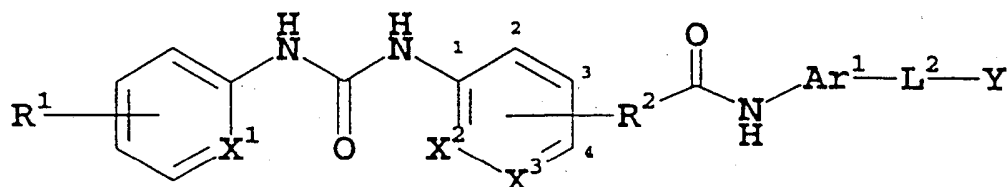
Preferují se též sloučeniny obecného vzorce Ia, ve kterých R^{15} představuje $-NY^1Y^2$, zejména pokud Y^1 je atom vodíku a Y^2 je nižší alkylová skupina (například propylová skupina) nebo alkylová skupina substituovaná arylovou skupinou [například $-\text{CH}_2-\text{Ph}$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{Ph}$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Ph}$].

Zvláště preferovanými sloučeninami obecného vzorce Ia jsou takové sloučeniny, ve kterých R^{15} je aminoskupina.

09.08.00



Další konkrétní skupinu sloučenin podle tohoto vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce Ib



(Ib)

ve kterém

R^1 , R^2 , L^2 , X^1 , X^2 , X^3 a Y jsou podle definice popsané výše,

Ar^1 je heteroaryldiyllová skupina a $-R^2-C(=O)-NH-Ar^1-L^2-Y$ se připojuje v poloze 3 nebo 4 kruhu

a jejich prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty (například hydráty) sloučenin obecného vzorce Ib a jejich prekurzory.

Preferují se sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

R^1 představuje atom vodíku.

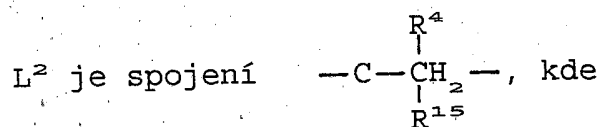
Preferují se sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

R^2 představuje přímý či rozvětvený C_{1-6} alkylenový řetězec, zejména přímý či rozvětvený C_{1-4} alkylenový řetězec konkrétně

něji methylenový řetězec.

Preferují se též sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých Ar^1 představuje případně substituovanou heteroaryldiyllovou skupinu, zejména případně substituovanou pyridindiylovou skupinu, konkrétněji případně substituovanou p-pyridindiylovou skupinu, přednostně pyridin-2,5-diylovou skupinu. Preferované substituenty zahrnují C_{1-4} alkylovou skupinu a C_{1-4} alkoxy skupinu, zejména methylovou skupinu a methoxy skupinu.

Zvláště se preferují sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých L^2 představuje případně substituované alkylenové spojení, zejména ethylenové nebo substituované ethylenové spojení. Preferovanými případnými substituenty jsou nižší alkylová skupina (například methylová skupina), arylová skupina, heteroarylová skupina, skupina $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ nebo $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_p-C(=O)-NY^1Y^2$. Zvláště se preferují sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých



R^4 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina (například methylová skupina) a

R^{15} představuje nižší alkylovou skupinu (například methylovou skupinu) nebo kde

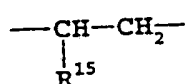
R^4 je atom vodíku a

R^{15} představuje arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu,

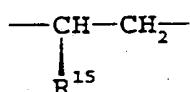
skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ a $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_p-C(=O)-NY^1Y^2$.

Zvláště se preferují sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

L^2 představuje spojení



, zejména



, kde

R^{15} představuje $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$ nebo $-NY^1Y^2$.

Preferují se sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

X^1 představuje skupinu CR^{10} , zejména pokud

R^{10} je nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxykupina (například methylová skupina nebo methoxykupina).

Rovněž se preferují sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

X^2 představuje skupinu CR^{10} , zejména pokud

R^{10} je nižší alkylová skupina (například methylová skupina), nižší alkoxykupina (například methoxykupina), nižší alkylthioskupina (například methylthioskupina), nižší alkylsulfinylová skupina (například methylsulfinylová skupina) nebo nižší alkylsulfonylová skupina (například methylsulfonylová skupina).

Rovněž se preferují sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

X^3 představuje skupinu CH.

Preferují se sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých
Y představuje karboxylovou skupinu.

Skupina $-R^2-C(=O)-NH-Ar^1-L^2-Y$ může být přednostně připojena v poloze 4 kruhu.

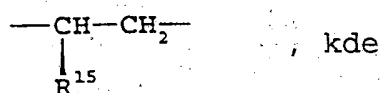
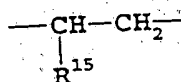
Preferovanými sloučeninami podle tohoto vynálezu jsou takové sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

R^1 je atom vodíku,

R^2 je přímý nebo rozvětvený C_{1-4} alkylenový řetězec (zejména methylenový řetězec),

Ar^1 je případně substituovaná heteroaryldiyllová skupina (zejména pyridin-2,5-diyllová skupina),

L^2 je případně substituované alkylenové spojení, zejména ethylenové spojení nebo spojení



R^{15} představuje methylovou skupinu, arylovou skupinu,

heteroarylovou skupinu, skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$,

$-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ a

$-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_p-C(=O)-NY^1Y^2$ [zejména

$-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$ nebo $-NY^1Y^2$],

X^1 a X^2 představují skupinu CR^{10} , zejména pokud

R^{10} je methylová skupina, methoxyskupina, methylthioskupina, methylsulfinylová skupina nebo methylsulfonylová skupina,

X^3 představuje skupinu CH,

Y představuje karboxylovou skupinu

a skupina $-R^2-C(=O)-NH-Ar^1-L^2-Y$ je připojena v poloze 4 kruhu

a odpovídající N-oxidy a prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty (například hydráty) těchto sloučenin a jejich N-oxidů a prekurzorů.

Preferují se sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

R^{15} představuje skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, zejména pokud R^{12} je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina (například methylová skupina) a

R^{13} je nižší alkylová skupina (například methylová skupina), arylová skupina (například případně substituovaná fenylová skupina), heteroarylová skupina (například případně substituovaná pyridylová skupina, případně substituovaná thienylová skupina, případně substituovaná isoxazolylová skupina, případně substituovaná pyridazylová skupina), heterocykloalkylová skupina (například tetrahydropyran-4-yllová skupina), alkylová skupina substituovaná karboxylovou skupinou (například skupina $-CH_2-CH_2-CO_2H$ a $-CH_2-CH_2-CH_2-CO_2H$), alkylová skupina substituovaná skupinou $-NY^1Y^2$ (například aminomethylová skupina a morfolin-1-ylmethylová skupina) nebo alkylová skupina substituovaná alkoxyalkoxyskupinou (například $-CH_2-O-CH_2-CH_2-O-CH_3$).

Také se preferují sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

R^{15} představuje skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, zejména pokud R^{12} je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina (například methylová skupina) a

R^{13} je nižší alkylová skupina (například ethylová skupina) nebo alkylová skupina substituovaná arylovou skupinou

(například benzylová skupina).

Také se preferují sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

R^{15} představuje skupinu $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, zejména pokud R^{12} je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina (například methylová skupina) a

R^{13} je nižší alkylová skupina (například methylová skupina), arylová skupina [například případně substituovaná fenylová skupina nebo případně substituovaná naftylová skupina (zejména dimethylaminonaft-1-ylová skupina)], heteroarylová skupina (například případně substituovaná pyridylová nebo případně substituovaná imidazolylová skupina).

Rovněž se preferují sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterém

R^{15} představuje skupinu $-NY^1Y^2$, zejména pokud Y^1 a Y^2 představují atomy vodíku.

Také se preferují sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

R^{15} představuje skupinu $-NY^1Y^2$, zejména pokud Y^1 je atom vodíku a

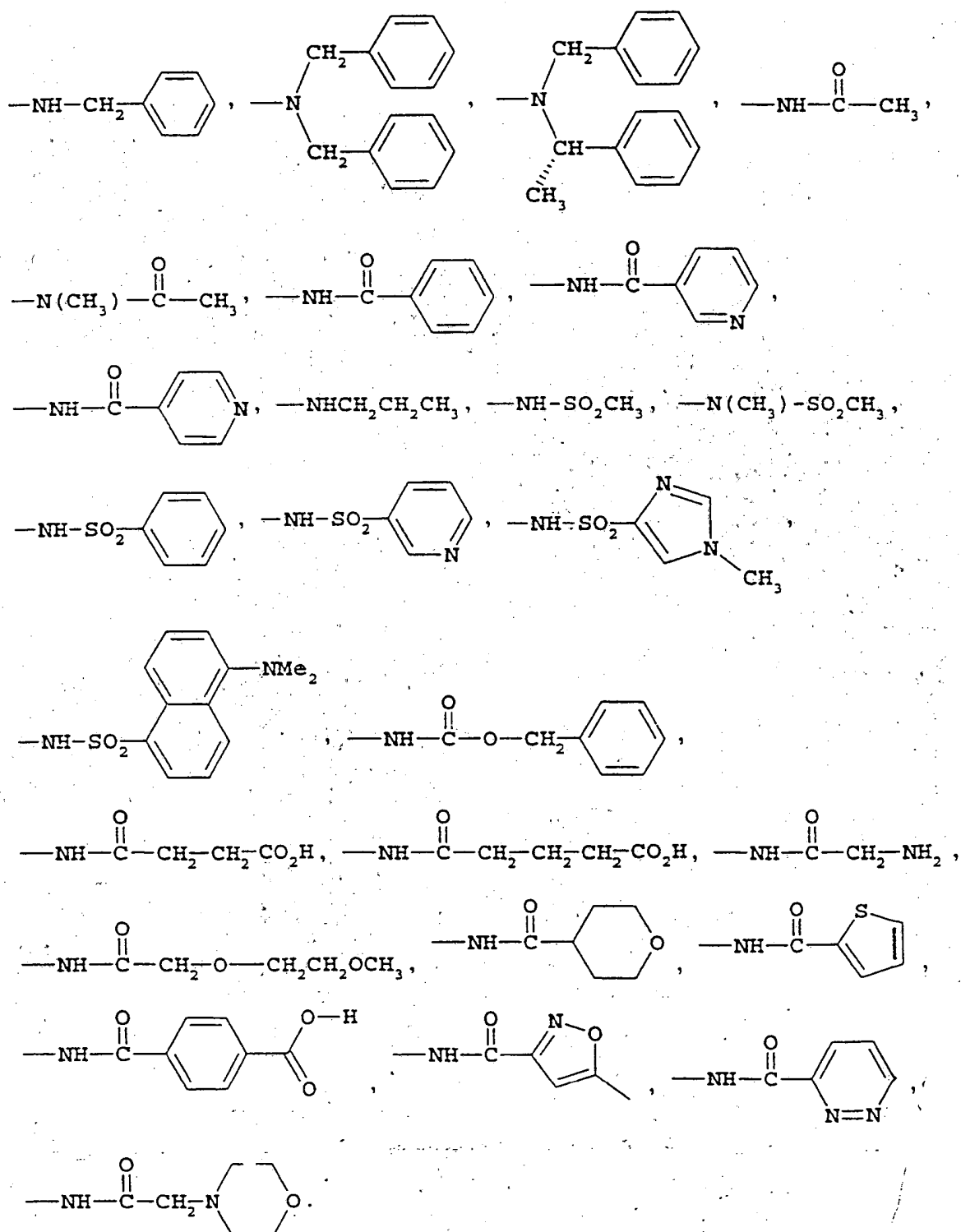
Y^2 je nižší alkylová skupina (například propylová skupina) nebo alkylová skupina substituovaná arylovou skupinou (například skupina $-CH_2-Ph$ nebo $-CH_2-CH_2-Ph$).

Také se preferují sloučeniny obecného vzorce Ib, ve kterých

R^{15} představuje skupinu $-NY^1Y^2$, zejména pokud oba substituenty

Y^1 a Y^2 představují alkylovou skupinu substituovanou arylovou skupinou (například $-CH_2-Ph$ nebo $-CH(CH_3)-Ph$).

Zvláště preferovanými sloučeninami obecného vzorce Ib jsou ty sloučeniny, ve kterých R^{15} je skupina $-NH_2$.



Konkrétní sloučeniny tohoto vynálezu se volí z následujícího seznamu:

kyselina (5-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}-pyrid-2-yl)thiooctová,

kyselina 3-(5-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}pyrid-2-yl)propionová,

kyselina 3-(5-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}pyrid-2-yl)-2-methylpropionová,

kyselina 3-(6-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}pyrid-3-yl)propionová,

kyselina 3-acetyl-amino-3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl-amino}pyrid-3-yl)propionová,

kyselina 3-(3,4-dimethoxybenzoylamino)-3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl-amino}pyrid-3-yl)-propionová,

kyselina N-[2-karboxy-1-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl-amino}pyrid-3-yl)ethyl]tereftalamová,

kyselina 3-benzoylamino-3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl-amino}pyrid-3-yl)propionová,

kyselina 3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl-amino}pyrid-3-yl)-3-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]propionová,

kyselina 3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl-amino}pyrid-3-yl)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]propionová,

kyselina 3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl-amino}pyrid-3-yl)-3-[(thiofen-2-3-karbonyl)amino]propionová,

kyselina N-[2-karboxy-1-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl-amino}pyrid-3-yl)ethyl]sukcinamová,

kyselina 4-[2-karboxy-1-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-



fenyl)ureido)fenyl]acetylaminopyrid-3-yl)ethylkarbamoyl]-
máselná,

kyselina 3-(2-aminoacetylamin)-3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-
-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylaminopyrid-3-yl)-
-propionová,

kyselina 3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetylaminopyrid-3-yl)-3-(2-morfolin-4-yl-acetyl-
amino)propionová,

kyselina 3-[2-(2-methoxyethoxy)acetylamin]-3-(6-{2-[3-
-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylaminopyrid-
-3-yl)propionová,

kyselina 3-methansulfonylamino-3-(6-{2-[3-methoxy-4-
-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylaminopyrid-
-3-yl)propionová,

kyselina 3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetylaminopyrid-3-yl)-3-(pyridin-3-sulfonylamino)-
propionová,

kyselina 3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetylaminopyrid-3-yl)-3-(1-methyl-5H-imidazol-4-
-sulfonylamino)propionová,

kyselina 3-acetylamin-3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
fenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-
propionová,

3-(3,4-dimethoxybenzoylamino)-3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-
-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-
propionová,

kyselina N-{2-karboxy-1-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
fenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-ethyl}-
tereftalamová,

kyselina 3-benzoylamino-3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
fenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]propionová

kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]-
acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-3-[(tetrahydropyran-4-karbo-

nyl) aminolpropionová,

kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]-acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-3-[(pyridazin-3-karbonyl)-amino]propionová,

kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]-acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-3-[(thiofen-2-karbonyl)-amino]propionová,

kyselina N-{2-karboxy-1-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]ethylsukcinamová,

kyselina 4-{2-karboxy-1-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]ethylkarbamoyl}máselná,

kyselina 3-(2-aminoacetylamino)-3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)-pyrid-3-yl]propionová,

kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-3-(2-morfolin-4-yl)-acetylamino)propionová,

kyselina 3-[2-(2-methoxyethoxy)acetylamino]-3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]propionová,

kyselina 3-methansulfonylamino-3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]propionová,

kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-3-(pyridin-3-sulfonylamino)propionová,

kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-3-(1-methyl-5H-imidazol-4-sulfonylamino)propionová,

kyselina 3-(acetylmethylamino)-3-[6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino)pyrid-

-3-yl)propionová,

kyselina 3-[(3,4-dimethoxybenzoyl)methylamino]-3-[6-
-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}-
pyrid-3-yl)propionová,

kyselina N-[2-karboxy-1-[6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
fenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)ethyl]-N-methyl-
tereftalamová,

kyselina 3-(benzoylmethylamino)-3-[6-{2-[3-methoxy-4-
-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)-
propionová,

kyselina [6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]-
acetylamino}pyrid-3-yl)-3-[methyl(tetrahydropyran-4-karbo-
nyl)amino]propionová,

kyselina 3-[6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]-
acetylamino}pyrid-3-yl)-3-[methyl(pyridazin-3-karbonyl)-
amino]propionová,

kyselina 3-[6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]-
acetylamino}pyrid-3-yl)-3-[methyl(thiofen-2-karbonyl)-
amino]propionová,

kyselina N-[2-karboxy-1-[6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
fenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)ethyl]-N-methyl-
sukcinamová,

kyselina 4-{[2-karboxy-1-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
fenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)ethyl]methyl-
karbamoyl}máselná,

kyselina 3-(aminoacetylmethylamino)-3-(6-{2-[3-methoxy-
-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)-
propionová,

kyselina 3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)-3-[methyl(morfolin-4-yl-
-acetyl)amino]propionová,

kyselina 3-{[(2-methoxyethoxy)acetyl]methylamino}-3-(6-
-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl-

09.06.00

amino}pyrid-3-yl)propionová,
 kyselina 3-(methansulfonylmethylamino)-3-(6-{2-[3-
 -methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}-
 pyrid-3-yl)propionová,
 kyselina 3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
 fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)-3-[methyl(pyridin-3-
 -sulfonyl)amino]propionová,
 kyselina 3-(6-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
 fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)-3-[methyl(1-methyl-5H-imid-
 azol-4-sulfonyl)amino]propionová,
 kyselina 3-acetylamino-3-(6-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
 fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)propionová,
 kyselina 3-(3,4-dimethoxybenzoylamino)-3-(6-{2-[4-(3-(2-
 -methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)propionová,
 kyselina N-[2-karboxy-1-(6-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
 fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)ethyl]tereftalamová,
 kyselina 3-benzoylamino-3-(6-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)-
 ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)propionová,
 kyselina 3-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]-3-(6-{2-[4-
 -(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)-
 propionová,
 kyselina 3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(6-{2-[4-
 -(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)-
 propionová,
 kyselina 3-[(thiofen-2-karbonyl)amino]-3-(6-{2-[4-
 -(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)-
 propionová,
 kyselina N-[2-karboxy-1-(6-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
 fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)ethyl]sukcinamová,
 kyselina 4-[2-karboxy-1-(6-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
 fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)ethylkarbamoyl]máselná,
 kyselina 3-[2-aminoacetylamino]-3-(6-{2-[4-(3-(2-methyl-
 fenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)propionová,

kyselina 3-(2-morfolin-4-yl-acetylamino)-3-(6-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)-propionová,
kyselina 3-[2-(2-methoxyethoxy)acetylamino]-3-(6-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)-propionová,
kyselina 3-methansulfonylamino-3-(6-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)propionová,
kyselina 3-(pyridin-3-sulfonylamino-3-(6-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)propionová,
kyselina 3-(1-methyl-5H-imidazol-4-sulfonylamino-3-(6-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-3-yl)propionová,
kyselina 3-(acetylmethylamino)-3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]propionová,
kyselina 3-[(3,4-dimethoxybenzoyl)methylamino]-3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]propionová,
kyselina N-{2-karboxy-1-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]ethyl}-N-methyltereftalamová,
kyselina 3-(benzoylmethylamino)-3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]propionová,
kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-3-[methyl(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]propionová,
kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-3-[methyl(pyridazin-3-karbonyl)amino]propionová,
kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-3-yl]-3-[methylthiofen-2-

-karbonyl) amino] propionová,
 kyselina N-{2-karboxy-1-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
 fenyl)ureido) fenyl] acetyl} methylamino) pyrid-3-yl] ethyl}-N-
 -methylsukcinamová,
 kyselina 4-{2-karboxy-1-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
 fenyl)ureido) fenyl] acetyl} methylamino) pyrid-3-yl] ethyl}-
 methylkarbamoyl) máselná,
 kyselina 3-(aminoacetylmethylamino)-3-[6-({[3-methoxy-4-
 -(3-(2-methylfenyl)ureido) fenyl] acetyl} methylamino) pyrid-
 -3-yl] propionová,
 kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
 fenyl] acetyl} methylamino) pyrid-3-yl]-3-[methyl(morfolin-
 -4-yl-acetyl) amino] propionová,
 kyselina 3-{[2-methoxyethoxy] acetyl} methylamino}-3-
 -[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido) fenyl] acetyl}-
 methylamino) pyrid-3-yl] propionová,
 kyselina 3-(methansulfonylmethylamino)-3-[6-({[3-methoxy-
 -4-(3-(2-methylfenyl)ureido) fenyl] acetyl} methylamino)-
 pyrid-3-yl] propionová,
 kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
 fenyl] acetyl} methylamino) pyrid-3-yl]-3-[methyl(pyridin-
 -3-yl-sulfonyl) amino] propionová,
 kyselina 3-[6-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
 fenyl] acetyl} methylamino) pyrid-3-yl]-3-[methyl-(1-methyl-
 -5H-imidazol-4-sulfonyl) amino] propionová,
 kyselina 3-acetylamino-3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-
 -methylfenyl)ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) propionová,
 kyselina 3-(3,4-dimethoxybenzoylamino)-3-(5-{2-[3-methoxy-4-
 -(3-(2-methylfenyl)ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl)-
 propionová,
 kyselina N-[2-karboxy-1-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
 fenyl)ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) ethyl] terefta-
 lamová,

kyselina 3-benzoylamino-3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-2-yl)propionová,
 kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-2-yl)-3-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]propionová,
 kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-2-yl)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]propionová,
 kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-2-yl)-3-[(thiofen-2-karbonyl)amino]propionová,
 kyselina N-[2-karboxy-1-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-2-yl)ethyl]-sukcinamová,
 kyselina 4-[2-karboxy-1-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-2-yl)ethylkarbamoyl]-máselná,
 kyselina 3-(2-aminoacetylamino)-3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-2-yl)-propionová,
 kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-2-yl)-3-(2-morfolin-4-yl-acetylamino)propionová,
 kyselina 3-[2-(2-methoxyethoxy)acetylamino]-3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-2-yl)propionová,
 kyselina 3-methansulfonylamino-3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-2-yl)-propionová,
 kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamino}pyrid-2-yl)-3-(pyridin-3-sulfonylamino)-propionová,
 kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-

fenyl]acetyl amino}pyrid-2-yl)-3-(1-methyl-5H-imidazol-4-sulfonylamino)propionová,

kyselina 3-acetyl amino-3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methyl amino)pyrid-2-yl)-propionová,

kyselina 3-(3,4-dimethoxybenzoylamino)-3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methyl amino)pyrid-2-yl)]propionová,

kyselina N-{2-karboxy-1-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methyl amino)pyrid-2-yl)]ethyl}tereftalamová,

kyselina 3-benzoylamino-3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methyl amino)pyrid-2-yl)]propionová,

kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methyl amino)pyrid-2-yl)]-3-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]propionová,

kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methyl amino)pyrid-2-yl)]-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]propionová,

kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methyl amino)pyrid-2-yl)]-3-[(thiofen-2-karbonyl)amino]propionová,

kyselina N-{2-karboxy-1-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methyl amino)pyrid-2-yl)]ethyl}sukcinamová,

kyselina 4-{2-karboxy-1-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methyl amino)pyrid-2-yl)]ethyl-karbamoyl}máselná,

kyselina 3-{2-aminoacetyl amino)-3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methyl amino)pyrid-2-yl)]propionová,

kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-

09.08.00

fenyl]acetyl)methylamino)pyrid-2-yl)]-3-(2-morfolin-4-
-yl-acetylamino)propionová,
kyselina 3-[2-(2-methoxyethoxy)acetylamino]-3-[5-({[3-
-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl)methyl-
amino)pyrid-2-yl)]propionová,
kyselina 3-methansulfonylamino-3-[5-({[3-methoxy-4-
-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl)methylamino)-
pyrid-2-yl)]propionová,
kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl)methylamino)pyrid-2-yl]-3-(pyridin-3-
-sulfonylamino)propionová,
kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl)methylamino)pyrid-2-yl)]-3-(1-methyl-5H-
-imidazol-4-sulfonylamino)propionová,
kyselina 3-(acetylmethylamino)-3-[5-{2-[3-methoxy-4-
-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylaminopyrid-2-yl)-
propionová,
kyselina 3-[(3,4-dimethoxybenzoyl)methylamino]-3-[5-{2-
-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylaminopyrid-2-yl)]propionová,
kyselina N-[2-karboxy-1-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
fenyl)ureido)fenyl]acetylaminopyrid-2-yl)ethyl]-N-
-methyltereftalamová,
kyselina 3-(benzoylmethylamino)-3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-
-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylaminopyrid-2-yl)-
propionová,
kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetylaminopyrid-2-yl)-3-[methyl(tetrahydropyran-4-
-karbonyl)amino]propionová,
kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetylaminopyrid-2-yl)-3-[methyl(pyridazin-3-
-karbonyl)amino]propionová,
kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-

fenyl]acetyl amino}pyrid-2-yl)-3-[methyl(thiofen-2-
-karbonyl) amino]propionová,
kyselina N-[2-karboxy-1-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
fenyl)ureido)fenyl]acetyl amino}pyrid-2-yl)ethyl]-N-
-methylsukcinamová,
kyselina 4-{[2-karboxy-1-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methyl-
fenyl)ureido)fenyl]acetyl amino}pyrid-2-yl)ethyl]methyl-
karbamoyl}máselná,
kyselina 3-(aminoacetylmethylamino)-3-(5-{2-[3-methoxy-
-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl amino}pyrid-2-yl)-
propionová,
kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl amino}pyrid-2-yl)-3-[methyl(morfolin-4-yl-
-acetyl) amino]propionová,
kyselina 3-{[(2-methoxyethoxy)acetyl]methylamino}-3-
-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]-
acetyl amino}pyrid-2-yl)propionová,
kyselina 3-(methansulfonylmethylamino)-3-(5-{2-[3-
-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl amino}-
pyrid-2-yl)propionová,
kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl amino}pyrid-2-yl)-3-[methyl(pyridin-3-sulfonyl)-
amino]propionová,
kyselina 3-(5-{2-[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl amino}pyrid-2-yl)-3-[methyl(1-methyl-5H-
-imidazol-4-sulfonyl) amino]propionová,
kyselina 3-acetyl amino-3-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl amino}pyrid-2-yl)propionová,
kyselina 3-(3,4-dimethoxybenzoylamino)-3-(5-{2-[4-(3-(2-
-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl amino}pyrid-2-yl)propionová,
kyselina N-[2-karboxy-1-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl amino}pyrid-2-yl)ethyl]tereftalamová,
kyselina 3-benzoylamino-3-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)-

ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) propionová,
kyselina 3-[(tetrahydropyran-4-karbonyl) amino]-3-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) propionová,
kyselina 3-[(pyridazin-3-karbonyl) amino]-3-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) propionová,
kyselina 3-[(thiofen-2-karbonyl) amino]-3-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) propionová,
kyselina N-[2-karboxy-1-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) ethyl] sukcinamová,
kyselina 4-[2-karboxy-1-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) ethylkarbamoyl] máselná,
kyselina 3-(2-aminoacetylamino)-3-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) propionová,
kyselina 3-(2-morfolin-4-yl-acetylamino)-3-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) propionová,
kyselina 3-[2-(2-methoxyethoxy) acetylamino]-3-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) propionová,
kyselina 3-methansulfonylamino-3-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) propionová,
kyselina 3-(pyridin-3-sulfonylamino)-3-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl) propionová,
kyselina 3-(1-methyl-5H-imidazol-4-sulfonylamino)-3-(5-{2-[4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetylamino} pyrid-2-yl)-propionová,
kyselina 3-(acetylmethylamino)-3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetyl} methylamino)-pyrid-2-yl) propionová,
kyselina 3-[3,4-dimethoxybenzoyl] methylamino]-3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl) ureido) fenyl] acetyl} methylamino) pyrid-2-yl) propionová,

kyselina N-{2-karboxy-1-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-2-yl]ethyl}-
-N-methyltetreftalamová,

kyselina 3-(benzoylmethylamino)-3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-2-yl]-
propionová,

kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-2-yl]-3-[methyl(tetrahydro-
pyran-3-karbonyl)amino]propionová,

kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-2-yl]-3-[methyl(pyridazin-
-3-karbonyl)amino]propionová,

kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-2-yl]-3-[methyl(thiofen-
-2-karbonyl)amino]propionová,

kyselina N-{2-karboxy-1-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-2-yl]ethyl}-N-
-methylsukcinamová,

kyselina 4-({2-karboxy-1-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-2-yl]ethyl}-
-methylkarbamoyl)máselná,

kyselina 3-(aminoacetylmethylamino)-3-[5-({[3-methoxy-4-
-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-
-2-yl]propionová,

kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-2-yl]-3-[methyl(morfolin-
-4-yl-acetyl)amino]propionová,

kyselina 3-{[(2-methoxyethoxy)acetyl]methylamino}-3-[5-
-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}-
methylamino)pyrid-2-yl]propionová,

kyselina 3-(methansulfonylmethylamino)-3-[5-({[3-methoxy-
-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetyl}methylamino)-
pyrid-2-yl]propionová,

kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-2-yl]-3-[methyl(pyridin-
-3-sulfonyl)amino]propionová,
kyselina 3-[5-({[3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-
fenyl]acetyl}methylamino)pyrid-2-yl]-3-[methyl(1-methyl-
-5H-imidazol-4-sulfonyl)amino]propionová,
kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-(3-(2-methylfenyl)ureido]-
fenylacetyl}amino}fenyl)-3-(methansulfonylamino)-
propanová,
kyselina 3-(acetylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetyl}amino}fenyl)propanová,
kyselina 3-(benzoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetyl}amino}fenyl)propanová,
kyselina 3-(4-{3-methoxy-(4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
fenylacetyl}amino}fenyl)-3-(3-pyridylacetyl)amino]propanová,
kyselina 3-amino-3-(4-{3-methoxy-(4-[3-(2-methylfenyl)-
ureido]fenylacetyl}amino}fenyl)propanová,
kyselina 3-(n-butylamino)-3-(4-{3-methoxy-(4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetyl}amino}fenyl)propanová,
kyselina 3-benzylamino-3-(4-{3-methoxy-(4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetyl}amino}fenyl)propanová,
kyselina 3-(4-{3-methoxy-(4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
fenylacetyl}amino}fenyl)-3-(2-fenylethylamino)propanová,
kyselina 3-(4-{3-methoxy-(4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
fenylacetyl}amino}fenyl)-3-(morfolin-4-yl)propanová,
kyselina 3-(4-{3-methoxy-(4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
fenylacetyl}amino}fenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-
propanová,
kyselina 3-(N-acetyl-N-methylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetyl-N-methylamino}fenyl)propionová,
kyselina 3-benzyloxykarbonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-
-methylfenyl)ureido]fenylacetyl}amino}fenyl)propanová,
kyselina 3-fenylsulfonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-

-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-(pyridin-3-karbonylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-
-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-(pyridin-3-sulfonylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-
-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-(5-dimethylamino-1-naftalensulfonylamino)-3-
-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-
amino}fenyl)propanová,
kyselina 3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-
-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-(3-karboxypropanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-
-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-(1-methylimidazol-4-ylsulfonylamino)-3-(4-{3-
-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-(N-acetylmethylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-
-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-(N-methansulfonylmethylamino)-3-(4-{3-methoxy-
-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-(morfolin-1-ylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-(4-{3-methylthio-4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-(4-{3-methylsulfinyl-4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-(4-{3-methylsulfonyl-4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-[2-(2-methoxyethoxy)acetylaminofenyl)propanová,
kyselina 3-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)aminofenyl)propanová,
kyselina 3-[(5-methylisoxazol-3-karbonyl)aminofenyl)propanová,
kyselina 3-[(5-methylisoxazol-3-karbonyl)aminofenyl)propanová,

kyselina 3-[(thiofen-2-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-
-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
kyselina 3-[(4-karboxybenzoyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-
-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
kyselina 3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-
-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
kyselina 3-[(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-
-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
kyselina 3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
kyselina 3-(4-karboxy-3,3-dimethylbutanoylamino)-3-(4-{3-
-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-
propanová,
kyselina 3-(benzoylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
fenylacetylamino}fenyl)propanová,
kyselina 3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
kyselina 3-[4-({3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-
acetyl}-N-methylamino)fenyl]butanová,
kyselina 3-[(4-karboxypyridin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-
-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}-
fenyl)propanová,
kyselina 3-[2,2-di-(hydroxymethyl)propanoylamino]-3-(4-{3-
-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}-
fenyl)propanová,
kyselina 3-[2-(karboxymethyloxy)acetylamino]-3-(4-{3-
-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}-
fenyl)propanová,
kyselina 3-[(1-karboxymethylpiperidin-4-karbonyl)amino]-
-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-
amino}fenyl)propanová,
kyselina 3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetylamino]-
-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-

amino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(pyrrolidin-1-yl)-3-[4-({4-[3-(2-methylfenyl)-
 ureido]fenylacetyl}methylamino)fenyl]propanová,
 kyselina 3-(N-acetylmethylamino)-3-[4-({4-[3-(2-methylfenyl)-
 ureido]fenylacetyl}methylamino)fenyl]propanová,
 kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-
 acetylamino}fenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-oxo-
 pentanová,
 kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-
 acetylamino}fenyl)-5-(morfolin-4-yl)-5-oxopentanová,
 a odpovídající N-oxidy a prekurzory a farmaceuticky příja-
 telné soli a solváty (například hydráty) těchto sloučenin
 a jejich N-oxidů a prekurzorů.

Preferované sloučeniny podle tohoto vynálezu zahrnují
 kyseliny podle následujícího seznamu.

kyselina 3-(5-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-
 acetylamino}pyrid-2-yl)propanová,
 kyselina 3-(6-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-
 acetylamino}pyrid-3-yl)propanová,
 kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-
 acetylamino}fenyl-3-(methansulfonylamino)propanová,
 kyselina 3-(acetylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methyl-
 fenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(benzoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methyl-
 fenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
 fenylacetylamino}fenyl)-3-(3-pyridylacetylamino)propanová,
 kyselina 3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
 fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(n-butylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methyl-
 fenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-benzylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methyl-

fenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
 fenylacetylamino}fenyl)-3-(2-fenylethylamino)propanová,
 kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
 fenylacetylamino}fenyl)-3-(morfolin-4-yl)propanová,
 kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
 fenylacetylamino}fenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanová,
 kyselina 3-(N-acetyl-N-methylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methyl-
 fenyl)ureido]fenylacetyl-N-methylamino}fenyl)propionová,
 kyselina 3-benzyloxykarbonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-
 -[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-
 propanová,
 kyselina 3-fenylsulfonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-
 -methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(pyridin-3-karbonylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-
 -[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(pyridin-3-sulfonylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-
 -[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(5-dimethylamino-1-naftalensulfonylamino)-3-
 -(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-
 amino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-
 -[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(3-karboxypropanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-
 -[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(1-methylimidazol-4-ylsulfonylamino)-3-(4-{3-
 -methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}-
 fenyl)propanová,
 kyselina 3-(N-acetylmethylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-
 -(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(N-methansulfonylmethylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-
 -[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
 kyselina 3-(morfolin-1-ylacetylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-

- [3- (2-methylfenyl)ureido] fenylacetyl amino} fenyl) propanová,
kyselina 3-acetyl amino-3- (4- {3-methylthio-4- [3- (2-methyl-
fenyl)ureido] fenylacetyl amino} fenyl) propanová,
kyselina 3-acetyl amino-3- (4- {3-methylsulfinyl-4- [3- (2-methyl-
fenyl)ureido] fenylacetyl amino} fenyl) propanová,
kyselina 3-acetyl amino-3- (4- {3-methylsulfonyl-4- [3- (2-methyl-
fenyl)ureido] fenylacetyl amino} fenyl) propanová,
kyselina 3- [2- (2-methoxyethoxy) acetyl amino] -3- (4- {3-methoxy-
-4- [3- (2-methylfenyl)ureido] fenylacetyl amino} fenyl) -
propanová,
kyselina 3- [(tetrahydropyran-4-karbonyl) amino] -3- (4- {3-
-methoxy-4- [3- (2-methylfenyl)ureido] fenylacetyl amino} -
fenyl) propanová,
kyselina 3- [(5-methylisoxazol-3-karbonyl) amino] -3- (4-
- {3-methoxy-4- [3- (2-methylfenyl)ureido] fenylacetyl amino} -
fenyl) propanová,
kyselina 3- [(thiofen-2-karbonyl) amino] -3- (4- {3-methoxy-
-4- [3- (2-methylfenyl)ureido] fenylacetyl amino} fenyl) -
propanová,
kyselina 3- [(4-karboxybenzoyl) amino] -3- (4- {3-methoxy-
-4- [3- (2-methylfenyl)ureido] fenylacetyl amino} fenyl) -
propanová,
kyselina 3- [(pyridazin-3-karbonyl) amino] -3- (4- {3-methoxy-
-4- [3- (2-methylfenyl)ureido] fenylacetyl amino} fenyl) -
propanová,
kyselina 3- [(3,4-dimethoxybenzoyl) amino] -3- (4- {3-methoxy-
-4- [3- (2-methylfenyl)ureido] fenylacetyl amino} fenyl) -
propanová,
kyselina 3- [(pyridazin-3-karbonyl) amino] -3- (4- {4- [3- (2-
-methylfenyl)ureido] fenylacetyl amino} fenyl) propanová,
kyselina 3- (4-karboxy-3,3-dimethylbutanoyl amino) -3- (4- {3-
- (2-methylfenyl)ureido] fenylacetyl amino} fenyl) propanová,
kyselina 3- (benzoyl amino) -3- (4- {4- [3- (2-methylfenyl) -

ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
kyselina 3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
kyselina 3-[4-({3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
fenylacetyl}-N-methylamino)fenyl)butanová,
kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
fenylacetylamino}fenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-
-5-oxopentanová,
kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-
fenylacetylamino}fenyl)-5-(morfolin-4-yl)-5-oxopentanová,
a odpovídající N-oxidy a prekurzory a farmaceuticky příja-
telné soli a solváty (například hydráty) těchto sloučenin
a jejich N-oxidů a prekurzorů.

Zvláště preferovanými sloučeninami podle tohoto
vynálezu jsou

kyselina (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methyl-
fenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
kyselina (R)-3-(4-karboxybutanoylamino-3-(4-{3-methoxy-
-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-
propanová,
kyselina (R)-3-(3-karboxypropanoylamino-3-(4-{3-methoxy-
-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-
propanová,
kyselina (R)-3-(pyridin-3-karbonylamino-3-(4-{3-methoxy-
-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-
propanová,
kyselina (R)-3-benzoylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-
-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,
kyselina (R)-3-[2-(2-methoxyethoxy)acetylamino]-3-(4-
-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-
amino}fenyl)propanová,
kyselina (R)-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]-3-(4-

-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-
amino}fenyl)propanová,
kyselina (R)-[(5-methylisoxazol-3-karbonyl)amino]-3-(4-
-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-
amino}fenyl)propanová,
kyselina (R)-3-[(thiofen-2-karbonyl)amino]-3-(4-
-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-
amino}fenyl)propanová,
kyselina (R)-3-[(4-karboxybenzoyl)amino]-3-(4-{3-
-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-
amino}fenyl)propanová,
kyselina (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-
-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}-
fenyl)propanová,
kyselina (R)-3-[(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-3-(4-{3-
-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}-
fenyl)propanová,
kyselina (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{4-[3-
-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,
kyselina (R)-3-(4-karboxy-3,3-dimethylbutanoylamino)-
-3-(4-{3-methoxy-4-{3-methoxy-4-[-[3-(2-methylfenyl)-
ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,
kyselina (R)-3-(benzoylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)-
ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,
kyselina (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{4-[3-(2-
-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová
a odpovídající N-oxidy a prekursorů a farmaceuticky příja-
telné soli a solváty (například hydráty) těchto sloučenin
a jejich N-oxidů a prekursorů.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují použitelnou
farmakologickou účinnost a v souladu s tím se zahrnují do
farmaceutických prostředků a používají při léčení pacientů

trpících určitými zdravotními poruchami. Tento vynález tedy poskytuje podle svého dalšího aspektu sloučeniny podle vynálezu a prostředky obsahující sloučeniny podle tohoto vynálezu pro použití v terapii.

Sloučeniny, které patří do rámce tohoto vynálezu, blokují interakci ligandu VCAM-1 s jeho receptorem VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$) podle zkoušek popsanych v literatuře a podle níže popsanych způsobů prováděných in vitro a in vivo, kde lze uvažovat, že tyto zkoušky korelují s farmakologickou účinností u lidí a jiných savců. Proto další ztělesnění tohoto vynálezu poskytuje sloučeniny podle tohoto vynálezu a prostředky obsahující sloučeniny podle tohoto vynálezu pro použití při léčení pacienta trpícího stavu nebo vystaveného stavům, které lze zlepšit podáním inhibitoru adheze buněk zprostředkovávané $\alpha 4\beta 1$. Například lze sloučeniny podle tohoto vynálezu použít při léčení zánětlivých onemocnění, například zánětu kloubů včetně artritidy, revmatické artritidy a dalších artritických stavů, jako je revmatická spondylitida, dnava artritida, traumatická artritida, zarděnková artritida, psoriatická artritida a osteoartritida. Navíc lze sloučeniny podle tohoto vynálezu použít při léčení akutní synovitidy, antiimunního diabetu, antiimunní encefalomyelitidy, kolitidy, aterosklerózy, periferního vaskulárního onemocnění, kardiovaskulárního onemocnění, mnohočetné sklerózy, astmatu, psoriatické restenózy, myokarditidy, zánětlivého střevního onemocnění a dělení buněk melanomu v metastázách.

Zvláštním ztělesněním terapeutických způsobů podle tohoto vynálezu je léčení astmatu.

Dalším zvláštním ztělesněním terapeutických způsobů podle tohoto vynálezu je léčení zánětu kloubů.

Dalším zvláštním ztělesněním terapeutických způsobů podle tohoto vynálezu je léčení zánětlivého onemocnění střev.

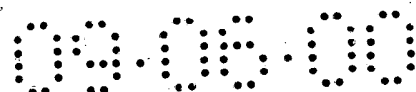
Podle další možnosti tohoto vynálezu se poskytuje způsob léčení lidského nebo živočišného pacienta, který trpí stavy nebo je vystaven stavům, které lze zlepšit podáním inhibitoru interakce ligandu VCAM-1 s jeho integrinovým receptorem VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), například stavů popisovaných výše, který zahrnuje podávání tomuto pacientovi účinného množství sloučeniny podle tohoto vynálezu nebo prostředku obsahujícího sloučeninu podle tohoto vynálezu. "Účinné množství" znamená množství sloučeniny podle tohoto vynálezu účinné při inhibici interakce ligandu VCAM-1 s jeho integrinovým receptorem VLA-4 ($\alpha 4\beta 1$), který tak poskytuje požadovaný terapeutický účinek.

Odkazy na léčení je třeba uvažovat tak, že zahrnují profylaktickou terapii stejně tak jako léčení existujících stavů.

Tento vynález též zahrnuje ve svém rámci farmaceutické prostředky obsahující alespoň jednu ze sloučenin podle tohoto vynálezu ve spojení s farmaceuticky přijatelnou nosnou či pomocnou látkou.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze podávat vhodnými způsoby. V praxi lze sloučeniny podle tohoto vynálezu obecně podávat parenterálně, lokálně, rektálně, perorálně nebo inhalačně a zvláště perorální cestou.

Prostředky podle tohoto vynálezu lze připravit obvy-



klými způsoby s použitím jedné či více farmaceuticky přijatelných adjuvantních či pomocných látek. Adjuvantní látky obsahují mimo jiné zředovací prostředky, sterilní vodná prostředí a různá netoxická organická rozpouštědla. Prostředky lze uvést ve formě tablet, pilulek, granulí, prášků, vodných roztoků či suspenzí, roztoků pro injekce, elixírů či sirupů a mohou obsahovat jeden či více prostředků zvolených ze skupiny zahrnující sladidla, příchutě, barviva či stabilizátory pro obdržení farmaceuticky přijatelných přípravků. Volba vehikula a obsahu aktivní látky ve vehikulu se obecně určuje v souladu s rozpustností a chemickými vlastnostmi účinné sloučeniny, s konkrétním způsobem podávání a s opatřeními, která je třeba dodržovat ve farmaceutické praxi. Například pro přípravu tablet lze použít pomocné látky, jako je laktosa, citrat sodný, uhličitan vápenatý, dikalciumfosfat a rozvolňovadla, jako je škrob, alginové kyseliny a určité komplexní silikáty kombinované s mazivy, jako je stearat hořečnatý, laurylsulfat sodný a mastek. Pro přípravu tobolek je výhodné použít laktosu a vysokomolekulární polyethylenglykoly. Používají-li se vodné suspenze, mohou obsahovat emulgační prostředky nebo prostředky podporující stabilitu suspenze. Lze též použít zředovací prostředky, jako je sacharosa, ethanol, polyethylenglykol, propylenglykol, glycerol a chloroform nebo jejich směsi.

Pro parenterální podávání se používají emulze, suspenze nebo roztoky přípravků podle vynálezu v rostlinném oleji, například v sezamovém oleji, podzemnicovém oleji nebo olivovém oleji nebo vodno-organické roztoky, jako jsou roztoky ve vodě a propylenglykolu, estery použitelné pro injekce, jako je ethyloleat, a sterilní vodné roztoky farmaceuticky přijatelných solí. Roztoky solí přípravků podle tohoto vynálezu jsou zvláště použitelné pro podávání intramuskulár-

ní či subkutánní injekce. Vodné roztoky, které též zahrnují roztoky solí v čisté destilované vodě, lze použít pro intravenózní podávání s podmínkou, že se upraví jejich pH vhodným způsobem, že jsou pečlivě pufrované a izotonické, s použitím dostatečného množství glukosy nebo chloridu sodného a že se sterilizují zahříváním, ozařováním či mikrofiltrací.

Pro lokální podávání se mohou použít gely (na bázi vody či alkoholu), krémy či mastě obsahující sloučeniny podle tohoto vynálezu. Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze též zahrnovat do báze gelu či matrice pro aplikaci v náplasti, která umožňuje řízené uvolňování sloučeniny transdermální bariérou.

Pro podávání inhalací lze sloučeniny podle tohoto vynálezu rozpustit nebo suspendovat ve vhodném nosiči pro užití v nebulizátoru nebo v aerosolu suspenze či roztoku, nebo je lze absorbovat či adsorbovat na vhodný tuhý nosič pro použití v inhalátoru suchého prášku.

Tuhé prostředky pro rektální podávání zahrnují čípky připravené podle známých způsobů a obsahující alespoň jednu sloučeninu podle tohoto vynálezu.

Procentický podíl účinné složky v prostředcích podle tohoto vynálezu se může měnit tak, aby tvořil množství, které umožňuje obdržení vhodného dávkování. Je zřejmé, že lze zhruba současně podávat několik jednotkových dávkových forem. Použitou dávku stanoví lékař a tato dávka závisí na žádaném terapeutickém účinku, na cestě podávání a trvání léčby a stavu pacienta. U dospělých se tyto dávky obecně pohybují od zhruba 0,001 do zhruba 50, přednostně zhruba 0,001 až zhruba 5 mg/kg tělesné hmotnosti při inhalaci, od zhruba

0,1 do zhruba 100, přednostně 0,1 až 70, zvláště 0,5 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti při perorálním podávání a od zhruba 0,001 do zhruba 10, přednostně 0,01 až 1 mg/kg tělesné hmotnosti při intravenózním podávání. V každém konkrétním případě se tyto dávky stanoví v souladu s faktory, které lze odlišit pro léčený subjekt, jako je stáří, hmotnost, obecný zdravotní stav a další charakteristiky, které mohou ovlivnit účinnost léčivého přípravku.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze podávat tak často, jak je třeba, pro obdržení požadovaného terapeutického účinku. Někteří nemocní mohou vykazovat rychlejší odpověď na vyšší či nižší dávku a může pro ně být přiměřená mnohem nižší udržovací dávka. Pro jiné nemocné může nastat nutnost dlouhodobého léčení při 1 až 4 dávkách denně v souladu s fyziologickými požadavky každého konkrétního pacienta. Obecně lze účinný přípravek podávat perorálně jednou až čtyřikrát denně. U některých pacientů však bude nezbytné nepředepisovat více než jednu či dvě dávky denně.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze připravit použitím či přizpůsobením známých způsobů, kterými se miní způsoby používané dosud nebo popsané v literatuře, například ty, které popisuje R. C. Larock v Comprehensive Organic Transformations, VCH publishers, 1989.

V reakcích popsaných níže může nastat nutnost ochrany reaktivních funkčních skupin, například hydroxylové skupiny, aminoskupiny, iminoskupiny, thioskupiny nebo karboxylové skupiny, pokud jsou požadované v konečném produktu, aby se předešlo jejich nežádoucí účasti v reakcích. Konvenční chráňící skupiny lze použít v souladu s běžnou praxí, příklady viz T. W. Green a P. G. M. Wuts v "Protective Groups in Or-

ganic Chemistry" John Wiley and Sons, 1991.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše, a ve kterých skupina Y v každé z X^3 , X^4 a X^5 je karboxylová skupina, se mohou připravit hydrolýzou esterů obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a kde skupina Y v X^3 , X^4 a X^5 je skupina $-CO_2R^{16}$ (kde R^{16} je alkylová skupina, alkenylová skupina nebo arylalkylová skupina). Hydrolýzu lze vhodným způsobem provést jako alkalickou hydrolýzu s použitím báze, jako je hydroxid alkalického kovu, například hydroxid lithný nebo uhličitán alkalického kovu, například uhličitán draselný, za přítomnosti směsi vodného a organického rozpouštědla s použitím rozpouštědel, jako je dioxan, tetrahydrofuran nebo methanol, při teplotě zhruba od teploty okolí do teploty refluxu. Hydrolýzu esterů lze též provést kyselou hydrolýzou s použitím anorganické kyseliny, jako je kyselina chlorovodíková, za přítomnosti směsi vodného a inertního organického rozpouštědla s použitím organických rozpouštědel, jako je dioxan nebo tetrahydrofuran, při teplotě od zhruba 50 °C do zhruba 80 °C.

Další příklad sloučenin podle obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice uvedené výše a kde skupina

Y v jedné ze skupin X^3 , X^4 a X^5 je karboxylová skupina, se může připravit kyselou katalýzou pro odstranění terc.butylové skupiny terc.butylových esterů obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 a X^6 jsou podle definice výše a kde skupina Y v jedné z X^3 , X^4 a X^5 je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ (kde R^{16} je terc.butylová skupina) s použitím standardních reakčních podmínek, například reakcí s kyselinou trifluoroctovou při teplotě okolo teploty místnosti.

Další příklad sloučenin podle obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a skupina

Y v jedné ze skupin X^3 , X^4 a X^5 je karboxylová skupina, se může připravit hydrogenací sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše, a ve kterých skupina

Y v jedné ze skupin X^3 , X^4 a X^5 je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ (kde R^{16} je benzylová skupina).

Tato reakce se může provést za přítomnosti formiatu amonného a vhodného kovového katalyzátoru, například palladia na inertním nosiči, jako je uhlík, přednostně v rozpouštědle, jako je methanol či ethanol, a při teplotě okolo teploty refluxu. Tato reakce se může alternativně provést za přítomnosti vhodného kovového katalyzátoru, například platiny či palladia případně uloženého na inertním nosiči, jako je uhlík, přednostně v rozpouštědle, jako je methanol či ethanol. Tato reakce je nejvhodnější pro sloučeninu obecného vzorce I, kde

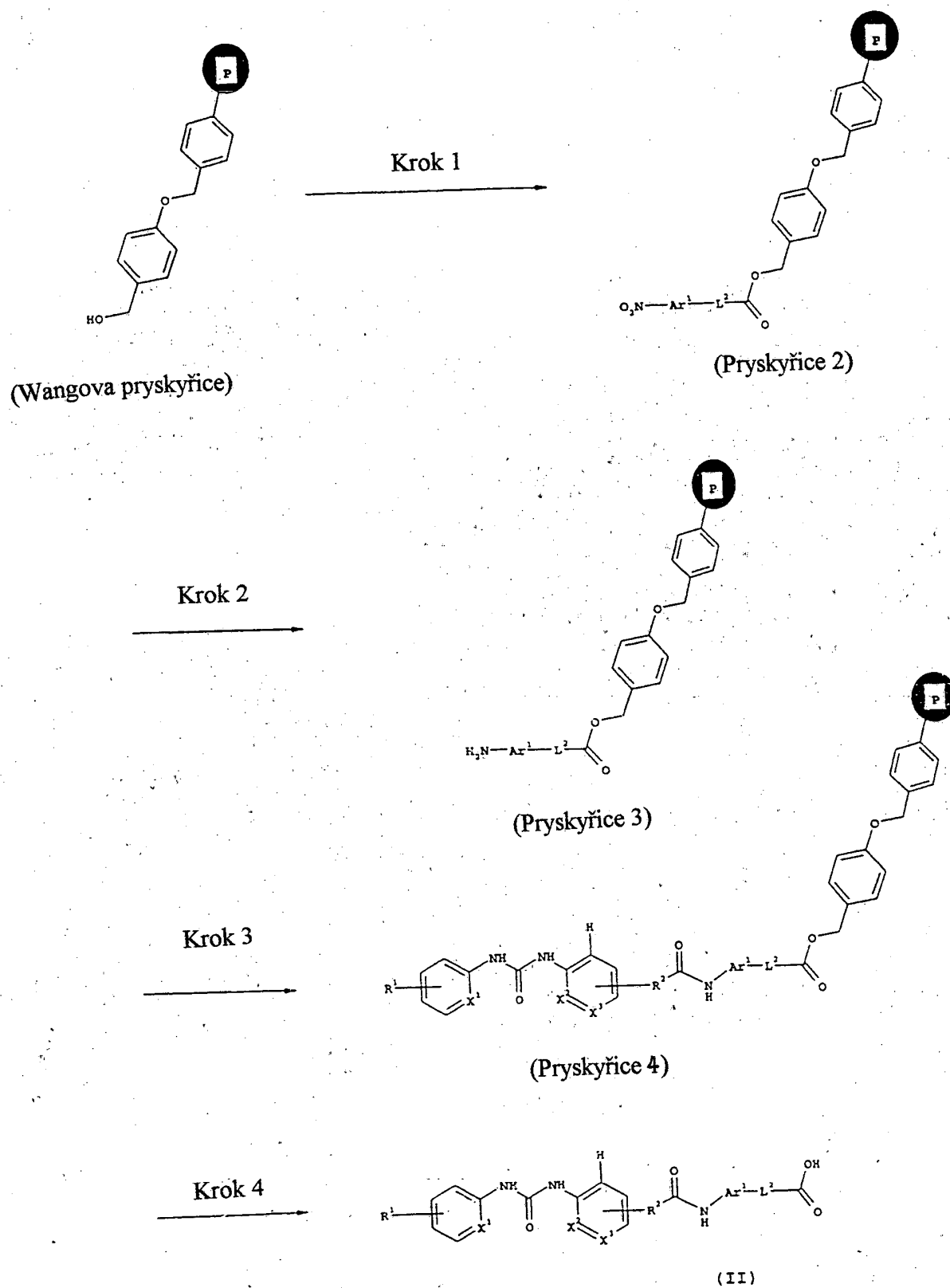
L^1 a L^2 neobsahují dvojně či trojně vazby mezi atomy uhlíku.

Další příklad sloučenin obecného vzorce Ia nebo Ib, ve kterých

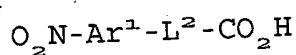
R^1 , R^2 , Ar^1 , L^2 , X^1 a X^2 jsou podle definice popsané výše,

X^3 je CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše) a
Y je karboxylová skupina,
reprezentovaných obecným vzorcem II,
lze připravit s použitím technologie pryskyřic, jak ukazuje
schéma 1.

Schéma 1



Například lze Wangovu pryskyřici zpracovat v kroku 1 kyselinami obecného vzorce III

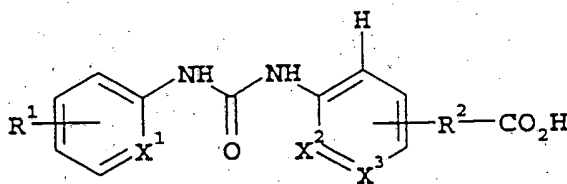


(III)

ve kterém

Ar^1 a L^2 se popisují výše,

diisopropylkarbodiimidem v dimethylformamidu při teplotě místnosti. Výsledné estery (pryskyřice 2), kde Ar^1 a L^2 jsou podle popisu výše, se mohou poté zpracovat v kroku 2 chloridem cínatým v dimethylformamidu při teplotě místnosti s obdržením pryskyřice 3, ve které Ar^1 a L^2 jsou podle popisu výše. Pryskyřice 3 se může poté spojovat v kroku 3 s kyselinou obecného vzorce IV



(IV)

ve kterém

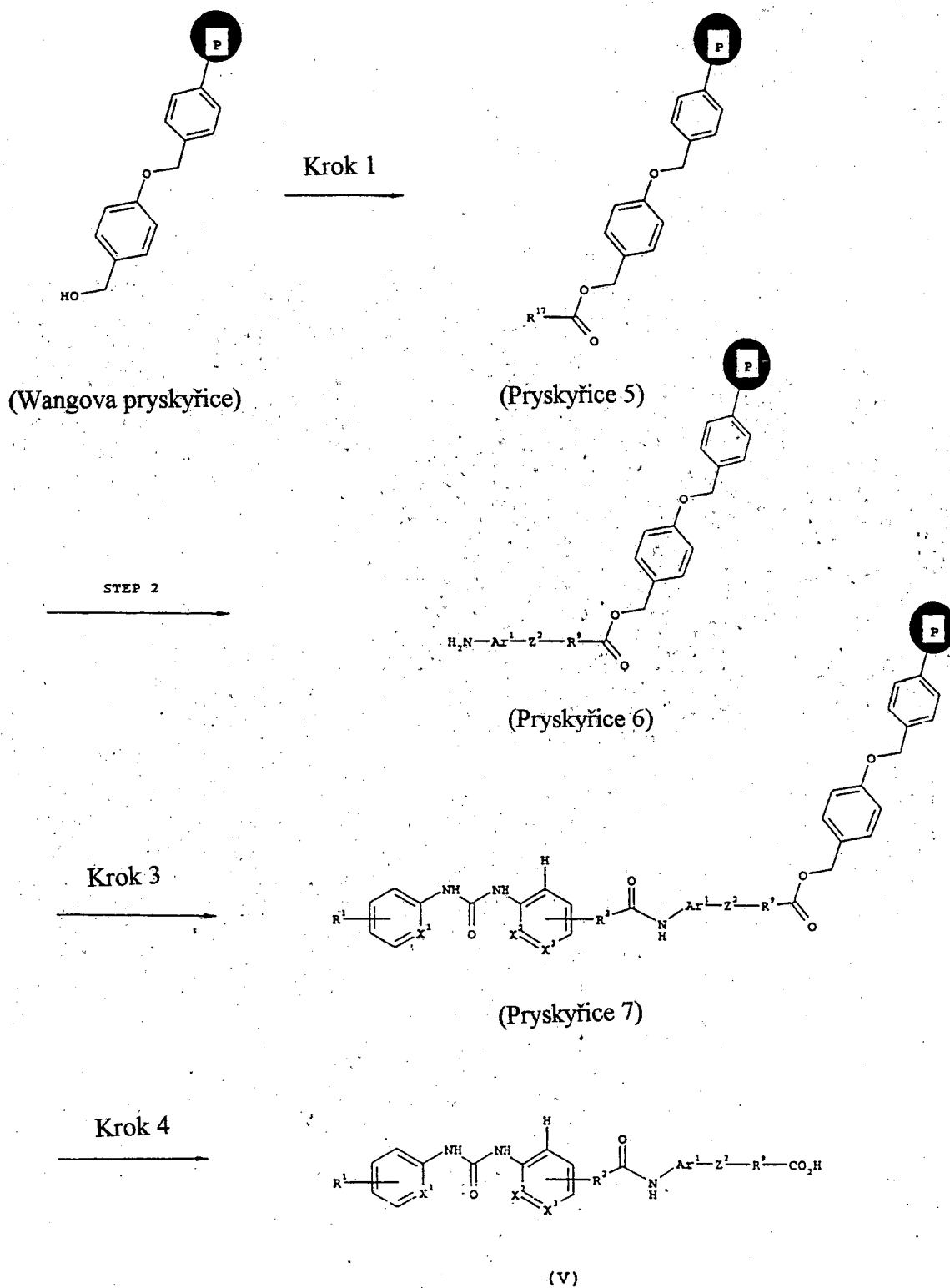
R^1 , R^2 , X^1 a X^2 jsou podle popisu výše a

X^3 je skupina CR^{10} (kde R^{10} je podle popisu výše)

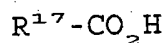
za přítomnosti O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfatu a diisopropylethylaminu v dimethylformamidu při teplotě místnosti. Výsledná pryskyřice 4, ve které R^1 , R^2 , Ar^1 , L^2 , X^1 a X^2 jsou podle definice výše a X^3 je CR^{10} (kde R^{10} je podle definice výše), se může zpracovat v kroku 4 kyselinou trifluoroctovou v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě místnosti pro uvolnění kyselin obecného vzorce II, ve kterém R^1 , R^2 , Ar^1 , L^2 , X^1 a X^2 jsou podle definice výše a X^3 je CR^{10} (kde R^{10} je podle definice popsané výše).

Další příklad sloučenin obecného vzorce Ib, ve kterém R^1 , R^2 , Ar^1 , X^1 a X^2 se definují výše, L^2 je spojení $-Z^2-R^9-$ [ve kterém R^9 je podle definice popsané výše a Z^2 je atom kyslíku, síra nebo skupina NR^4 (kde R^4 se definuje výše)], X^3 je CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše) a Y je karboxylová skupina, představovaných vzorcem V, lze připravit technologii pryskyřic, jak ukazuje schéma 2.

Schéma 2



Například Wangovu pryskyřici ve schématu 2 lze zpracovat v kroku 1 kyselinami obecného vzorce VI

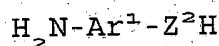


(VI)

ve kterém

R^{17} je skupina $Br-R^9$

(kde R^9 se definuje výše), diisopropylkarbodiimidem v dimethylformamidu nebo směsí dimethylformamidu a tetrahydrofuranu za přítomnosti dimethylaminopyridinu při teplotě místnosti. Výsledné estery (pryskyřice 5, ve které R^{17} je skupina $Br-R^9$ -) mohou reagovat v kroku 2 se sloučeninou obecného vzorce VII



(VII)

ve kterém

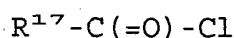
Ar^1 je heteroaryldiyllová skupina a

Z^2 je atom kyslíku, atom síry nebo skupina NR^4

(kde R^4 se definuje výše) za přítomnosti báze, jako je některá terciární organická báze, například diisopropylethylamin, v dimethylsulfoxidu při teplotě okolo teploty místnosti s obdržením pryskyřice 6, ve které R^9 a Ar^1 jsou heteroaryldiyllové skupiny a Z^2 je atom kyslíku, atom síry nebo

skupina NR^4 (kde R^4 se definuje výše). Pryskyřice 6 se potom může spojovat v kroku 3 s kyselinou obecného vzorce IV, ve které R^1 , R^2 , X^1 a X^2 jsou podle definice výše a X^3 je skupina CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše) za přítomnosti 0-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfatu a diisopropylethylaminu v dimethylformamidu při teplotě místnosti. Výsledná pryskyřice 7 [ve které R^1 , R^2 , R^3 , X^1 a X^2 se definují výše, Ar^1 je heteroaryldiyllová skupina, X^3 je skupina CR^{10} (kde R^{10} je podle definice výše) a Z^2 je atom kyslíku, atom síry nebo skupina NR^4 (kde R^4 se definuje výše)] se může zpracovat v kroku 4 kyselinou trifluoroctovou v některém inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě okolo teploty místnosti pro uvolnění kyselin obecného vzorce V, ve kterém R^1 , R^2 , R^3 , X^1 a X^2 jsou podle definice popsané výše, Ar^1 je heteroaryldiyllová skupina, X^3 je skupina CR^{10} (kde R^{10} je podle definice popsané výše) a Z^2 je atom kyslíku, atom síry nebo skupina NR^4 (kde R^4 je podle definice popsané výše). Tento způsob je zvláště vhodný pro přípravu sloučenin obecného vzorce V, ve kterém L^2 je spojení $-\text{S}-\text{CH}_2-$.

V dalším příkladu lze Wangovu pryskyřici ve schématu 2 zpracovat v kroku 1 chloridy kyselin obecného vzorce VIII



(VIII)

ve kterém

R^{17} je vinylová skupina

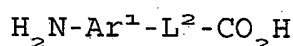
případně substituovaná skupinou R^5 za přítomnosti některého

terciárního aminu, jako je diisopropylethylamin, v některém inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě okolo teploty místnosti. Výsledné případně substituované vinyllestery (pryskyřice 5, ve které R^{17} je vinylová skupina případně substituovaná skupinou R^5) mohou poté reagovat se sloučeninami obecného vzorce VII, ve kterém Ar^1 je heteroaryldiylová skupina a Z^2 je atom síry, za přítomnosti některé báze, jako je některá terciární organická báze, například diisopropylethylamin, v dimethylsulfoxidu zhruba při teplotě místnosti s obdržením pryskyřice 6 [ve které Ar^1 je heteroaryldiylová skupina, R^9 je ethylenová skupina (případně substituovaná skupinou R^5) a Z^2 je atom síry]. Pryskyřice 6 se poté může spojovat s kyselinou obecného vzorce IV, ve kterém R^1 , R^2 , X^1 a X^2 jsou podle definice popsané výše a X^3 je skupina CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše) za přítomnosti O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetra-methyluroniumhexafluorofosfatu a diisopropylethylaminu v dimethylformamidu při teplotě místnosti. Výsledná pryskyřice 7 [kde R^1 , R^2 , X^1 a X^2 se definují výše, Ar^1 je heteroaryldiylová skupina, R^9 je ethylenová skupina (případně substituovaná skupinou R^5), X^3 je skupina CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše) a Z^2 je atom síry] se může poté zpracovat kyselinou trifluoroctovou v inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, při teplotě okolo teploty místnosti pro uvolnění kyselin obecného vzorce V, ve kterém R^1 , R^2 , X^1 a X^2 jsou podle definice popsané výše, Ar^1 je heteroaryldiylová skupina, R^9 je ethylenová skupina (případně substituovaná skupinou R^5), X^3 je skupina CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše) a Z^2 je atom síry.

Další příklad sloučenin obecného vzorce Ia nebo Ib, kde R^1 , R^2 , L^2 , Ar^1 , X^1 a X^2 jsou podle definice popsané výše a X^3 je skupina CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše) a Y je karboxylová skupina, lze připravit spojováním kyselin obec-

09.05.00

ného vzorce IV, kde R^1 , R^2 , X^1 a X^2 jsou podle definice výše a X^3 je skupina CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše) s aminy obecného vzorce IX



(IX)

ve kterém

Ar^1 a L^2 jsou podle definice popsané výše, za standardních podmínek spojování, například těch, které se popisují výše.

Dalším příkladem sloučenin obecného vzorce I, ve kterých

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky

L^2 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou alkylenová spojení substituovaná skupinou $-CONY^1Y^2$ respektive karboxylovou skupinou,

lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky

L^2 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou alkylenová spojení substituovaná karboxylovou skupinou s anhydridem, jako je trifluoracetanhydrid, v některém inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, s následným zpracováním aminem HNY^1Y^2 .

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu lze sloučeniny tohoto vynálezu připravit interkonverzí jiných sloučenin podle tohoto vynálezu.

09.05.00

Například sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytek

Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je skupina $-C(=O)-NHOH$, lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytek

Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je karboxylová skupina, s hydroxylaminem s použitím standardních způsobů peptidového spojování, jako je zpracování karbodiimidem, například dicyklohexylkarbodiimidem v přítomnosti triethylaminu v některém inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan nebo tetrahydrofuran, při teplotě okolo teploty místnosti. Spojování se též může provádět 1-hydroxybenzotriazolem a 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbodiimidem v dichlormethanu při teplotě místnosti. Tuto přípravu lze též provést použitím chráněného hydroxylaminu, jako je O-(trimethylsilyl)hydroxylamin, O-(terc.butyldimethylsilyl)-hydroxylamin nebo O-(tetrahydropyranyl)hydroxylamin, s následným zpracováním kyselinou.

Dalším příkladem interkonverze je příprava sloučenin obecného vzorce I obsahujících sulfoxidová spojení oxidací odpovídajících sloučenin obsahujících spojení $-S-$. Například oxidace se může vhodným způsobem provést reakcí s některou peroxykyselinou, například s 3-chlorperbenzoovou kyselinou, přednostně v některém inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, přednostně při teplotě místnosti nebo při blízké teplotě nebo alternativně použitím hydrogenperoxomonosulfátu draselného v prostředí, jako je vodný methanol, pufrovaném na pH 5 při teplotách mezi 0 °C a teplotou místnosti. Tento druhý způsob se preferuje pro sloučeniny obsahující skupinu labilní v kyselém prostředí.

Dalším příkladem interkonverze je možnost přípravy sloučenin obecného vzorce I oxidací odpovídajících sloučenin obsahujících spojení -S- nebo sulfoxidová spojení. Například oxidace se může vhodným způsobem provést reakcí s některou peroxykyselinou, jako je 3-chlorperbenzoová kyselina, přednostně v některém inertním rozpouštědle, jako je dichlormethan, přednostně při teplotě okolí nebo při blízké teplotě.

Dalším příkladem interkonverze je možnost přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytek

L^2 v jedné z X^3 , X^4 a X^5 je případně substituované alkylenové spojení, hydrogenací odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, ve kterých zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je odpovídající případně substituované alkenylenové spojení. Hydrogenaci lze provést s použitím vodíku (případně pod tlakem) za přítomnosti vhodného kovového katalyzátoru, jako je platina či palladium, případně na některém inertním nosiči, jako je uhlík, přednostně v rozpouštědle, jako je methanol nebo ethanol, při teplotě okolo teploty místnosti.

Dalším příkladem interkonverze je podobná možnost přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytek

L^1 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je spojení $-R^2-R^3-$, kde R^2 je přímý či rozvětvený C_{2-6} alkylenový řetězec a R^3 je přímá vazba, hydrogenací odpovídajících sloučenin obecného vzorce I, ve kterých zbytek

L^1 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je spojení $-R^2-R^3$, kde R^2 je přímý či rozvětvený C_{2-6} alkenylenový řetězec a R^3 je přímá vazba.

Dalším příkladem interkonverze je možnost přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 obsahuje aminoskupinu, zpracováním sloučenin obecného vzorce I, ve kterých R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 obsahuje acetamidoskupinu, s bází, jako je vodný hydroxid alkalického kovu, například hydroxid sodný.

Dalším příkladem interkonverze je možnost oxidace sloučenin podle tohoto vynálezu obsahujících heterocyklickou sloučeninu, ve které je heteroatomem atom dusíku, na jejich odpovídající N-oxidy. Tato oxidace se může vhodným způsobem provést reakcí se směsí peroxidu vodíku a některé organické kyseliny, jako je kyselina octová, přednostně při teplotě místnosti nebo při vyšší teplotě, například při teplotě okolo 60 až 90 °C. Alternativně lze tuto oxidaci provést reakcí s perkyselinou, jako je kyselina peroctová nebo kyselina m-chlorperoxybenzoová, v některém inertním rozpouštědle, jako je chloroform nebo dichlormethan, při teplotě zhruba od teploty místnosti do teploty refluxu, přednostně při zvýšené teplotě. Tato oxidace se může alternativně provést reakcí s peroxidem vodíku za přítomnosti wolframanu sodného při teplotách mezi teplotou místnosti a zhruba 60 °C.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou obsahovat asymetrická centra. Tato asymetrická centra mohou být nezávisle v konfiguraci R nebo S. Tomu, kdo má zkušenost v oboru, bude zřejmé, že určité sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou též

vykazovat geometrickou isomerii. Je třeba si uvědomit, že tento vynález zahrnuje jednotlivé geometrické isomery, stereoisomery a jejich směsi včetně racemických směsí sloučenin obecného vzorce I znázorněného výše. Některé isomery lze oddělit od jejich směsí použitím či přizpůsobením známých postupů, například chromatografických a rekrytalizačních způsobů, nebo se mohou připravovat odděleně z příslušných isomerů meziproductů.

V dalším aspektu tohoto vynálezu lze připravit kyselé adiční soli sloučenin podle tohoto vynálezu reakcí volné báze s příslušnou kyselinou s použitím či přizpůsobením známých metod. Například lze kyselé adiční soli sloučenin podle tohoto vynálezu připravit buď rozpouštěním volné báze ve vodě nebo ve vodném alkoholickém roztoku nebo v dalších vhodných rozpouštědlech obsahujících příslušnou kyselinu a oddělením soli odpařením roztoku nebo reakcí volné báze či kyseliny v organickém rozpouštědle a v tomto případě se sůl odděluje přímo nebo se může obdržet odpařením roztoku.

Kyselé adiční soli sloučenin podle tohoto vynálezu lze získávat ze solí použitím či přizpůsobením známých způsobů. Například lze mateřské sloučeniny podle tohoto vynálezu získávat z jejich kyselých adičních solí zpracováním některou alkálií, například vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného nebo vodným roztokem hydroxidu amonného.

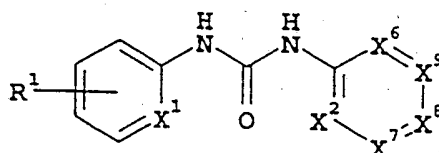
Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze získávat z jejich bázeických kyselých solí použitím či přizpůsobením známých způsobů. Například lze mateřské sloučeniny podle tohoto vynálezu získávat z jejich bázeických adičních solí zpracováním kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu lze vhodně připravit nebo vytvářet v průběhu procesu podle tohoto vynálezu ve formě solvátů (například hydrátů). Hydráty sloučenin podle tohoto vynálezu lze vhodným způsobem připravit překrystallizací ze směsi vodného a organického rozpouštědla s použitím organických rozpouštědel, jako je dioxan, tetrahydrofuran nebo methanol.

Podle dalšího aspektu tohoto vynálezu lze připravit báze adiční soli sloučenin podle tohoto vynálezu reakcí volné kyseliny s příslušnou bází s použitím či přizpůsobením známých způsobů. Například lze báze adiční soli sloučenin podle tohoto vynálezu připravit buď rozpouštěním volné kyseliny ve vodě nebo vodném alkoholickém roztoku nebo v jiných vhodných rozpouštědlech obsahujících příslušnou bází a izolací soli odpařením roztoku nebo reakcí volné kyseliny a báze v organickém rozpouštědle a v tomto případě se sůl oddělí přímo nebo ji lze obdržet odpařením roztoku.

Výchozí látky a meziprodukty lze připravit použitím či přizpůsobením známých způsobů, například způsobů popsaných v referenčních příkladech nebo zřejmých chemicky ekvivalentních způsobů.

Estery sloučeniny obecného vzorce I, ve které R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsány výše a zbytky L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojeny $-R^2-R^3-$ (kde R^2 je podle popisu výše a R^3 je $-C(=O)-NH-$) a skupina $-CO_2R^{16}$ (kde R^{16} je podle popisu výše), lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce 1



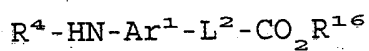
(1)

ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou podle definice popsané výše, jeden z

X^7 , X^8 a X^9 představuje $C-R^{18}$ [kde R^{18} je $-R^2-C(=O)X^{10}$ (kde R^2 je podle definice výše a X^{10} je hydroxylová skupina nebo atom halogenu, přednostně atom chloru)]

a další nezávisle představují atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} je podle definice výše), s aminy obecného vzorce 2



(2)

ve kterém

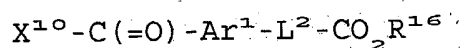
R^4 , R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle popisu výše.

Pokud je X^{10} hydroxylová skupina, lze reakci provést stan-

darními způsoby spojování peptidů, jak se popisuje výše. Pokud je X^{10} atom halogenu, může se reakce provést pomocí některé báze, jako je pyridin, přednostně v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, zhruba při teplotě místnosti.

Estery obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle popisu výše a zbytky L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-R^2-R^3-$ [kde R^2 je podle definice popsané výše a R^3 je $-NR^4-C(=O)-$ (kde R^4 se definuje výše)] a skupina $-CO_2R^{16}$ (kde R^{16} je podle definice výše),

lze připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce 1, kde R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou podle definice popsané výše, jeden z X^7 , X^8 a X^9 představuje $C-R^{18}$ [(kde R^{18} je $-R^2-NHR^4$ (kde R^2 a R^4 se definují výše)] a další nezávisle představují atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} je podle definice výše), se sloučeninami obecného vzorce 3



(3)

ve kterém

R^{16} , Ar^1 , L^2 a X^{10} jsou podle definice popsané výše,

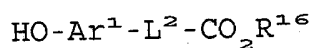
s použitím způsobů popsáných výše pro spojování kyselin či halidů kyselin s aminy.

Estery obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky

L^1 a Y v jedné ze skupin X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-R^2-R^3-$

(kde R^2 se popisuje výše a R^3 je -O-) a skupina $-\text{CO}_2R^{16}$ (kde R^{16} je podle popisu výše), lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce 1, kde R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou podle popisu výše, jeden z X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu $\text{C}-R^{18}$ (kde R^{18} je skupina $-\text{R}^2-\text{OH}$) a další nezávisle představují atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} je podle definice výše), se sloučeninami obecného vzorce 4



(4)

ve kterém

R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle definice popsané výše,

za přítomnosti dialkylazodikarboxylatu, jako je diethylazodikarboxylat, a trifenylofosfinu,

přednostně v suchém etherovém rozpouštědle, jako je diethylether nebo tetrahydrofuran, přednostně při teplotě místnosti nebo při blízké teplotě.

Alternativně lze estery obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky

L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-\text{R}^2-\text{R}^3-$ (kde R^2 se definuje výše a R^3 je -O-) a skupina $-\text{CO}_2R^{16}$ (kde R^{16} je podle definice popsané výše),

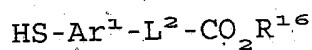
též připravit alkylací sloučenin obecného vzorce 4, ve kterém

R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle definice popsané výše.

Tuto reakci lze provést za standardních podmínek alkylace, například reakcí s příslušnými alkylbromidy obecného vzorce 1, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou podle definice popsané výše a jeden z X^7 , X^8 a X^9 představuje $C-R^{18}$ [kde R^{18} je skupina $-R^2-Br$ (kde R^2 je podle definice výše)] a další nezávisle představují atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} je podle definice popsané výše).

Estery obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-R^2-R^3-$ (kde R^2 se definuje výše a R^3 je $-S-$) respektive skupina $-CO_2R^{16}$ (kde R^{16} je podle definice popsané výše), se mohou podobně připravit alkylací sloučenin obecného vzorce 5



(5)

ve kterém

R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle popisu popsáného výše.

Estery obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-R^2-R^3-$ [(kde R^2 se definuje výše a R^3 je $-NR^4-$ (kde R^4 se definuje výše)] respektive skupina $-CO_2R^{16}$ (kde R^{16} se definuje výše), se mohou podobně připravit alkylací sloučenin obecného vzor-

ce 2, ve kterém

R^4 , R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle definice popsané výše.

Estery obecného vzorce I, ve kterém

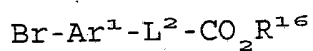
R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky

L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-R^2-R^3-$ [kde R^2 se definuje výše a R^3 je $-C(=O)-$] respektive skupina $-CO_2R^{16}$ (kde R^{16} se definuje výše),

se mohou připravit reakcí sloučenin obecného vzorce 1, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 a X^{16} se definují výše, jeden z

X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu $C-R^{18}$ [kde R^{18} je $-R^2-CO_2R^{16}$ (kde R^2 a R^{16} se definují výše)] a další nezávisle představuje atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} je podle definice popsané výše), s Grignardovým činidlem odvozeným od reakce sloučenin obecného vzorce 6



(6)

ve kterém

R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle definice popsané výše

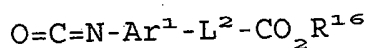
s hořčíkem za použití standardních reakčních podmínek.

Estery obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky

L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-R^2-R^3-$ (kde R^2 se definuje výše a R^3 je skupina $-NR^4-C(=O)-NH-$), (kde R^4 se

definuje výše) respektive skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ (kde R^{16} se definuje výše,
se mohou připravit reakcí sloučenin obecného vzorce 1, ve kterém
 R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou podle popisu popsaného výše, jeden z
 X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu $\text{C}-\text{R}^{18}$ [kde R^{18} je skupina
 $-\text{R}^2-\text{NHR}^4$ (kde R^2 a R^4 jsou podle popisu poskytnutého výše)]
a další nezávisle představují atom dusíku nebo skupinu CR^{10}
(kde R^{10} je podle popisu poskytnutého výše),
s isokyanaty obecného vzorce 7



(7)

ve kterém

R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle definice popsané výše.

Tato reakce se přednostně provádí s použitím báze, jako je terciární amin, například triethylamin, přednostně v rozpouštědle, jako je dichlormethan, zhruba při teplotě místnosti.

Estery obecného vzorce I, ve kterém
 R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše
a zbytky
 L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-\text{R}^2-\text{R}^3-$ (kde R^2
se definuje výše) a R^3 je spojení $-\text{NH}-\text{C}(=\text{O})-\text{NR}^4-$, (kde R^4 se
definuje výše) respektive skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ (kde R^{16} se defi-
nuje výše),
lze podobně připravit reakcí aminů obecného vzorce 2, ve kterém

R^4 , R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle definice popsané výše, se sloučeninou obecného vzorce 1, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou podle definice popsané výše, jeden z X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu $C-R^{18}$ [kde R^{18} je skupina $-R^2-N=C=O$ (kde R^2 se definuje výše)] a další nezávisle představují atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše).

Estery obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky

L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-R^2-R^3-$ [kde R^2 se definuje výše a R^3 je skupina $-SO_2-NR^4-$ (kde R^4 se definuje výše)] respektive skupina $-CO_2R^{16}$ (kde R^{16} se definuje výše),

lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce 1, kde R^1 , X^1 , X^2 a X^6 se definují výše, jeden z X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu $C-R^{18}$ [kde R^{18} je skupina $-R^2-SO_2Cl$ (kde R^2 se definuje výše) a další nezávisle představují atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} je podle definice popsané výše)],

s aminy obecného vzorce 2, kde

R^4 , R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle definice popsané výše.

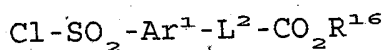
Tato reakce se přednostně provádí pomocí báze, jako je terciární amin, například triethylamin, přednostně v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, zhruba při teplotě místnosti.

Estery obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky

L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-R^2-R^3-$ [kde R^2 se definuje výše a R^3 je spojení $-NR^4-SO_2-$ (kde R^4 se

definuje výše)] respektive skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ (kde R^{16} se definuje výše),
 se mohou podobně připravit reakcí sloučenin obecného vzorce 1, ve kterém
 R^1 , X^1 , X^2 a X^6 se definují výše, jeden z
 X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu C-R^{18} [kde R^{18} je skupina
 $-\text{R}^2-\text{NHR}^4$ (kde R^2 a R^4 se definují výše)] a další nezávisle
 představují atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} se defi-
 nuje výše), se sulfonylchloridy obecného vzorce 8



(8)

ve kterém

R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle popisu poskytnutého výše.

Estery obecného vzorce I, ve kterém
 R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše
 a zbytky
 L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-\text{R}^2-\text{R}^3-$ [kde R^2
 se definuje výše a R^3 je spojení $-\text{O-C(=O)-}$] respektive
 skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ (kde R^{16} se definuje výše),
 lze připravit O-acylací sloučenin obecného vzorce 1, kde
 R^1 , X^1 , X^2 a X^6 se definují výše, jeden z
 X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu C-R^{18} [kde R^{18} je skupina
 $-\text{R}^2-\text{OH}$ (kde R^2 se definuje výše)] a další nezávisle předsta-
 vují atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} se definuje vý-
 še),
 se sloučeninami obecného vzorce 3, ve kterém
 R^{16} , Ar^1 a L^2 se definují výše a
 X^{10} je atom halogenu.

Tuto reakci lze provést za standardních podmínek O-acylace, například reakcí s chloridy kyselin obecného vzorce 3, ve kterém X^{10} je atom chloru.

Estery obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-R^2-R^3-$ [kde R^2 se definuje výše a R^3 je spojení $-C(O)-O-$] respektive skupina $-CO_2R^{16}$ (kde R^{16} se popisuje výše), lze podobně připravit O-acylací sloučenin obecného vzorce 4, ve kterém R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle popisu výše, se sloučeninami obecného vzorce 1, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou podle definice popsané výše, jeden z X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu $C-R^{18}$ [kde R^{18} je skupina $-R^2-C(=O)-X^{10}$ (kde R^2 je podle popisu výše a X^{10} je atom halogenu)] a další představují nezávisle atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} je podle popisu výše).

Estery obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 , jsou podle definice popsané výše a zbytky L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-R^2-R^3-$ [kde R^2 se definuje výše a R^3 je spojení $-O-C(=O)-NH-$] respektive skupina $-CO_2R^{16}$ (kde R^{16} je podle popisu výše), lze připravit reakcí sloučenin obecného vzorce 1, kde R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou podle popisu výše, jeden z X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu $C-R^{18}$ [kde R^{18} je skupina $-R^2-OH$ (kde R^2 se definuje výše)] a další nezávisle představují atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše),

s isokyanaty obecného vzorce 7, kde

R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle popisu poskytnutého výše.

Tato reakce se přednostně provádí s použitím báze, jako je terciární amin, například triethylaminu, přednostně v rozpouštědle, jako je dichlormethan, zhruba při teplotě místnosti.

Estery obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a zbytky

L^1 a Y v jednom z X^3 , X^4 a X^5 jsou spojení $-R^2-R^3-$ [kde R^2 se definuje výše a R^3 je skupina $-NH-C(=O)-O-$ respektive skupina $-CO_2R^{16}$ (kde R^{16} se definuje výše)],

lze podobně připravit reakcí sloučenin obecného vzorce 1, kde

R^1 , X^1 , X^2 a X^6 se definují výše, jeden z

X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu $C-R^{18}$ [kde R^{18} je skupina $-R^2-N=O=O$ (kde R^2 se definuje výše)] a další nezávisle na sobě představují atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše),

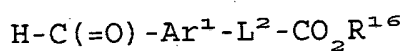
se sloučeninami obecného vzorce 4, ve kterém R^{16} , Ar^1 a L^2 se definují výše.

Estery obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše a kde jeden z

X^3 , X^4 a X^5 je skupina $C-R^2-R^3-Ar^1-L^2-CO_2R^{16}$, ve které R^3 je přímá vazba, R^2 je přímý nebo rozvětvený C_{2-6} alkenylenový řetězec, ve kterém se dvojná vazba mezi atomy uhlíku přímo připojuje na skupinu Ar^1 a R^{16} se definuje výše,

lze připravit ze sloučenin obecného vzorce 9



(9)

ve kterém

R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle definice popsané výše,

s použitím standardního Wittigova spojování s příslušným fosforanem odvozeným z reakce příslušných sloučenin obecného vzorce 1, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou podle definice popsané výše, jeden z X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu $C-R^{18}$ [kde R^{18} je skupina $-R^2-Br$ (kde R^2 je přímý či rozvětvený C_{1-5} alkylenový řetězec)] a další představují nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} se definuje výše) s trifenylfosfinem, s následným zpracováním bází standardními způsoby.

Estery obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

Y je skupina $-CO_2R^{16}$ a zbytek

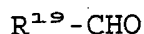
L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je alkylenové spojení substituované skupinou NY^1Y^2 , [ve které jeden z Y^1 a Y^2 je atom vodíku a druhý je alkylová skupina nebo alkylová skupina substituovaná alkokyskupinou, arylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, heterocykloalkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, oxoskupinou, skupinou $-NY^1Y^2$ nebo jednou či více skupinami $-CO_2R^{12}$ nebo $-C(=O)-NY^1Y^2$],

lze připravit reakcí esterů obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

09.08.00

Y je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek
 L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je alkylenové spojení substituova-
né aminoskupinou,
s aldehydy obecného vzorce 10



(10)

ve kterém

R^{19} je atom vodíku nebo alkylová skupina nebo alkylová skupina substituovaná alkoxykupinou, arylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou, hetero-arylovou skupinou, heterocykloalkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, oxoskupinou, skupinou $-\text{NY}^1\text{Y}^2$ nebo jednou či více skupinami $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ nebo $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$

za přítomnosti natrium-kyanoborohydridu. Tuto reakci lze vhodným způsobem provést v methanolu, případně za přítomnosti octanu sodného a molekulárních sít 0,4 nm zhruba při teplotě místnosti.

Estery obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

Y je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek

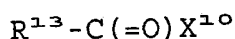
L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 obsahuje skupinu $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{13}$,

lze připravit reakcí aminů obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

Y je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 obsahuje skupinu $-NH(R^4)$,
se sloučeninami obecného vzorce 11



(11)

ve kterém

R^{13} a X^{10} jsou podle definice popsané výše.

Pokud X^{10} je hydroxylová skupina, lze reakci provádět s použitím standardního způsobu peptidového spojování, jak se popisuje výše. Pokud je X^{10} atom halogenu, lze reakci provést s použitím báze, jako je pyridin, přednostně v rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, zhruba při teplotě místnosti.

Estery obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

Y je skupina $-CO_2R^{16}$ a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 obsahuje skupinu $-N(R^4)-C(=O)-OR^{13}$,

lze připravit reakcí aminů obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

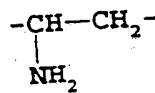
Y je skupina $-CO_2R^{16}$ a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 obsahuje skupinu $-NH(R^4)$,

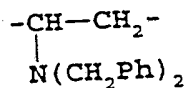
s příslušným chlorformiátem, například ethyl- (nebo benzyl-) chlorformiátovými sloučeninami, za standardních reakčních podmínek.

Estery obecného vzorce I, ve kterém
 R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané
 výše,
 Y je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek
 L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 obsahuje skupinu $-\text{N}(\text{R}^4)-\text{SO}_2-\text{R}^{13}$,
 lze připravit reakcí aminů obecného vzorce I, ve kterém
 R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané
 výše,
 Y je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek
 L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 obsahuje skupinu $-\text{NH}(\text{R}^4)$,
 s příslušným sulfonylchloridem, například fenyl- (nebo
 pyridyl-) sulfonylchloridem za standardních reakčních
 podmínek.

Estery obecného vzorce I, ve kterém
 R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané
 výše,
 Y je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek
 L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je spojení



lze připravit hydrogenací esterů obecného vzorce I, ve
 kterém
 R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané
 výše,
 Y je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek
 L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je spojení



Tuto reakce lze provést za přítomnosti kyseliny mravenčí
 a vhodného kovového katalyzátoru, například palladia na
 vhodném inertním nosiči, jako je uhlík, při teplotě zhruba

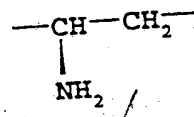
09.05.00

60 °C. Tuto reakci lze vhodným způsobem provést za přítomnosti vhodného kovového katalyzátoru, například platiny nebo palladia případně na inertním nosiči, jako je uhlík, přednostně v rozpouštědle, jako je methanol či ethanol.

Estery obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

Y je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je spojení

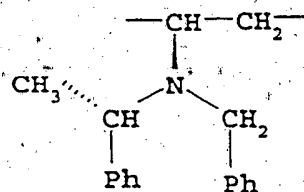


lze podobně připravit hydrogenací esterů obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

Y je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je spojení

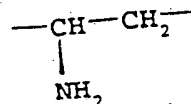


Estery obecného vzorce I, ve kterém

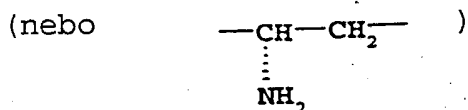
R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

Y je skupina $-\text{CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je spojení



09.05.00

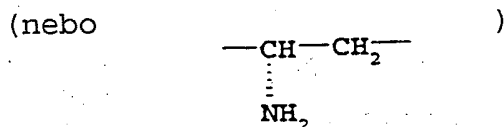
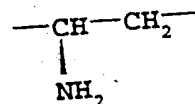


lze též obdržet standardní rekrystalizací solí racemické směsi, například rekrystalizací tartaratové soli.

Estery obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

Y je skupina $\text{---CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je spojení



lze též obdržet s použitím standardní enzymatických rozlišovacích způsobů, jak například popisují V. A.

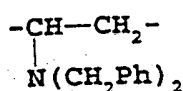
Soloshonok a kol., Tetrahedron: Asymmetry 6, 7, 1601-1610 (1995).

Estery obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

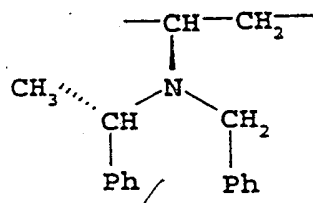
Y je skupina $\text{---CO}_2\text{R}^{16}$ a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je spojení

09.08.00



nebo



lze připravit reakcí esterů obecného vzorce I, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

Y je skupina $-\text{CO}_2R^{16}$ a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je spojení $-\text{CH}=\text{CH}-$,

s hydridem alkalického kovu, jako je hydrid sodný, v některém inertním rozpouštědle, jako je tetrahydrofuran, zhruba při teplotě místnosti, a následnou reakcí s aniontem odvozeným ze zpracování dibenzylaminu nebo (S)-N-benzyl- α -methylbenzylaminu s butyllithiem při teplotě zhruba -78°C .

Estery obecného vzorce I, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 , X^3 , X^4 , X^5 a X^6 jsou podle definice popsané výše,

Y je skupina $-\text{CO}_2R^{16}$ a zbytek

L^2 v jednom z X^3 , X^4 a X^5 je spojení $-\text{CH}=\text{CH}-$,

lze též připravit reakcí sloučenin obecného vzorce 1, ve kterém

R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou podle definice popsané výše, jeden z

X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu $\text{C}-R^{18}$ [ve které R^{18} je

skupina $-\text{R}^2-\text{R}^3-\text{Ar}^1-\text{I}$ (kde R^2 , R^3 a Ar^1 se definují výše)] a

další představují nezávisle atom dusíku nebo skupinu CR^{10}

(kde R^{10} se definuje výše),
s esterem kyseliny akrylové, jako je terc.butylakrylat, za přítomnosti octanu palladnatého, triarylfosfinu, jako je tri(2-methylfenyl)fosfin, a terciárního aminu, jako je tributylamin, v některém inertním rozpouštědle, jako je dimethylformamid, při teplotě zhruba do 100 °C.

Sloučeniny obecného vzorce 1, ve kterém R^1 , X^1 , X^2 a X^6 jsou podle definice popsané výše, jeden z X^7 , X^8 a X^9 představuje skupinu $C-R^{1a}$ (kde R^{1a} se popisuje výše) nebo její vhodně chráněný derivát a ostatní nezávisle na sobě představují atom dusíku nebo skupinu CR^{10} (kde R^{10} se popisuje výše),
lze připravit s použitím či přizpůsobením způsobů popsanych ve specifikaci Mezinárodní patentové přihlášky, publikace č. WO 96/22966.

Sloučeniny obecného vzorce 2, ve kterém R^{16} , Ar^1 a L^2 jsou podle definice popsané výše a R^4 je atom vodíku,
lze připravit redukcí odpovídajících nitrosloučenin. Tato redukce se může provádět práškovým železem a chloridem amonným ve vodném ethanolu zhruba při teplotě refluxu. Tuto redukci lze též provést hydrogenací za standardních podmínek, například tak, jak se popisuje výše.

Meziprodukty (pryskyřice 3), (pryskyřice 4), (pryskyřice 6) a (pryskyřice 7) jsou nové sloučeniny a jako takové představují způsoby jejich přípravy, které se zde popisují, další aspekty tohoto vynálezu.

Příklady provedení vynálezu

Tento vynález je dále znázorněn na příkladech, avšak tyto ilustrativní a referenční příklady jej neomezují.

Hmotnostní spektra se stanovují na hmotnostním spektrometru Micromass Platform II opatřeném zdrojem Electrospray a kapalným chromatografickým zařízením HP1100 s použitím směsi acetonitrilu a vody (objemový poměr 1:1) jako mobilní fáze při průtoku 0,3 ml/min, injekčním objemu 20 μ l, době vyvíjení 2,0 min, rozmezí snímání 150 až 850 daltonů pozitivních/negativních, době snímání 2,0 s, napětí ESI 3,5 kV a tlaku ESI 20 N/m² dusíku. Zaznamenávané ionty jsou kladné ionty.

Příklad 1

Kyselina (5-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}-pyrid-2-yl)thiooctová

Směs methylesteru kyseliny 5-amino-(pyrid-2-yl)-thiooctové [930 mg, referenční příklad 1(a)], kyseliny 4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctové (1,26 g, připravené podle popisu v příkladu 21 publikace Mezinárodní patentové přihlášky č. WO 96/22966, O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfatu (1,69 g) a diisopropylethylaminu (1,2 g) v dimethylformamidu (50 ml) se míchá při teplotě okolí po dobu 1 h. Směs se odpaří a poté se vylíje do vody (500 ml). Výsledná tuhá látka se promyje vodou (50 ml) a poté dvakrát diethyletherem (50 ml). Tuhá látka se rozpustí v methanolu (100 ml) a poté se zpracuje roztokem hydroxidu sodného (10 ml, 1M). Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 h a poté se ochladí a odpaří. Zbytek se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou (200 ml, 1M). Výsledná tuhá látka se zfiltruje, promyje vodou (20 ml)

09.08.00

a dvakrát diethyletherem (20 ml), poté se překrystaluje z ethanolu a poskytuje sloučeninu podle nadpisu (220 mg) ve formě žluté tuhé látky o teplotě tání $>235^{\circ}\text{C}$ (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 451.

Příklad 2

(a) Kyselina 3-(5-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-fenylacetyl-amino}pyrid-2-yl)propanová

Míchaná směs ethylesteru kyseliny 3-(5-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-fenylacetyl-amino}pyrid-2-yl)-propanové [0,62 g, referenční příklad 3(a)] a ethanolu (40 ml) se zpracuje 4% vodným roztokem hydroxidu sodného (3,2 ml) a poté se zahřívá na 50°C . Po míchání při teplotě 50°C po dobu 7 h se reakční směs ochladí a ponechá se stát při teplotě místnosti přes noc. Reakční směs se částečně odpaří ve vakuu, promyje diethyletherem a poté se okyselí na pH 1,0 přidávkem kyseliny chlorovodíkové (1M). Výsledná tuhá látka se odebere, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Rekrystalizace z vodného acetonitrilu poskytuje sloučeninu podle nadpisu (0,32 g) ve formě bílé krystalické tuhé látky o teplotě tání 191 až 192°C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 463.

(b) Způsobem podobným způsobu příkladu 2(a) výše, avšak s použitím ethylesteru kyseliny 3-(5-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-fenylacetyl-amino}pyrid-2-yl)methylpropanové [referenční příklad 3(b)], se připraví kyselina 3-(5-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-fenylacetyl-amino}pyrid-2-yl)-2-methylpropanová o teplotě tání 196 až

197 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 477.

Elementární analýza: nalezeno C 65,2, H 6,1, N 11,6 %, výpočet pro $C_{26}H_{28}N_4O_5$, C 65,5, H 5,9, N 11,8 %.

(c) Způsobem podobným způsobu příkladu 2(a) výše, avšak s použitím ethylesteru kyseliny 3-(6-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}pyrid-3-yl)-propanové [referenční příklad 3(c)], se připraví kyselina 3-(6-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}pyrid-3-yl)propanová o teplotě tání 175 až 176 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 463.

Elementární analýza: nalezeno C 64,9, H 5,7, N 12,1 %, výpočet pro $C_{25}H_{26}N_4O_5$, C 64,9, H 5,7, N 12,0 %.

Příklad 3

(a) Kyselina (R)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)-3-(methansulfonylamino)propanová

Terc.butylester kyseliny (R)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)-3-(methansulfonylamino)propanové [55 mg, referenční příklad 6(a)] se rozpustí v bezvodé kyselině trifluoroctové (2 ml) a ponechá se stát při teplotě okolí po dobu 30 min. Reakční směs se odpaří a zbytek se trituruje diethyletherem s obdržením sloučeniny podle nadpisu (42 mg) ve formě amorfni bílé tuhé látky.

09.05.00

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 555.

Elementární analýza: nalezeno C 55,3, H 5,1, N 9,2 %, výpočet pro $C_{27}H_{30}N_4O_7S$ C 58,5, H 5,45, N 10,1 %.

(b) Způsobem podobným způsobu příkladu 3(a), avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny 3-(acetylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}-fenyl)propanové [referenční příklad 6(b)] se připraví kyselina 3-(acetylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 519.

Elementární analýza: nalezeno C 61,9, H 5,05, N 10,1 %, výpočet pro $C_{28}H_{30}N_4O_6$ C 64,8, H 5,8, N 10,8 %.

(c) Způsobem podobným způsobu příkladu 3(a), avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-3-(benzylamino)propanové [referenční příklad 6(c)] se připraví kyselina 3-(benzoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová.

Hmotnostní spektrometrie: MNa^+ 603.

Elementární analýza: nalezeno C 66,65, H 5,05, N 9,35 %, výpočet pro $C_{33}H_{32}N_4O_6$, C 68,3, H 5,55, N 9,65 %.

(d) Způsobem podobným způsobu příkladu 3(a), avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-3-

09.05.00

- (pyridin-3-karbonylamino)propanové [referenční příklad 6(d)] se připraví trifluoracetatová sůl kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}-fenyl)-3-(pyridin-3-karbonylamino)propanové.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 582.

Elementární analýza: nalezeno C 56,85, H 4,4, N 9,65 %, výpočet pro $C_{32}H_{31}N_5O_6 \cdot CF_3CO_2H$ C 58,7, H 4,6, N 10,05 %.

(c) Způsobem podobným způsobu příkladu 3(a), avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny (R)-3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}-fenyl)propanové [referenční příklad 7(a)], se připraví trifluoracetatová sůl kyseliny (R)-3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}-fenyl)-propanové.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 477.

Elementární analýza: nalezeno C 55,55, H 5,15, N 9,3 %, výpočet pro $C_{26}H_{28}N_4O_5 \cdot CF_3CO_2H$ C 56,9, H 4,95, N 9,5 %.

(f) Způsobem podobným způsobu příkladu 3(a), avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny 3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}-fenyl)propanové [referenční příklad 7(b)], se připraví di-trifluoracetatová sůl kyseliny 3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}-fenyl)propanové.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 477.

Elementární analýza: C 51,95, H 4,3, N 8,4 %, výpočet

09.06.00

pro $C_{26}H_{28}N_4O_5 \cdot 2CF_3CO_2H$ C 51,1, H 4,5, N 7,95 %.

(g) Způsobem podobným způsobu příkladu 3(a), avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny 3-(n-butylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminophenyl)propanové [referenční příklad 10(a)], se připraví trifluoracetatová sůl kyseliny 3-(n-butylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminophenyl)propanové o teplotě tání 110 až 130 °C (amorfní).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 533.

(h) Způsobem podobným způsobu příkladu 3(a), avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny 3-benzylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminophenyl)propanové [referenční příklad 10(b)], se připraví trifluoracetatová sůl kyseliny 3-benzylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminophenyl)propanové.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 566.

Elementární analýza: C 61,05, H 5,05, N 8,0 %, výpočet pro $C_{33}H_{34}N_4O_5 \cdot CF_3CO_2H$ C 61,75, H 5,2, N 8,2 %.

(i) Způsobem podobným způsobu příkladu 3(a), avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminophenyl)-3-(2-fenylethylamino)propanové [referenční příklad 10(c)], se připraví trifluoracetatová sůl kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminophenyl)-3-(2-fenylethylamino)propanové o teplotě tání 105 až 140 °C (amorfní).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 580.

(j) Způsobem podobným způsobu příkladu 3(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(1-terc.butoxykarbonylmethylpiperidin-4-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové [referenční příklad 37(b)], se připraví trifluoracetátová sůl kyseliny (R)-3-[(1-karboxymethylpiperidin-4-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 660.

Příklad 4

(a) Hydrochlorid kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)-3-(morfolin-4-yl)-propanové

Směs terc.butylesteru kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)-3-(morfolin-4-yl)propanové [100 mg, referenční příklad 11(a)], bezvodé kyseliny trifluoroctové (3 ml) a dichlormethanu (5 ml) se ponechá stát při teplotě okolí po dobu 1 h. Poté se reakční směs odpaří a zbytek se rozdělí mezi ethylacetát a 1,0M roztok kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se odpaří a zbytek se trituruje směsí methanolu s diethyletherem s obdržáním sloučeniny podle nadpisu (46 mg) ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 164 až 171 °C (amorfní).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 547.

(b) Způsobem podobným způsobu příkladu 4(a), avšak s

použitím terc.butylesteru kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanové [referenční příklad 11(b)], se připraví hydrochlorid kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanové o teplotě tání 174 až 184 °C (amorfní).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 560.

(c) Způsobem podobným způsobu příkladu 4(a), avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny (R)-3-(N-acetyl-N-methylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-N-methylamino}fenyl)propionové (0,65 g, referenční příklad 21), se připraví kyselina (R)-3-(N-acetyl-N-methylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-N-methylamino}fenyl)propionová ve formě bílé pěny.

Retenční čas HPLC = 11,9 min.

Hmotnostní spektrometrie: M^- = 515 (ES^-)

Příklad 5

(a) Kyselina (R)-3-benzoylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová

Směs methylesteru kyseliny (R)-3-benzoylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové [4,08 g, referenční příklad 12(a)] a methanolu (40 ml) se zahřívá na 40 °C a poté se zpracuje 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (34 ml). Po míchání při teplotě 40 °C po dobu 2,5 h se reakční směs ochladí a poté

09.05.00

okyselí na pH 1,0 přidáním kyseliny chlorovodíkové (1M).
Výsledná bílá tuhá látka se odebírá, promývá vodou a suší ve
vakuu. Překrystalování z kyseliny octové poskytuje sloučení-
nu podle nadpisu ve formě bílé krystalické látky (3,2 g)
o teplotě tání 220-222 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 581.

Elementární analýza: nalezeno C 68,0, H 5,4, N 9,5 %,
výpočet pro $C_{33}H_{32}N_4O_6$ C 68,3, H 5,6, N 9,65 %.

99 % ee na základě analýzy HPLC na sloupci CHIRALPAK
AD F294 při eluci směsí heptan:isopropanol:ethanol:kyselina
trifluoroctová (200:25:25:1) při průtoku 0,7 ml/min.

(b) Hemihydrát kyseliny (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methoxy-
-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-
propanové

Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s
použitím methylesteru kyseliny (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-
-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-
propanové [referenční příklad 12(b)] a hydroxidu lithného
místo hydroxidu sodného, se připraví hemihydrát kyseliny
(R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-
ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové o teplotě tání 244
°C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 519.

Elementární analýza: nalezeno C 63,8, H 5,5, N 10,5
%, výpočet pro $C_{28}H_{30}N_4O_6 \cdot 0,5H_2O$ C 63,75, H 5,9, N 10,6 %.

09.08.00

99% ee na základě analýzy HPLC na sloupci CHIRALPAK AD F294 elucí směsí heptanu, isopropanolu, ethanolu a kyseliny trifluoroctové (objemový poměr 200:25:25:1) při průtoku 0,7 ml/min. (Retenční doba R-isomeru = 36,5 min, retenční doba enantiomeru = 47,4 min).

(c) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-benzyloxykarbonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové [referenční příklad 12(c)] se připraví kyselina (R)-3-benzyloxykarbonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová o teplotě tání 170 až 173 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 611.

Elementární analýza: nalezeno C 65,7, H 5,4, N 8,9 %, výpočet pro $C_{34}H_{34}N_4O_7 \cdot 0,5H_2O$ C 65,9, H 5,7, N 9,0 %.

(d) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-fenylsulfonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové [referenční příklad 12(d)], se připraví kyselina (R)-3-fenylsulfonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová o teplotě tání 181 až 184 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 617.

Elementární analýza: nalezeno C 61,6, H 5,1, N 9,0 %, výpočet pro $C_{32}H_{32}N_4O_7S \cdot 0,25H_2O$ C 61,9, H 5,3, N 9,0 %.

(e) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s

použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(pyridin-3-karbonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 12(e)], se připraví kyselina (R)-3-(pyridin-3-karbonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová o teplotě tání 218 až 220 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 582.

Elementární analýza: nalezeno C 62,3, H 5,1, N 11,1 %, výpočet pro $C_{32}H_{31}N_5O_6 \cdot 2H_2O$, C 62,2, H 5,8, N 11,4 %.

(f) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(pyridin-3-sulfonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 12(f)], se připraví kyselina (R)-3-(pyridin-3-sulfonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová o teplotě tání 191 až 193 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 618.

Elementární analýza: nalezeno C 58,5, H 5,1, N 11,0 %, výpočet pro $C_{31}H_{31}N_5O_7S \cdot H_2O$ C 58,6, H 5,0, N 11,0 %.

(g) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(5-dimethylamino-1-naftalensulfonylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 29(a)], se připraví kyselina (R)-3-(5-dimethylamino-1-naftalensulfonylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová o teplotě tání 160 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 710.

Elementární analýza: nalezeno C 62,8, H 6,2, N 9,3 %, výpočet pro $C_{38}H_{39}N_5O_7 \cdot H_2O \cdot C_3H_8O$ C 62,5, H 6,3, N 8,9 %.

(h) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 28(a)], se připraví kyselina (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová o teplotě tání 217 až 219 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 591.

Elementární analýza: nalezeno C 62,3, H 5,4, N 9,45 %, výpočet pro $C_{31}H_{34}N_4O_8 \cdot 0,5H_2O$ C 62,1, H 5,9, N 9,3 %.

(i) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(3-karboxypropanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 28(b)], se připraví kyselina (R)-3-(3-karboxypropanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová o teplotě tání 177 až 180 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 577.

Elementární analýza: nalezeno C 60,6 H 5,3, N 9,2 %, výpočet pro $C_{30}H_{32}N_4O_8 \cdot H_2O$ C 60,6, H 5,75, N 9,4 %.

(j) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s

použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(1-methylimidazol-4-ylsulfonfylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové [referenční příklad 29(b)], se připraví kyselina (R)-3-(1-methylimidazol-4-ylsulfonfylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová o teplotě tání 194 až 195 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 621.

(k) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(N-acetyl-N-methyl-amino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové [referenční příklad 12(g)], se připraví kyselina (R)-3-(N-acetylmethylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová o teplotě tání 227 až 229 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 533.

(l) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(N-methansulfonylmethyl-amino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové [referenční příklad 12(h)], se připraví kyselina (R)-3-(N-methansulfonylmethylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová o teplotě tání 201 až 203 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 569.

(m) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(morfolin-1-yl)acetyl-amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenyl-

acetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 37(a)] se připraví kyselina (R)-3-(morfolin-1-ylacetylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová o teplotě tání 183 až 184 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 604.

(n) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methylthio-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 12(m)] se připraví kyselina (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methylthio-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová o teplotě tání 205 až 207 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 535.

Elementární analýza: nalezeno C 61,4, H 5,6, N 10,0 %, výpočet pro $C_{28}H_{30}N_4O_5S$ C 62,9, H 5,6, N 10,5 %.

(o) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methylsulfinyl-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 12(n)], se připraví kyselina (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methylsulfinyl-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová o teplotě tání 202 až 295 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 551.

Elementární analýza: nalezeno C 56,3, H 5,2, N 9,4 %, výpočet pro $C_{28}H_{30}N_4O_5S \cdot 0,25H_2O$, C 56,5, H 5,9, N 9,4 %.

(p) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methylsulfonyl-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-acetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 12(o)], se připraví kyselina (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methylsulfonyl-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-propanová o teplotě tání 220 až 223 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 567.

(q) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[2-(2-methoxyethoxy)-acetylamino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-fenylacetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 12(p)], se připraví kyselina (R)-3-[2-(2-methoxyethoxy)-acetylamino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-fenylacetylamino}fenyl)propanová o teplotě tání 193 až 195 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 593.

Elementární analýza: nalezeno C 62,5, H 6,5, N 9,4 %, výpočet pro $C_{31}H_{36}N_4O_8$ C 62,8, H 6,1, N 9,45 %.

(r) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-fenylacetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 12(q)], se připraví kyselina (R)-3-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová o teplotě tání 227 až 230 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 589.

Elementární analýza: nalezeno C 64,9, H 6,5, N 9,4 %, výpočet pro $C_{32}H_{36}N_4O_7$ C 65,3, H 6,2, N 9,5 %.

(s) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(5-methylisoxazol-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové [referenční příklad 12(i)], se připraví kyselina (R)-3-[(5-methylisoxazol-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová o teplotě tání 200 až 230 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 586.

Elementární analýza: nalezeno C 63,6, H 5,15, N 12,0 %, výpočet pro $C_{31}H_{31}N_5O_7$ C 63,6, H 5,3, N 12,0 %.

(t) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(thiofen-2-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové [referenční příklad 12(j)], se připraví kyselina (R)-3-[(thiofen-2-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová o teplotě tání 222 až 224 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 587.

Elementární analýza: nalezeno C 63,1, H 5,3, N 9,5 %, výpočet pro $C_{31}H_{31}N_4O_6S$ C 63,5, H 5,15, N 9,55 %.

(u) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(4-methoxykarbonylbenzoyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové [referenční příklad 12(k)], se připraví kyselina (R)-3-[(4-karboxybenzoyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová o teplotě tání 178 až 180 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 625.

Elementární analýza: nalezeno C 62,0, H 5,1, N 8,6 %, výpočet pro $C_{34}H_{32}N_4O_8 \cdot 2H_2O$ C 62,0, H 5,5, N 8,5 %.

(v) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové [referenční příklad 12(r)], se připraví kyselina (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanová o teplotě tání 190 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 583.

Elementární analýza: nalezeno C 61,1, H 5,1, N 13,5 %, výpočet pro $C_{31}H_{30}N_6O_6 \cdot 1,5H_2O$ C 62,0, H 5,5, N 13,8 %.

(w) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové [referenční příklad 12(l)], se připraví kyselina (R)-3-[(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-

amino}fenyl)propanová o teplotě tání 184 až 186 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 641.

Elementární analýza: nalezeno C 62,6, H 5,45, N 8,3 %, výpočet pro $C_{35}H_{36}N_4O_8 \cdot 1,75H_2O$ C 62,5, H 5,9, N 8,3 %.

(x) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)-amino]-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}-fenyl)propanové [referenční příklad 12(s)], se připraví kyselina (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová o teplotě tání 231 až 214 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 553.

(y) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(4-karboxy-3,3-dimethylbutanoyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové [referenční příklad 28(c)], se připraví kyselina (R)-3-[(4-karboxy-3,3-dimethylbutanoyl)amino]-3-[4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová o teplotě tání 164 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 619.

Elementární analýza: nalezeno C 62,0, H 5,7, N 8,9 %, výpočet pro $C_{33}H_{38}N_4O_8 \cdot 1,25H_2O$ C 61,8, H 6,3, N 8,7 %.

(z) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(benzoylamino)-3-

- (4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)-propanové [referenční příklad 12(t)], se připraví kyselina (R)-3-(benzoylamino)-3-(4-{4-[3(2-methylfenyl)ureido]-fenylacetyl-amino}fenyl)propanová o teplotě tání 203 až 204 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 551.

Elementární analýza: nalezeno C 66,9, H 5,5, N 9,7 %, výpočet pro $C_{32}H_{30}N_4O_5 \cdot 1,2H_2O$ C 67,2, H 5,5, N 9,8 %.

(aa) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[4-methoxykarbonyl-butanoyl]-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové [referenční příklad 12(u)], se připraví kyselina (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová, o teplotě tání 233 až 235 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 561.

Elementární analýza: nalezeno C 63,7, H 5,95, N 9,85 %, výpočet pro $C_{30}H_{32}N_4O_7 \cdot 0,35H_2O$ C 63,6, H 5,8, N 9,9 %.

(ab) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím ethylesteru kyseliny 3-[4-({3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl}-N-methylamino)-fenyl]butanové [referenční příklad 12(w)], se připraví kyselina 3-[4-({3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-fenylacetyl}-N-methylamino)fenyl]butanová.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 490.

HPLC: retenční doba = 14,46 min [gradientová eluce směsí acetonitrilu a vody (objemový poměr 1:4 až 4:1)].

(ac) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím dimethylesteru kyseliny (R)-3-[(4-karboxy-pyridin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl}propanové [referenční příklad 12(y)], se připraví kyselina (R)-3-[(4-karboxy-pyridin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl}propanová o teplotě tání 293 až 295 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 626.

Elementární analýza: nalezeno C 56,5, H 5,3, N 9,8 %, výpočet pro $C_{33}H_{31}N_5O_8 \cdot 4H_2O$ C 56,8, H 5,6, N 10,0 %.

(ad) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[2,2-di(hydromethyl)-propanoylamino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenylacetylaminofenyl}propanové [referenční příklad 12(z)], se připraví kyselina (R)-3-[2,2-di(hydroxymethyl)-propanoylamino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl}propanová o teplotě tání 194 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 593.

(ae) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[2-(4-methylpiperazin-yl)acetylaminofenyl]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenylacetylaminofenyl}propanové [referenční příklad 12(aa)], se připraví kyselina (R)-3-[2-(4-methylpiperazin-yl)acetylaminofenyl]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-

ureido]fenylacetylamino}fenyl]propanová.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 617.

(af) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(1-karboxymethyl-piperidin-4-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové [příklad 3(k)], se připraví kyselina (R)-3-[(1-karboxymethylpiperidin-4-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 646.

(ag) Způsobem podobným způsobu příkladu 5(a), avšak s použitím dimethylesteru kyseliny (R)-3-[2-(karboxymethyloxy)acetylamino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové [referenční příklad 12(ab)], se připraví kyselina (R)-3-[2-karboxymethyloxy)acetylamino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová o teplotě tání 181 až 183 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 593.

Elementární analýza: nalezeno C 59,5, H 5,6, N 9,2 %, výpočet pro $C_{30}H_{32}N_4O_9$ C 59,5, H 5,6, N 9,3 %.

Příklad 6

Hydrát sodné soli kyseliny (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové

Suspenze kyseliny (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}-fenyl)propanové [260 mg, příklad 5(b)] ve vodě (5 ml) se zpracuje vodným roztokem hydroxidu sodného (0,6 ml, 1M). Po míchání při teplotě okolí po dobu 4 h se reakční směs odpaří. Zbytek se překrystaluje z 5% vodného isopropanolu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (200 mg) ve formě bílé krystalické tuhé látky o teplotě tání 214 až 217 °C (s rozkladem).

Elementární analýza: nalezeno C 60,0, H 5,8, N 9,8 %, výpočet pro $C_{28}H_{29}N_4O_6Na \cdot H_2O \cdot 0,25C_3H_8O$ C 60,2, H 5,8, N 9,8 %.

Příklad 7

(a) Kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-5-(4-methylpiperazin-1-yl)-5-oxo-pentanová

Směs kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)pentandiové [740 mg, referenční příklad (34)], dichlormethanu (50 ml) a tetrahydrofuranu (10 ml) se zpracuje anhydridem kyseliny trifluoroctové (84 mg). Po míchání při teplotě okolí po dobu 3 h se reakční směs odpaří. Zbytek se zpracuje dichlormethanem (20 ml) a poté N-methylpiperazinem (80 mg). Směs se míchá při teplotě okolí po dobu 2 h a poté se odpaří. Zbytek se zpracuje diethyletherem s obdržením sloučeniny podle nadpisu (35 mg) ve formě světle hnědé amorfnní tuhé látky.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 602.

(b) Způsobem podobným způsobu příkladu 7(a), avšak s použitím morfolinu místo N-methylpiperazinu se připraví kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-5-(morfolin-4-yl)-5-oxopentanová.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 589.

Příklad 8

Triethanolaminová sůl kyseliny (R)-3-benzoylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové

Směs kyseliny (R)-3-benzoylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové [1,0 g, příklad 5(a)], tris(hydroxymethyl)aminomethanu (0,208 g), tetrahydrofuranu (80 ml) a vody (15 ml) se míchá při teplotě 50 °C po dobu 1,5 h, poté se ochladí na teplotu místnosti a odpaří. Zbytek se překrystaluje z ethanolu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé krystalické tuhé látky (1,1 g) o teplotě tání 135 až 140 °C (s rozkladem).

Elementární analýza: nalezeno C 61,6, H 6,1, N 9,5 %, výpočet pro $C_{33}H_{32}N_4O_6 \cdot C_{11}H_{11}NO_3 \cdot H_2O$, C 61,75, H 6,3, N 9,7 %.

Příklad 9

(a) Triflat kyseliny (R)-3-[(S)-N-benzyl- α -methylbenzylamino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové

Míchaná suspenze terc.butylesteru kyseliny

3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propenové (1,0 g, referenční příklad 8) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) se zpracuje hydridem sodným (0,23 g, 60% disperze v minerálním oleji) pod atmosférou dusíku. Po míchání po dobu 30 min se výsledný žlutý roztok přidává po kapkách k roztoku (S)-N-benzyl- α -methylbenzylaminu (0,82 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml ochlazeného na -78°C) pod atmosférou dusíku, zpracovanému předem roztokem n-butyllithia v hexanu (1,55 ml, 2,5M). Tato směs se míchá po dobu dalších 15 min při teplotě -78°C , poté se vylije do směsi ethylacetatu (200 ml) a nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (200 ml). Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí ethylacetatu s dichlormethanem (objemový poměr 1:4) s obdržením žluté pěny (840 mg). Podíl této látky (100 mg) se zpracuje kyselinou trifluoroctovou (2 ml) a ponechá se stát při teplotě okolí po dobu 30 min. Reakční směs se odpaří a zbytek se trituruje diethyletherem s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bledě žluté tuhé látky (20 mg).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 671.

(b) Způsobem podobným způsobu příkladu 9(a), avšak s použitím dibenzylaminu místo (S)-N-benzyl- α -methylbenzylaminu se připraví trifluoracetat kyseliny 3-(N,N-dibenzylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 657.



Příklad 10

Kyselina (R)-3-[(2-aminoacetyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová

Směs methylesteru kyseliny (R)-3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové (1,0 g, referenční příklad 30), N-(terc.butoxykarbonyl)glycinu (0,36 g), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu (0,81 g) a diisopropylethylaminu (0,75 ml) v suchém dimethylformamidu (20 ml) se míchá při teplotě okolí po dobu 30 min. Reakční směs se vylije do kyseliny chlorovodíkové (25 ml, 0,1 M) a poté se extrahuje dvakrát ethylacetatem (50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu draselného (25 ml), poté vodou (25 ml) a vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí ethylacetatem s obdržením žluté olejovité kapaliny (300 mg). Tato látka se rozpustí v tetrahydrofuranu (10 ml) a zpracuje vodným roztokem hydroxidu sodného (1,5 ml, 1,0M). Reakční směs se zahřívá na teplotu 40 °C po dobu 4 h a poté se odpaří. Zbytek se zpracuje vodou (30 ml) a směs se okyselí na pH 1 přidávkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná tuhá látka se odfiltruje, vysuší ve vakuu, zpracuje ochlazeným roztokem (0 °C) kyseliny trifluoroctové (4 ml) v dichlormethanu (9 ml). Směs se ohřeje na teplotu okolí a poté se míchá po dobu 4,5 h s následným odpařením. Zbytek se trituruje diethyletherem s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (150 mg) o teplotě tání 105 až 108 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH⁺ 534.

Příklad 11

Kyselina (R)-3-[(1-oxidopyridin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminophenyl}propanová

Směs kyseliny (R)-3-[(pyridin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminophenyl}propanové [0,4 g, příklad 5(e)], kyseliny octové (2,5 ml) a peroxidu vodíku (0,5 ml) se míchá při teplotě 80 °C po dobu 6 h. Reakční směs se odpaří a zbytek se trituruje vodou. Výsledná tuhá látka se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí dichlormethan, methanol a kyselina octová (objemový poměr 9:1:0,5) s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě světle hnědé tuhé látky (50 mg) o teplotě tání 190 °C (s rozkladem).

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 598.

Příklad 12

Kyselina (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminophenyl}propanová

Směs methylesteru kyseliny (R)-3-amino-3-[4-(terc.-butoxykarbonylamino)fenyl]propanové [1,5 g, referenční příklad 7(c)], monomethylglutarátu (0,7 ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfátu (2,05 g), diisopropylethylaminu (1,8 ml) a dimethylformamidu (40 ml) se míchá při teplotě okolí po dobu 18 h. Reakční směs se odpaří do sucha a zředí vodou (75 ml) a výsledná směs se okyselí na pH 1,0 přidávkem koncentrované ky-

seliny chlorovodíkové. Směs se extrahuje dvakrát ethylacetatem (75 ml). Spojené extrakty se promyjí vodou (75 ml) poté se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Výsledná voskovitá světle hnědá látka (3,8 g) se rozpustí v dichlormethanu (20 ml), ochladí na 0 °C a roztok se zpracuje kyselinou tri-fluoroctovou (4 ml). Po míchání při teplotě okolí po dobu 2 h se reakční směs odpaří a zbytek se vyjme ethylacetatem (50 ml). Výsledný roztok se zpracuje ledově chladným vodným roztokem uhličitanu draselného (20 ml) za míchání při teplotě okolí po dobu 5 min. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou (30 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením methylesteru kyseliny (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-aminofenyl)propanové (1,32 g) ve formě žluté olejovité kapaliny.

Roztok kyseliny 3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenyloctové (1,28 g, připravený podle popisu v referenčním příkladu 31) v bezvodém dimethylformamidu (50 ml) pod atmosférou argonu se postupně zpracuje O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfatem (1,55 g), diisopropylethylaminem (1,35 ml) a roztokem methylesteru kyseliny (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-aminofenyl)propanové (1,25 g, připraveným podle popisu výše) v dimethylformamidu (5 ml). Po míchání po dobu 2 h při teplotě okolí se reakční směs odpaří. Zbytek se zpracuje kyselinou chlorovodíkovou (50 ml, 1M) a extrahuje ethylacetatem (100 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodou (50 ml) a nasyceným vodným roztokem uhličitanu draselného (50 ml) a poté se vysuší síranem hořečnatým a odpaří do sucha. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí methanolu s dichlormethanem (objemový poměr 1:29) s obdržením methylesteru kyseliny (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-

ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové jako světle hnědé tuhé látky (1,32 g). Roztok této látky v tetrahydrofuranu (40 ml) se zahřívá k varu pod zpětným chladičem a poté se zpracuje vodným roztokem hydroxidu sodného (34 ml, 2M). Po míchání při varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 2,5 h se reakční směs ochladí a poté se odpaří. Zbytek se zředí vodou a směs se okyselí na pH 1,0 přídatkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná bílá tuhá látka se promyje vodou, vysuší ve vakuu, překrystaluje ze směsi ethanolu s vodou (objemový poměr 9:2) s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (3,2 g) o teplotě tání 220 až 222 °C.

Hmotnostní spektrometrie: MH^+ 591.

Elementární analýza: nalezeno C 63,1, H 5,3, N 9,3 %, výpočet pro $C_{31}H_{34}N_4O_8$ C 63,0, H 5,8, N 9,5 %.

>99 % ee na základě analýzy vysokovýkonnou kapalinovou chromatografií na sloupci CHIRALPAK AD F294 elucí směsí heptan:isopropanol:ethanol:kyselina trifluoroctová (200:25:25:1) při průtoku 0,7 ml/min.

Referenční příklad 1

Methylester kyseliny 5-amino-(pyrid-2-yl)thiooctové

Směs methylesteru kyseliny 5-nitro-(pyrid-2-yl)thiooctové (6,3 g, referenční příklad 2), práškového železa (12 g), chloridu amonného (1 g), ethanolu (150 ml) a vody (150 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 h. Reakční směs se ochladí a poté se zfiltruje infusoriíovou hlinkou. Filtrát se odpaří a zbytek se podrobí mžikové chromatografii na si-

likagelu elucí směsí ethylacetatu s pentanem (objemový poměr 1:1) s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě žluté olejovité kapaliny (3,0 g).

Referenční příklad 2

Methylester kyseliny 5-nitro(pyrid-2-yl)thiooctové

Směs methyl-thioacetatu (3 g), diisopropylethylaminu (8,14 g), 2-chlor-5-nitropyridinu (5 g) a dimethylformamidu (50 ml) se zahřívá na teplotu 80 °C po dobu 18 h. Reakční směs se ochladí a poté se vylije do vody (500 ml). Po míchání po dobu 1 h při teplotě okolí se směs zfiltruje s obdržením sloučeniny podle nadpisu (2,03 g) ve formě hnědé tuhé látky.

Referenční příklad 3

(a) Ethylester kyseliny 3-(5-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminu}fenyl)propanové

Směs kyseliny 3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctové (0,7 g, referenční příklad 31) v bezvodém dimethylformamidu (25 ml) se postupně zpracuje 0-(7-aza-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluor-fosfatem (0,85 g), diisopropylethylaminem (0,54 g) a roztokem ethylesteru kyseliny 3-(5-aminopyrid-2-yl)-propanové [0,42 g, referenční příklad 4(a)] v dimethylformamidu (5 ml). Po míchání při teplotě místnosti po dobu 5 h a stání přes noc se reakční směs odpaří. Zbytek se zpracuje ethylacetatem a výsledný roztok se promyje třikrát vodou, poté roztokem chloridu sodného a odpaří se. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí

09.05.00

dichlormethanu s methanolem (objemový poměr 97:3) s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,68 g) ve formě bílé pěny.

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 3(a) výše, avšak s použitím ethylesteru kyseliny 3-(5-aminopyrid-2-yl)-2-methylpropanové [referenční příklad 4(b)], se připraví ethylester kyseliny 3-(5-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}pyrid-2-yl)-2-methylpropanové.

(c) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 3(a) výše, avšak s použitím ethylesteru kyseliny 3-(6-aminopyrid-3-yl)propanové [referenční příklad 4(c)], se připraví ethylester kyseliny 3-(6-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}pyrid-3-yl)propanové.

Referenční příklad 4

(a) Ethylester kyseliny 3-(5-aminopyrid-2-yl)propanové

Směs ethylesteru kyseliny 3-(5-nitropyrid-2-yl)propanové [0,8 g, referenční příklad 5(a)], ethanolu (30 ml) a 5% palladia na aktivním uhlí (0,13 g) se míchá při teplotě okolí pod atmosférou vodíku po dobu 7 h, ponechá se stát přes noc a poté se míchá po dobu dalších 24 h. Reakční směs se zfiltruje krátkou náplní infusoriové hlínky. Filtrát se odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,7 g) ve formě zelené olejovité kapaliny.

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 4(a) výše, avšak s použitím ethylesteru kyseliny 3-(5-nitropyrid-2-yl)-2-methylpropanové [referenční příklad 5(b)] se připraví ethylester kyseliny 3-(5-aminopyrid-2-yl)-2-

-methylpropanové.

(c) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 4(a) výše, avšak s použitím ethylesteru kyseliny 3-(6-amino-pyrid-3-yl)propenové [referenční příklad 5(c)], se připraví ethylester kyseliny 3-(6-aminopyrid-3-yl)propanové.

Referenční příklad 5

(a) Ethylester kyseliny 3-(5-nitropyrid-2-yl)propenové

Směs 5-nitro-2-pyridinkarbaldehydu [2,85 g připravený podle způsobu popsanému v J. Med. Chem., 35, 3675 (1992)] a (karboxymethylen)trifenylfosforanu (6,0 g) v suchém toluenu (120 ml) pod atmosférou dusíku se míchá a vaří při teplotě refluxu po dobu 6 h. Po stání při teplotě místnosti přes noc se reakční směs odpaří. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí dichlormethanem s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,8 g) ve formě žluté tuhé látky.

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 5(a) výše, avšak s použitím (karbethoxyethyliden)trifenylfosforanu se připraví ethylester kyseliny 3-(5-nitropyrid-2-yl)-2-methylpropenové.

(c) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 5(a) výše, avšak s použitím 6-amino-3-pyridinkarbaldehydu [připraveného způsobem podobným způsobu popsanému v Dokl. Akad. Nauk. SSSR, 65, 843 (1949)], se připraví ethylester kyseliny 3-(6-aminopyrid-3-yl)propenové.

Referenční příklad 6

- (a) terc.butylester kyseliny (R)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-3-(methansulfonylamino)propanové

Směs terc.butylesteru kyseliny (R)-3-amino-[3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-propanové [100 mg, referenční příklad 7(a)], dichlormethanu (10 ml) a triethylaminu (38 mg) se míchá při teplotě okolí a poté se zpracuje methansulfonylchloridem (22 mg). Po míchání po dobu 1 h se reakční směs zředí dichlormethanem (20 ml) a promyje kyselinou chlorovodíkovou (20 ml, 1M) a poté nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (20 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (55 mg) ve formě bílé tuhé látky.

- (b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 6(a), avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny 3-amino-[3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-propanové [referenční příklad 7(b)], a acetylchloridu místo methansulfonylchloridu se připraví terc.butylester kyseliny 3-(acetylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové.

- (c) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 6(a), avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny 3-amino-[3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-propanové [referenční příklad 7(b)] a benzoylchloridu místo methansulfonylchloridu, se připraví terc.butylester kyseliny 3-(benzoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové.

- (d) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 6(a),

avšak s použitím terc.butylesteru kyseliny 3-amino-[3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)-propanové [referenční příklad 7(b)] a pyridin-3-karbonylchloridu místo methansulfonylchloridu, se připraví terc.butylester kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)-3-(pyridin-3-karbonyl-amino)propanové.

Referenční příklad 7

(a) terc.Butylester kyseliny (R)-3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)-propanové

Suspenze terc.butylesteru kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)-propanové (1,0 g, referenční příklad 8) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) se zpracuje hydridem sodným (0,23 g, 60% disperze v minerálním oleji) a poté se míchá pod atmosférou dusíku po dobu 30 min s obdržením žlutého roztoku. Tento roztok se přidává po kapkách k roztoku (S)-N-benzyl- α -methylbenzylaminu (0,82 g) v bezvodém tetrahydrofuranu (50 ml) a ochladí se na teplotu -78°C pod atmosférou dusíku a zpracuje se roztokem n-butyllithia v hexanu (1,55 ml, 2,5M). Po míchání po dobu dalších 15 min při teplotě -78°C se reakční směs nalije do směsi ethylacetatu (200 ml) a nasyceného vodného roztoku chloridu amonného (200 ml). Organická vrstva se oddělí, poté se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí ethylacetatu s dichlormethanem (objemový poměr 1:4) s obdržením žluté pěny (840 mg). Tato látka se rozpustí v ethanolu (50 ml), zpracuje se kyselinou mravenčí (3 ml) při zahřívání na 60°C a poté se zpracuje 10% palla-

diem na uhlíku (0,5 g). Směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 15 min, poté se přefiltruje krátkou náplní infusoriové hlínky. Filtrát se odpaří na malý objem a zbytek se rozdělí mezi dichlormethan (50 ml) a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného (50 ml). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a poté se odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (360 mg) ve formě bílé tuhé látky.

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 7(a), avšak s použitím N,N-dibenzylaminu místo (S)-N-benzyl- α -methylbenzylaminu, se připraví terc.butylester kyseliny 3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminu}fenyl)propanové.

(c) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 7(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny 3-[4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl]propenové (referenční příklad 35) místo terc.butylesteru kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminu}fenyl)propenové se připraví methylester kyseliny (R)-3-amino-3-[4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl]propanové.

(d) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 7(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny 3-[4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl]propenové (referenční příklad 35) místo terc.butylesteru kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminu}fenyl)propenové a (S)-N- α -dimethylbenzylaminu místo (S)-N-benzyl- α -methylbenzylaminu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-methylamino-3-[4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl]propanové.

Referenční příklad 8

09.06.00

terc. Butylester kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propenové

Směs (4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}jodbenzenu [4,0 g, referenční příklad 9(a)], octanu palladnatého (50 mg), tri(o-tolyl)fosfinu (125 mg) a tributylaminu (1,85 g) v bezvodém dimethylformamidu (10 ml) se zpracuje terc.butylakrylatem (1,0 g). Reakční směs se míchá při teplotě 100 °C pod atmosférou dusíku po dobu 4 h, poté se ochladí na teplotu místnosti a vylije se do směsi ethylacetatu (50 ml) a kyseliny chlorovodíkové (50 ml, 1M). Výsledná tuhá látka se odfiltruje a promyje postupně 50 ml podíly nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vodou a diethyletherem. Zbytek se vysuší ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (3,6 g) ve formě bílé tuhé látky.

Referenční příklad 9

(a) 4-{3-Methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}jodbenzen

Směs kyseliny 3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctové (2,9 g, referenční příklad 31), 1-hydroxybenzotriazolu (2,13 g), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylkarbo-diimidu (2,67 g) a diisopropylethylaminu (3,6 g) v bezvodém dimethylformamidu (30 ml) se zpracuje 4-jodanilinem (2,43 g). Po míchání při teplotě okolí po dobu 18 h se reakční směs vylije do směsi ethylacetatu (50 ml) a kyseliny chlorovodíkové (50 ml, 1M). Výsledná tuhá látka se odfiltruje a promyje postupně podíly 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vodou a diethyletheru. Zbytek se vysuší ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (4,05

g) ve formě světle hnědé tuhé látky o teplotě tání $> 200^{\circ}\text{C}$.

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 9(a), avšak s použitím kyseliny 4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-octové (2,9 g, připravené podle popisu v příkladu 21 Mezinárodní patentové přihlášky, publikace č. WO 96/22966) místo kyseliny 3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-octové se připraví 4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-acetylamino}jodbenzen.

Referenční příklad 10

(a) terc. Butylester kyseliny 3-(n-butylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}-fenyl)propanové

Směs terc.butylesteru kyseliny 3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}-fenyl)propanové [53 mg, referenční příklad 7(b)], butyraldehydu (14 mg), octanu sodného (16 mg) a molekulárních sít 0,4 nm (0,2 g) v methanolu (5 ml) se míchá při teplotě okolí pod atmosférou dusíku a poté se zpracuje natrium-kyanoborohydridem (13 mg). Po míchání po dobu 1 h se reakční směs zpracuje po kapkách kyselinou chlorovodíkovou (0,5 ml, 1M) a poté se vylije do 10% vodného roztoku uhličitanu draselného (10 ml). Směs se extrahuje ethylacetatem (30 ml). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a poté se odpaří. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí ethylacetatem s obdržením sloučeniny podle nadpisu (44 mg) ve formě žluté pěny.

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 10(a), avšak s použitím benzaldehydu místo butyraldehydu, se připraví terc.butylester kyseliny 3-bezylamino-3-(4-{3-

-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamo}-
fenyl)propanové.

(c) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 10(a),
avšak s použitím fenylacetaldehydu místo butyraldehydu, se
připraví terc.butylester kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-
-methylfenyl)ureido]fenylacetylamo}fenyl)-3-(2-fenyl-
ethylamo)propanové.

Referenční příklad 11

(a) terc.Butylester kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-
-methylfenyl)ureido]fenylacetylamo}fenyl)-3-(morfolin-4-
-yl)propanové

Roztok morfolinu (87 mg) v bezvodém tetrahydrofuranu
(10 ml) ochlazený na -78 °C se pod atmosférou dusíku
zpracuje roztokem n-butyllithia v hexanu (0,4 ml, 2,5M). Po
míchání při -78 °C po dobu 15 min se směs zpracuje po
kapkách roztokem vytvořeným zpracováním míchané suspenze
terc.butylesteru kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-
-methylfenyl)ureido]fenylacetylamo}fenyl)-3-(morfolin-4-
-yl)propanové (0,25 g, referenční příklad 8) v bezvodém
tetrahydrofuranu (10 ml) s hydridem sodným (58 mg 60% dis-
perze v minerálním oleji) pod atmosférou dusíku. Výsledná
směs se míchá po dobu dalších 30 min při -78 °C, poté se vy-
lije do směsi ethylacetatu (50 ml) a nasyceného vodného roz-
toku chloridu sodného (50 ml). Organická vrstva se oddělí,
vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se trituruje di-
ethyletherem s obdržením sloučeniny podle nadpisu (165 mg)
ve formě bílé tuhé látky.

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 11(a),

avšak s použitím N-methylpiperazinu místo morfolinu, se připraví terc.butylester kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)-3-(4-methylpiperazin-1-yl)propanové.

Referenční příklad 12

(a) Methylester kyseliny (R)-3-benzoylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)-propanové

Roztok kyseliny 3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)octové (1,52 g, připravený podle popisu v referenčním příkladu 31) v bezvodém dimethylformamidu (40 ml) se pod atmosférou argonu zpracuje postupně O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfatem (1,84 g), diisopropylethylaminem (3,4 ml) a roztokem methylesteru kyseliny (R)-3-benzoylamino-3-(4-aminofenyl)propanové [2,0 g, referenční příklad 13(a)] v dimethylformamidu (10 ml). Po míchání po dobu 45 min při teplotě okolí se reakční směs odpaří. Zbytek se zpracuje vodou (150 ml) a k vodné suspenzi se přidá kyselina chlorovodíková (10 ml, 1M). Směs se zfiltruje a nerozpustná látka se promyje třikrát vodou (50 ml) a vysuší ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (2,53 g).

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-acetylaminofenyl-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(b)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-acetylaminofenyl-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)-propanové.

(c) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-benzyloxy-karbonylamino-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(c)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-benzyloxykarbonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové.

(d) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-fenylsulfonfyl-amino-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(d)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-fenylsulfonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové.

(e) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(pyridin-3-karbonylamino)-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(e)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-(pyridin-3-karbonylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové.

(f) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(pyridin-3-sulfonylamino)-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(f)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-(pyridin-3-sulfonylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové.

(g) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(N-acetylmethyl-amino)-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(g)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-(N-acetylmethyl-amino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-

acetylamino}fenyl)propanové.

(h) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(N-methansulfonylmethylamino)-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(h)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-(N-methansulfonylmethylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové.

(i) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(5-methylisoxazol-3-karbonyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(i)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(5-methylisoxazol-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové.

(j) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(thiofen-2-karbonyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(i)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(thiofen-2-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové.

(k) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(4-methoxykarbonylbenzoyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(k)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(4-methoxykarbonylbenzoyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové.

(l) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(3,4-di-

09.05.00

methoxybenzoyl) amino] -3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(1)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(3,4-dimethoxybenzoyl) amino] -3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl amino}fenyl)propanové.

(m) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-acetyl amino-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(b)] a kyseliny 3-methylthio-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctové (referenční příklad 15), se připraví methylester kyseliny (R)-3-acetyl amino-3-(4-{3-methylthio-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl amino}fenyl)propanové.

(n) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-acetyl amino-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(b)], a kyseliny 3-methylsulfinyl-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctové [referenční příklad 16(a)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-acetyl amino-3-(4-{3-methylsulfinyl-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl amino}fenyl)propanové.

(o) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-acetyl amino-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(b)] a kyseliny 3-methylsulfonyl-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctové [referenční příklad 16(b)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-acetyl amino-3-(4-{3-methylsulfonyl-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl amino}fenyl)propanové.

(p) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[2-(2-methoxy-

ethoxy)acetylamino]-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 17(a)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-[2-(2-methoxyethoxy)acetylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové.

(q) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 17(b)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové.

(r) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 17(c)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové.

(s) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 17(c)] a kyseliny 4-[3-(2-methylfenylureido)]-fenyloctové (připravené podle popisu v příkladu 21 Mezinárodní patentové přihlášky, publikace č. WO 96/22966), se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové.

(t) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-(benzoylamino)-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 13(a)]

a kyseliny 4-[3-(2-methylfenylureido)]fenyloctové (přípravené podle popisu v příkladu 21 Mezinárodní patentové přihlášky, publikace č. WO 96/22966), se připraví methylester kyseliny (R)-3-(benzoylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové.

(u) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[(4-methoxykarbonylbutanoyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové (referenční příklad 18) a kyseliny 4-[3-(2-methylfenylureido)]fenyloctové (přípravené podle popisu v příkladu 21 publikace Mezinárodní patentové přihlášky č. WO 96/22966), se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(4-methoxykarbonylbutanoyl)amino]-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové.

(v) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím 4-(4-aminofenyl)tetrahydropyran-2-onu (referenční příklad 20), se připraví 4-{4-[3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)tetrahydropyran-2-on.

(w) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím ethylesteru kyseliny 3-[4-(N-methylamino)fenyl]butanové (referenční příklad 33), se připraví ethylester kyseliny 3-[4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl}-N-methylaminofenyl]butanové.

(x) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím diethylesteru kyseliny 3-(4-aminofenyl)pentadiové (referenční příklad 36), se připraví diethylester kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-

09.08.00

acetylamino}fenyl)pentandiové.

(y) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím diethylesteru kyseliny (R)-3-[(4-karboxypyridin-3-karbonyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 17(d)], se připraví dimethylester kyseliny (R)-3-[(4-karboxypyridin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-propanové.

(z) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[2,2-di(hydroxymethyl)propanoylamino]-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 17(e)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-[2,2-di-(hydroxymethyl)propanoylamino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-propanové.

(aa) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetylamino]-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 17(f)], se připraví methylester kyseliny (R)-3-[2-(4-methylpiperazin-1-yl)acetylamino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-propanové.

(ab) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 12(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-[2-(karboxymethyloxy)acetylamino]-3-(4-aminofenyl)propanové [referenční příklad 17(g)], se připraví dimethylester kyseliny (R)-3-[2-(karboxymethyloxy)acetylamino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanové.

09.08.00

Referenční příklad 13

(a) Methylester kyseliny (R)-3-benzoylamino-3-(4-amino-fenyl)propanové

Roztok methylesteru kyseliny (R)-3-amino-3-[4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl]propanové [3,0 g, referenční příklad 7(c)] v dimethylformamidu (50 ml) se zpracuje benzoylchloridem (1,24 ml) a triethylaminem (1,56 ml). Po míchání při teplotě okolí po dobu 2,25 h se směs odpaří do sucha a získaná tuhá látka se promyje vodou a poté se suší ve vakuu. Výsledná bílá tuhá látka (3,8 g) se rozpustí v dichlormethanu (70 ml) a roztok se zpracuje kyselinou trifluoroctovou (20 ml). Po míchání při teplotě okolí po dobu 45 min se reakční směs odpaří. Zbytek se zpracuje toluenem (70 ml), odpaří do sucha a výsledná látka se zpracuje dichlormethanem (200 ml). Výsledná suspenze se zpracuje nasyceným vodným roztokem uhličitanu draselného (20 ml) za míchání při teplotě okolí po dobu 5 min. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a poté se odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé pěny (2,0 g).

(b) Methylester kyseliny (R)-3-acetylamino-3-(4-amino-fenyl)propanové

Roztok methylesteru kyseliny (R)-3-amino-3-[4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl]propanové [7,2 g, referenční příklad 7(c)] v dimethylformamidu (30 ml) se zpracuje acetanhydridem (2,4 ml) a diisopropylethylaminem (4,6 ml). Po míchání při teplotě okolí po dobu 10 min se reakční směs vylije do vody (500 ml) a poté se extrahuje dvakrát ethylacetatem (200 ml). Spojené organické extrakty se promyjí

09.06.00

roztokem chloridu sodného (200 ml), poté se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Výsledná bílá pěna (8,5 g) se rozpustí v dichlormethanu (75 ml) a roztok se zpracuje kyselinou trifluoroctovou (17 ml). Po míchání při teplotě okolí po dobu 3 h se reakční směs odpaří. Zbytek se zpracuje toluenem (70 ml), odpaří do sucha a výsledná látka se zpracuje dichlormethanem (200 ml). Výsledná suspenze se zpracuje nasyceným vodným roztokem uhličitanu draselného (20 ml) za míchání při teplotě okolí po dobu 5 min. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří se s obdržením sloučeniny podle nadpisu (4,1 g) ve formě bílé pěny.

(c) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 13(b), avšak s použitím N-(benzyloxykarbonyloxy)sukcinimidu místo acetanhydridu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-benzyloxykarbonylamino-3-(4-aminofenyl)propanové.

(d) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 13(a), avšak s použitím fenylsulfonylchloridu místo benzoylchloridu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-fenylsulfonylamino-3-(4-aminofenyl)propanové.

(e) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 13(a), avšak s použitím pyridin-3-karbonylchloridu místo benzoylchloridu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-(pyridin-3-karbonylamino)-3-(4-aminofenyl)propanové.

(f) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 13(a), avšak s použitím pyridin-3-sulfonylchloridu (referenční příklad 14) místo benzoylchloridu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-(pyridin-3-sulfonylamino)-3-(4-aminofenyl)propanové.

09.06.00

(g) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 13(b), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-methylamino-3-[4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl]propanové [referenční příklad 7(d)] místo methylesteru kyseliny 3-amino-3-[4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl]propanové, se připraví methylester kyseliny (R)-3-(N-acetylmethylamino)-3-(4-aminofenyl)propanové.

(h) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 13(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny (R)-3-methylamino-3-[4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl]propanové [referenční příklad 7(d)] místo methylesteru kyseliny 3-amino-3-[4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl]propanové a methansulfonylchloridu místo acetanhydridu se připraví methylester kyseliny (R)-3-(N-methansulfonylmethylamino)-3-(4-aminofenyl)propanové.

(i) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 13(a), avšak s použitím 5-methylisoxazol-3-karbonylchloridu místo benzoylchloridu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-(5-methylisoxazol-3-karbonyl)amino-3-(4-aminofenyl)propanové.

(j) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 13(a), avšak s použitím 2-thiofenkarbonylchloridu místo benzoylchloridu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-(thiofen-2-karbonyl)amino-3-(4-aminofenyl)propanové.

(k) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 13(a), avšak s použitím methylesteru kyseliny 4-chlorkarbonylbenzoové místo benzoylchloridu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-(4-methoxykarbonylbenzoyl)amino-3-(4-aminofenyl)propanové.

(1) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 13(a), avšak s použitím 3,4-dimethoxybenzoylchloridu místo benzoylchloridu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové.

Referenční příklad 14

Pyridin-3-sulfonylchlorid

Směs kyseliny pyridin-3-sulfonové (5,0 g), chloridu fosforečného (8,0 g), oxychloridu fosforitého (30 ml) a chloroformu (30 ml) se míchá při teplotě 120 °C po dobu 18 h. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, zředí se chloroformem (30 ml) a zfiltruje. Filtrátem se probublává plynný chlorovodík po dobu 15 min a výsledná sraženina se oddělí. Tato látka se vysuší ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky.

Referenční příklad 15

Kyselina 3-methylthio-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctová

Míchaná suspenze kalium-terc.butoxidu (16 g) v suchém dimethylformamidu (50 ml) se ochladí na 0 °C a zpracuje přidáváním po kapkách v průběhu 2 h roztoku methyldichloracetatu (12 ml) a 2-methylthionitrobenzenu [10,5 g, připraveného podle způsobu popsaného v J. Org. Chem., 21, 5628 (1993)] v dimethylformamidu (50 ml). Po míchání po dobu další 1 h se reakční směs ohřeje na teplotu okolí a reakce se ukončí přidavkem vody (10 ml) a kyseliny chlorovodíkové (10 ml, 1M). Směs se rozdělí mezi ethylacetat (600 ml) a kyselinu chlorovodíkovou (100 ml, 1M). Organická fáze se oddělí, vysuší se

09.06.00

síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí pentanu a etheru (objemový poměr 7:3) s obdržením žluté tuhé látky (7,55 g). Tato látka se rozpustí v kyselině octové (100 ml) a roztok se zpracuje přidáváním podílů zinečnatého prášku (16 g) a poté se vaří pod zpětným chladičem po dobu 90 min. Po ochlazení se směs zfiltruje infusoriovou hlinkou. Filtrát se odpaří a zbytek se rozpustí v ethylacetatu (500 ml). Roztok se promyje třikrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a třikrát kyselinou chlorovodíkovou (100 ml, 1 M). pH spojených promývacích podílů obsahujících kyselinu chlorovodíkovou se upraví na 10 přidávkem hydroxidu sodného (3M). Roztok se extrahuje třikrát ethylacetatem (200 ml). Spojené organické extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného (200 ml), vysuší se síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí pentanu a etheru (objemový poměr 80:20) s obdržením žluté olejovité kapaliny (1,35 g). Tato látka se zpracuje roztokem 2-methylfenylisokyanátu (0,8 ml) v ethylacetatu (30 ml) a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 h. Po ochlazení se výsledná sraženina odfiltruje a rozpustí v dichlormethanu (100 ml). Získaný roztok se promyje kyselinou chlorovodíkovou (20 ml, 1M), poté roztokem chloridu sodného (20 ml), vysuší se síranem hořečnatým a odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (1,2 g) ve formě bílé tuhé látky.

Referenční příklad 16

(a) Kyselina 3-methylsulfinyl-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]-fenyloctová

Směs kyseliny 3-methylthio-4-[3-(2-methylfenyl)-ureido]fenyloctové (0,2 g, referenční příklad 15), kyseliny

09.06.00

m-chlorperbenzoové (61 mg) a methanolu (25 ml) se míchá při teplotě okolí po dobu 1 h a poté se odpaří. Zbytek se trituje ethylacetatem s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,17 g) ve formě bílé tuhé látky.

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 16(a), avšak s použitím kyseliny 3-methylsulfinyl-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctové [referenční příklad 16(a)], se připraví kyselina 3-methylsulfonyl-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctová.

Referenční příklad 17

(a) Methylester kyseliny (R)-3-(2-methoxyethoxy)acetylamino-3-(4-aminofenyl)propanové

Směs methylesteru kyseliny (R)-3-amino-3-[4-(terc.-butoxykarbonylamino)fenyl]propanové [0,75 g, referenční příklad 7(c)], kyseliny 2-(2-methoxyethoxy)octové (0,3 ml), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfatu (1,02 g), diisopropylethylaminu (0,9 ml) a dimethylformamidu (25 ml) se míchá při teplotě okolí po dobu 2 h. Reakční směs se vylije do vody (150 ml) a oddělí se výsledná tuhá látka. Tato světle hnědá tuhá látka (1,5 g) se rozpustí v dichlormethanu (15 ml) a roztok se zpracuje kyselinou trifluorooctovou (3 ml). Po míchání při teplotě okolí po dobu 2 h se reakční směs odpaří. Zbytek se zpracuje toluenem (50 ml), odpaří do sucha a výsledná látka se zpracuje ethylacetatem (50 ml). Výsledná suspenze se zpracuje nasyceným vodným roztokem uhličitanu draselného (20 ml) za míchání při teplotě místnosti po dobu 5 min. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a poté se odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,5 g) ve formě žluté olejovité

09.08.00

kapaliny.

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 17(a), avšak s použitím kyseliny tetrahydropyran-4-karboxylové [připravené podle způsobu popsaného v J. Med. Chem., 37, 4538-4553 (1994)] místo kyseliny 2-(2-methoxyethoxy)octové, se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové.

(c) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 17(a), avšak s použitím pyridazin-3-karboxylové kyseliny [připravené podle způsobu popsaného v J. Het. Chem., 12, 957-961 (1975)] místo kyseliny 2-(2-methoxyethoxy)octové, se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové.

(d) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 17(a), avšak s použitím 2-methoxykarbonylpyridin-5-karboxylové kyseliny (referenční příklad 38) místo kyseliny 2-(2-methoxyethoxy)octové, se připraví dimethylester kyseliny (R)-3-[(4-karboxypyridin-3-karbonyl)amino]-3-(4-aminofenyl)propanové.

(e) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 17(a), avšak s použitím kyseliny 2,2-bis(hydroxymethyl)propanové místo kyseliny 2-(2-methoxyethoxy)octové, se připraví methylester kyseliny (R)-3-[2,2-di(hydroxymethyl)propanoylamino]-3-(4-aminofenyl)propanové.

(f) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 17(a), avšak s použitím kyseliny 2-(4-methylpiperazin-1-yl)octové (referenční příklad 39) místo kyseliny 2-(2-methoxyethoxy)octové, se připraví methylester kyseliny (R)-3-[2-(4-methyl-

piperazin-1-yl)acetylamino]-3-(4-aminofenyl)propanové.

(g) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 17(a), avšak s použitím monomethylesteru kyseliny diglykolové (připraveného varem anhydridu kyseliny diglykolové v methanolu pod zpětným chladičem) místo kyseliny 2-(2-methoxyethoxy)octové, se připraví methylester kyseliny (R)-3-[2-(karboxymethyloxy)acetylamino]-3-(4-aminofenyl)-propanové.

Referenční příklad 18

Methylester kyseliny (R)-3-[(4-methoxykarbonylbutanoyl)-amino]-3-(4-aminofenyl)propanové

Koncentrovaná kyselina dusičná (50 ml) se ochladí na -30 °C a zpracuje po dílech kyselinou (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-fenylpropanovou (27 g, referenční příklad 19). Výsledná směs se míchá při teplotě -30 °C po dobu 30 min a poté se nalije na přebytek ledu. Výsledná tuhá látka se odfiltruje a vysuší s obdržením bílé tuhé látky (13 g). Část této látky (15 g) se rozpustí v methanolu (375 ml) a roztok se zpracuje koncentrovanou kyselinou sírovou (7,5 ml) a poté se vaří pod zpětným chladičem po dobu 90 min. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs odpaří. Zbytek se rozpustí v ethylacetatu (250 ml) a roztok se promyje vodou (200 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (200 ml) a roztokem chloridu sodného (200 ml). Organická vrstva se vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením bílé tuhé látky (16 g). Roztok této látky v ethylacetatu (450 ml) se zpracuje 10% palladiem na aktivním uhlí (2,5 g) a poté se míchá při teplotě okolí po dobu 3 h pod atmosférou vodíku. Reakční směs se zfiltruje krátkou náplní infusoriové

09.05.00

hlínky a filtrát se odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (15 g) ve formě bledě žluté olejovité kapaliny.

Referenční příklad 19

Kyselina (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-fenylpropanová

Roztok methylesteru kyseliny (R)-3-amino-3-fenylpropanové [10 g, příprava způsobem podobným způsobu popsánému v Tetrahedron Letters, 27, 2789-2792 (1972)] v dichlormethanu (150 ml) se zpracuje methyl-4-(chlorformyl)butyratem (7,9 ml) a poté triethylaminem (8,6 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu 90 min a reakce se ukončí přidávkou vody (50 ml). Organická vrstva se promyje kyselinou chlorovodíkovou (1M), vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením bílé tuhé látky (17 g). Roztok této látky v methanolu (50 ml) se zpracuje hydroxidem sodným (90 ml, 1M) a zahřívá na teplotu 40 °C po dobu 1 h. Po této době se reakční směs ochladí, odpaří na malý objem a okyselí na pH 1,0 koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Výsledná tuhá látka se oddělí, promyje vodou a vysuší s obdržením sloučeniny podle nadpisu (6 g) ve formě bílé tuhé látky.

Referenční příklad 20

4-(4-Aminofenyl)tetrahydropyran-2-on

Kyselina 3-fenylglutarová (23,3 g) se přidá ke koncentrované kyselině sírové (90 ml) při teplotě 10 °C a poté se míchaná směs zpracuje po kapkách dýmavou kyselinou dusičnou (4,7 ml) přidávanou v průběhu 20 min tak, aby teplota směsi nepřekročila 10 °C. Výsledný roztok se míchá při teplotě okolí po dobu 1 h a poté se vylije na přebytek ledu.

Výsledná tuhá látka se oddělí a překrystaluje ze směsi toluenu s cyklohexanem s obdržením světle hnědé tuhé látky (27,1 g). Podíl této látky (13,0 g) se suspenduje v acethydridu (70 ml) a směs se zahřívá na 85 °C. Po míchání při teplotě 85 °C po dobu 150 min se směs ochladí na teplotu místnosti a odpaří. Zbytek se zpracuje toluenem (100 ml) a směs se odpaří s obdržením anhydridu kyseliny 3-(4-nitrofenyl)glutarové ve formě světle hnědé tuhé látky (14,2 g). Podíl této látky (10 g) se rozpustí v tetrahydrofuranu (50 ml) a roztok se po kapkách přidává k míchané suspenzi natrium-borohydridu (1,77 g) v tetrahydrofuranu (50 ml) ochlazené na °C. Poté se reakční směs míchá při teplotě 0 °C po dobu 4 h a reakce se ukončí přidáváním kyseliny chlorovodíkové (70 ml, 6M) po kapkách. Směs se extrahuje třikrát ethylacetatem (200 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se zpracuje toluenem (500 ml) a poté kyselinou p-toluensulfonovou (600 mg). Směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 18 h, poté se ochladí na teplotu místnosti, promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (200 ml) a odpaří. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí cyklohexanu s ethylacetatem (objemový poměr 2:3) s obdržením bílé tuhé látky (3,0 g). Tato látka se rozpustí v ethylacetatu (200 ml) a roztok se zpracuje 10% palladiem na aktivním uhlí (0,35 g) a míchá při teplotě okolí pod atmosférou vodíku po dobu 18 h. Reakční směs se zfiltruje krátkou náplní infusoriové hlínky a filtrát se odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (2,5 g) ve formě bílé tuhé látky.

Referenční příklad 21

terc. Butylester kyseliny (R)-3-[(N-acetyl-N-methyl)amino]-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-N-methyl-

amino}fenyl)propionové

terc.Butylester kyseliny (R)-3-[4-(N-benzyloxy-karbonyl-N-methyl)aminofenyl]-3-[(N-acetyl-N-methyl)amino]-propionové (1 g, referenční příklad 22) se rozpustí v roztoku kyseliny trifluoroctové v dichlormethanu (40 ml, 5%) při teplotě místnosti. Po 2 h se směs rozdělí mezi dichlormethan a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická vrstva se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se rozpustí v dimethylformamidu (5 ml) a přidá se do předem připravené směsi kyseliny 4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-octové (74 mg), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfatu (1,0 g) a diisopropylethylaminu (670 mg) v dimethylformamidu (15 ml). Po míchání po dobu 4 h se směs rozdělí mezi ethylacetat a vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (1M). Organická fáze se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se vyčistí mžikovou chromatografií na silikagelu elucí ethylacetatem s obdržením sloučeniny podle nappisu (650 mg) ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

Referenční příklad 22

terc.Butylester kyseliny (R)-3-[4-(N-benzyloxykarbonyl-N-methyl)aminofenyl]-3-[(N-acetyl-N-methyl)amino]propionové

terc.Butylester kyseliny (R)-3-[4-(N-benzyloxykarbonyl-N-methyl)aminofenyl]-3-(N-methylamino)propionové (6 g, referenční příklad 23) rozpuštěný ve směsi tetrahydrofuranu (100 ml) a triethylaminu (5,4 g) se po kapkách zpracuje acetylchloridem (2,12 g) s okamžitým vytvořením sraženiny. Směs se míchá po dobu 30 min a poté se rozdělí mezi ethylacetat a vodnou kyselinu chlorovodíkovou (1M). Organická fá-

09.08.00

ze se oddělí, promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (6 g) ve formě žluté olejovité kapaliny.

Referenční příklad 23

terc. Butylester kyseliny (R)-3-[4-(N-benzyloxykarbonyl-N-methyl)aminofenyl]-3-(N-methylamino)propionové

Roztok terc. butylesteru kyseliny (R)-3-[4-(N-benzyloxykarbonyl-N-methyl)aminofenyl]-3-[N-((S)- α -methylbenzyl)methylamino]propionové (6,5 g, referenční příklad 24) v ethanolu (50 ml) se zahřeje na 60 °C a poté se postupně zpracuje kyselinou mravenčí (4 ml) a 10% palladiem na aktivním uhlí (2 g). Směs se míchá při teplotě 60 °C po dobu 1 h, poté se ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje pro odstranění použitého katalyzátoru a odpaří. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetat a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (6 g) ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

Referenční příklad 24

terc. Butylester kyseliny (R)-3-[4-(N-benzyloxykarbonyl-N-methyl)aminofenyl]-3-[N-((S)- α -methylbenzyl)methylamino]-propionové

Roztok (S)-N-(α -methylbenzyl)methylaminu (3,8 g) v tetrahydrofuranu (60 ml) se ochladí na teplotu nižší než -70 °C pod vrstvou dusíku, poté se zpracuje roztokem butyllithia v hexanu (11,3 ml, 2,5M) s udržováním teploty -60 °C

nebo nižší teploty. 10 min po skončení přidávání se pomalu přidává terc.butylester kyseliny 3-[4-(N-benzyloxykarbonyl-N-methyl)aminofenyl]akrylové (4,7 g, referenční příklad 25) v tetrahydrofuranu (40 ml) v průběhu 20 min. Po dalších 20 min udržování při teplotě nižší než -70 °C se chladná reakční směs vylije přímo do směsi ethylacetatu a roztoku chloridu sodného, vrstvy se oddělí a organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí ethylacetatu s cyklohexanem (objemový poměr 3:7) s obdržením sloučeniny podle nadpisu (5,5 g) ve formě bezbarvé olejovité kapaliny.

Referenční příklad 25

terc.Butylester kyseliny 3-[4-(N-benzyloxykarbonyl-N-methyl)aminofenyl]akrylové

N-Benzyloxykarbonyl-N-methyl-4-jodanilin (11 g, referenční příklad 26), terc.butylakrylat (8,4 g), tris[(2-tolyl)fosfin] (0,5 g) a octan palladnatý (0,15 g) se rozpustí ve směsi dimethylformamidu (20 ml) a triethylaminu (7,1 g) a směs se míchá při teplotě 90 °C pod atmosférou dusíku přes noc. Reakční směs se rozdělí mezi ethylacetat a vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (1M). Organická fáze se promyje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5%), vysuší síranem hořečnatým a odpaří se. Zbytek se překrystaluje z cyklohexanu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (7,4 g) ve formě bělavé tuhé látky.

Referenční příklad 26

N-Benzyloxykarbonyl-N-methyl-4-jodanilin

Míchaný roztok N-benzyloxykarbonyl-4-jodanilinu (11,5 g, referenční příklad 27) v dimethylformamidu (70 ml) se zpracuje po částech hydridem sodným (1/6 g, 60% disperze v oleji) pod atmosférou dusíku při teplotě místnosti. Když skončí uvolňování plynu, přidá se methyljodid (6,3 g) a směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 2 h a poté se rozdělí mezi ethylacetat a vodu. Organická fáze se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (11,5 g) ve formě růžové olejovité kapaliny.

Referenční příklad 27

N-Benzyloxykarbonyl-4-jodanilin

Roztok 4-jodanilinu (10 g) v tetrahydrofuranu (100 ml) se zpracuje benzyloxykarbonylanhydridem (12 g), který se přidá v jedné dávce. Směs se míchá při teplotě refluxu přes noc a poté se odpaří na malý objem. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetat a vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (1M). Organická fáze se promyje vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného (5%), vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se překrystaluje z cyklohexanu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (12,4 g) ve formě světle purpurových krystalů.

Referenční příklad 28

Methylester kyseliny (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové

Míchaná suspenze methylesteru kyseliny (R)-3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové (0,75 g, referenční příklad 30) v bez-

vodém tetrahydrofuranu (25 ml) pod atmosférou argonu se zpracuje glutaranhydridem (0,18 g). Po míchání při teplotě okolí po dobu 4 h se reakční směs odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu (1,0 g) ve formě bílé tuhé látky.

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 28(a), avšak s použitím anhydridu kyseliny jantarové místo glutaranhydridu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-(3-karboxypropanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové.

(c) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 28(a), avšak s použitím 3,3-dimethylglutaranhydridu místo glutaranhydridu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(4-karboxy-3,3-dimethylbutanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové.

Referenční příklad 29

Methylester kyseliny (R)-3-(5-dimethylamino-1-naftalen-sulfonylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové

Směs methylesteru kyseliny (R)-3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl)propanové (0,75 g, referenční příklad 30), bezvodého tetrahydrofuranu (25 ml), dansylchloridu (0,62 g) a triethylaminu (1,0 ml) se pod atmosférou dusíku míchá při teplotě okolí po dobu 4 h a poté se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 h. Reakční směs se ochladí a zfiltruje. Filtrát se odpaří a zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí dichlormethanu a methanolu (objemový poměr

09.05.00

49:1) s obdržením sloučeniny podle nadpisu (0,89 g) ve formě žluté tuhé látky.

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 29(a), avšak s použitím 1-methylimidazol-4-sulfonylchloridu místo dansylchloridu, se připraví methylester kyseliny (R)-3-(1-methylimidazol-4-ylsulfonylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové.

Referenční příklad 30

Methylester kyseliny (R)-3-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové

Směs methylesteru kyseliny (R)-3-benzyloxykarbonyl-amino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanové (18,55 g), ethanolu (750 ml) a kyseliny mravenčí (18 ml) se vaří pod atmosférou vodíku pod zpětným chladicím. Reakční směs se zpracuje po částech 10% palladiem na aktivním uhlí (3,0 g) v průběhu 1 h a poté se vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 h. Reakční směs se zfiltruje krátkou náplní infusoriové hlínky a tato náplň se promyje třikrát ethanolem (75 ml) a vodou (75 ml). Spojený filtrát a promývací podíly se odpaří. Zbytek se pečlivě zpracuje vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (600 ml, 0,6M) s následným mícháním po dobu 15 min. Výsledná bílá tuhá látka se oddělí, promyje dvakrát vodou (100 ml) a poté se vaří v acetonitrilu za přítomnosti aktivního uhlí (150 mg). Směs se zfiltruje krátkou náplní infusoriové hlínky za horka a filtrát se ochladí v ledu s obdržením sloučeniny podle nadpisu (7,6 g) ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 189 až 191 °C.

Referenční příklad 31

Kyselina 3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctová

Suspenze methylesteru kyseliny 3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctové (19,43 g, referenční příklad 32) v methanolu (195 ml) se zpracuje roztokem hydroxidu sodného (65 ml, 1N) a směs se vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 h s obdržením čirého roztoku. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Filtrát se zředí na 390 ml vodou a ohřeje se na 50 °C s následným okyselením na pH 1 přidáváním kyseliny chlorovodíkové (80 ml, 1N) v průběhu 1 h. Výsledná suspenze se míchá po dobu dalších 30 min při 50 °C a ponechá se ochladit na teplotu místnosti s následnou filtrací. Tuhá látka se promyje dvakrát vodou (200 ml) a poté se vysuší s obdržením sloučeniny podle nadpisu (15,72 g) ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 179 až 181 °C (s rozkladem).

Referenční příklad 32

Methylester kyseliny 3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyloctové

Suspenze kalium-terc.butoxidu (1,44 kg) v dimethylformamidu (6,6 litrů) ochlazená na -5 °C až -10 °C se zpracuje směsí 2-nitroanisolu (690 g) a methyldichloracetatu (915 g) v průběhu 4 h s udržováním teploty nižší než -5 °C. Reakční směs se zpracuje kyselinou octovou (770 ml) a poté vodou (6,6 litrů) a poté se extrahuje třikrát terc.butyl-methyletherem (5,5 litrů). Spojené extrakty se promyjí vodou (5,5 litrů), poté nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (5,5 litrů), poté nasyceným roztokem chloridu

sodného (5,5 litrů) a poté se vysuší síranem hořečnatým s obdržením roztoku methyl- α -chlor-3-methoxy-4-nitrofenylacetatu. Tento roztok se odpaří na poloviční objem za sníženého tlaku a zpracuje se tetrahydrofuranem (2 litry), poté triethylaminem (751 ml), dále 10% palladiem na aktivním uhlí (58,4 g) a směs se hydrogenuje při tlaku vodíku 345 kPa (50 psi) při teplotě 50 °C po dobu 8 h. Směs se ochladí na teplotu místnosti a zfiltruje. Filtrát se vysuší síranem hořečnatým s obdržením roztoku methyl-4-amino-3-methoxyfenylacetatu, který se přivede k varu pod zpětným chladičem a poté se zpracovává o-tolylisokyanatem (598,5 g) v průběhu 30 min. Po varu pod zpětným chladičem po dobu dalších 3 h, při kterém se usadí tuhá látka, se směs ochladí na teplotu místnosti. Tuhá látka se oddělí, promyje dvakrát terc.butyl-methyletherem (4 litry) a vysuší se ve vakuové sušárně při teplotě 60 °C s obdržením sloučeniny podle nadpisu (764,8 g) ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 167 až 168 °C.

Referenční příklad 33

Ethylester kyseliny 3-[4-(N-methylamino)fenyl]butanové

Směs (E)-ethylesteru kyseliny 3-methyl-3-(4-nitrofenyl)propenové [11,5 g, připraveného způsobem podobným způsobu popsanému v J. Med. Chem., 11, 672 (1968)], ethanolu (200 ml), kyseliny octové (200 ml) a 10% palladia na aktivním uhlí (1 g) se míchá při teplotě okolí pod atmosférou vodíku (200 kPa) po dobu 6 h. Reakční směs se zfiltruje krátkou náplní infusoriové hlínky. Filtrát se odpaří a zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí pentanu a ethylacetatu (objemový poměr 4:1) s obdržením žluté olejovité kapaliny (6,5 g). Podíl této látky (3,0 g) se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml) a roztok se přidává po

kapkách ke směsnému anhydridu kyseliny mravenčí a octové [připravenému předem smísením 90% kyseliny mravenčí (2,4 g) a acetanhydridu (3,8 g), zahřátím směsi na 55 °C a následným ochlazením na teplotu okolí]. Směs se míchá při teplotě okolo 11 po dobu 18 h a poté se odpaří s obdržením olejovité kapaliny (3,5 g). Míchaný roztok této olejovité kapaliny v tetrahydrofuranu (20 ml) se pod atmosférou dusíku zpracovává po kapkách roztokem borandimethylsulfidového komplexu v tetrahydrofuranu (3,7 ml, 1M) a poté se směs vaří pod zpětným chladičem po dobu 90 min. Reakční směs se ochladí, zpracuje methanolem (2 ml) a poté se míchá při teplotě okolí po dobu 30 min. pH směsi se upraví na 2,0 přidávkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové a poté se směs vaří pod zpětným chladičem po dobu 1 h. Reakční směs se vylíje do 10% vodného roztoku uhličitanu draselného (100 ml) a poté se extrahuje třikrát ethylacetatem (100 ml). Spojené extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se podrobí mžikové chromatografii na silikagelu elucí směsí pentanu a ethylacetatu (objemový poměr 4:1) s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (0,15 g).

Referenční příklad 34

Kyselina 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)pentandiová

Směs diethylesteru kyseliny 3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)pentandiové [8,40 g, referenční příklad 12(x)] a methanolu (400 ml) se zahřívá na 40 °C a poté se zpracuje 10% vodným roztokem hydroxidu sodného (110 ml). Po míchání při teplotě 40 °C po dobu 1 h se reakční směs ochladí a poté se okyselí na pH 1,0 přidávkem kyseliny chlorovodíkové (1M). Výsledná bílá tuhá

látku se oddělí, promyje vodou a vysuší ve vakuu. Překrystallizování z ethanolu poskytuje sloučeninu podle nadpisu ve formě bílé krystalické látky (4,7 g) o teplotě tání 218 až 220 °C.

Elementární analýza: nalezeno C 64,5, H 5,6, N 7,9 %, výpočet pro $C_{28}H_{29}N_3O_7$ C 64,7, H 5,6, N 8,1 %.

Referenční příklad 35

Methylester kyseliny 3-[4-(terc.butoxykarbonylamino)fenyl]-propenové

Roztok hydrochloridu kyseliny 4-aminoskořicové (50 g) ve vodě (800 ml) se zpracuje uhličitanem sodným (33,2 g) a poté roztokem di(terc.butoxy)karbonátu (77,5 ml) v tetrahydrofuranu (300 ml). Reakční směs se míchá při teplotě okolí po dobu 18 h a odpaří na malý objem (500 ml). Směs se okyselí na pH 2,0 přidávkou koncentrované kyseliny chlorovodíkové a poté se extrahuje dvakrát ethylacetátem (500 ml). Spojené organické extrakty se promyjí dvakrát vodou (500 ml), poté roztokem chloridu sodného (500 ml), poté se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbývající bílá tuhá látka (47 g) se rozpustí v dimethylformamidu (240 ml) a roztok se míchá a zpracuje postupně uhličitanem draselným (24,8 g) a methyljodidem (11,2 ml). Po míchání při teplotě okolí po dobu dalších 2 h se reakční směs odpaří. Zbytek se zpracuje vodou (500 ml) a zfiltruje. Výsledná tuhá látka se promyje vodou (200 ml), poté 10% vodným roztokem uhličitanu draselného (200 ml), poté vodou (200 ml) a vysuší se ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky (46,5 g).

Referenční příklad 36

Dimethylester kyseliny 3-(4-aminofenyl)pentandiové

Koncentrovaná kyselina sírová (100 ml) se ochladí na 10 °C a poté se zpracuje kyselinou 3-fenylglutarovou (24 g). Míchaná směs se poté přidává po kapkách k dýmavé kyselině dusičné (5 ml) v průběhu 20 min tak, aby teplota reakční směsi nepřekročila 10 °C. Výsledný roztok se míchá při teplotě okolí po dobu 1,5 h a poté se vylije na přebytek ledu. Výsledná tuhá látka se oddělí a promyje vodou. Zbytek se trituruje acetonitrilem (100 ml) a vysuší s obdržením bílé tuhé látky (26,5 g). Tato látka se rozpustí v methanolu (900 ml) a roztok se zpracuje koncentrovanou kyselinou sírovou (1,0 ml) a vaří pod zpětným chladičem po dobu 4 h. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs odpaří do sucha. Zbytek se zpracuje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a výsledná tuhá látka se odděluje a promývá vodou. Překrystaluje se z diisopropyletheru s obdržením bezbarvé tuhé látky (14 g). Roztok této látky v ethylacetatu (550 ml) se zpracuje 10% palladiem na aktivním uhlí (1,4 g) a poté se míchá při teplotě okolí po dobu 4 h pod atmosférou vodíku. Reakční směs se zfiltruje krátkou náplní infusoriové hlínky a filtrát se odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bezbarvé tuhé látky (2,33 g).

Referenční příklad 37

(a) Methylester kyseliny (R)-3-[(morfolin-1-yl)-acetyl-amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenyl-acetylamino}fenyl)propanové

Směs methylesteru kyseliny (R)-3-amino-3-(4-{3-

-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}-fenyl)propanové (1,0 g, referenční příklad 30), kyseliny (morfolin-1-yl)octové [0,33 g, připravené podle způsobu popsaného v Zh. Obshch. Khim, 23, 794 (1953)], O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluroniumhexafluorofosfatu (0,76 g), diisopropylethylaminu (1,1 ml) a dimethylformamidu (6 ml) se míchá při teplotě okolí po dobu 2 h. Poté se reakční směs nalije do vody (150 ml). Výsledná tuhá látka se vysuší ve vakuu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě zelené tuhé látky (1,31 g).

(b) Způsobem podobným způsobu referenčního příkladu 37(a), avšak s použitím kyseliny N-(terc.butoxykarbonylmethyl)isonipektové [připravené hydrolýzou hydroxidem sodným ethylesteru kyseliny N-(terc.butoxykarbonylmethyl)isonipektové (J. Med. Chem., 25, 256 (1982)) místo methylesteru kyseliny (morfolin-1-yl)octové se připraví methylester kyseliny (R)-3-[(1-terc.butoxykarbonylmethylpiperidin-4-karboxyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}propanové.

Referenční příklad 38

2-Methoxykarbonylpyridin-5-karboxylová kyselina

Směs pyridin-2,5-dikarboxylové kyseliny (8,4 g), methanolu (100 ml) a koncentrované kyseliny sírové (1,7 ml) se vaří pod zpětným chladičem po dobu 2 h, ochladí a vylije do vody (1 litr). Výsledná sraženina se oddělí a překrystaluje z ethanolu s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé tuhé látky o teplotě tání 222 až 223 °C.

Referenční příklad 39

Kyselina 2-(4-methylpiperazin-1-yl)octová

Směs 1-methylpiperazinu (10,7 g), benzylbromacetatu (24 g), triethylaminu (28 ml) a dichlormethanu (100 ml) se míchá při teplotě okolí po dobu 4 h. Reakční směs se odpaří do sucha, vyjme tetrahydrofuranem (100 ml), zfiltruje a filtrát se odpaří do sucha. Zbytek se vyjme methanolem (100 ml), zpracuje vodným roztokem hydroxidu sodného (100 ml, 1M) a míchá se při varu pod zpětným chladičem po dobu 24 h. Reakční směs se odpaří do sucha, zředí vodou (100 ml) a okyselí na pH 6.0 přidávkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se odpaří. Podíl výsledného hnědého oleje (2,0 g) se vyjme vodou (100 ml), zpracuje iontoměničem Dowex 50WX8 (80 g) a míchá při teplotě okolí po dobu 10 min. Směs se zfiltruje a iontoměnič se promývá vodou do dosažení neutrální reakce promývacích podílů. Poté se iontoměnič míchá s 2,0 M vodným roztokem hydroxidu amonného (3x100 ml) po dobu 5 min a zfiltruje. Spojené amoniakální promývací podíly se odpaří s obdržením sloučeniny podle nadpisu ve formě bílé voskovité tuhé látky (0,8 g).

Způsoby provedení zkoušek in vitro a in vivo

1. Inhibiční účinky sloučenin na VLA4-dependentní adhezi buněk k fibronektinu a VCAM

1.1 Metabolické značení buněk RAMOS

Buňky RAMOS (linie buněk pre-B od ECACC, Porton Down, Spojené Království) se pěstují v médiu (Gibco, Spojené Království) doplněném 5 % fetálního telecího séra (FCS, Gibco, Spojené Království). Před rozbořem se buňky suspendují při

koncentraci $0,5 \times 10^6$ buněk/ml RPMI a značí 400 $\mu\text{Ci}/100$ ml [^3H]-methioninu (Amersham, Spojené Království) po dobu 18 h při 37 °C.

1.2 Příprava 96-jamkové desky pro stanovení adheze

Desky Cytostar (Amersham, Spojené Království) se potahují množstvím 50 μl na jamku buď lidského rozpustného VCAM-1 (R&D Systems Ltd., Spojené Království), 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, nebo lidského tkáňového Fibronektinu (Sigma, UK), 28,8 $\mu\text{g}/\text{ml}$. V jamkách pro kontrolní nespecifickou vazbu se přidává 50 μl fyziologického roztoku pufovaného fosfatem. Poté se desky ponechají sušit v inkubátoru při teplotě 25 °C přes noc. Příští den se desky blokují puforem Pucks (Gibco, Spojené Království) 200 μl na jamku doplněným 1 % bovinního serumalbuminu (Sigma, Spojené Království). Desky se ponechají při teplotě místnosti ve tmě po dobu 2 h. Blokující pufr se poté odstraní a desky se vysuší převrácením a jemným oklepáním na savý papír. 50 μl na jamku 3,6% dimethylsulfoxidu v Puckově pufru doplněném 5 mM chloridem manganatým (pro aktivaci integrinového receptoru Sigma, Spojené Království) a 0,2 % bovinního serumalbuminu se přidá k příslušným jamkám pro kontrolní a nespecifickou vazbu. Ke zkušebním jamkám se přidá 50 μl na jamku zkoušených látek při příslušných koncentracích zředěných v 3,6% dimethylsulfoxidu v Puckově pufru doplněném 5 mM chloridem manganatým a 0,2 % bovinního serumalbuminu.

Metabolicky značené buňky se suspendují při koncentraci 4×10^6 buněk/ml v Puckově pufru, který je doplněný chloridem manganatým a bovinním serumalbuminem, jak se popisuje výše. Do všech jamek desky se přidá 50 μl na jamku buněk v 3,6% dimethylsulfoxidu v Puckově pufru s doplňky. Stejný

způsob se použije pro desky potahované buď VCAM-1 nebo fibronektinem a stanoví se údaje pro inhibici vazby buněk k oběma substrátům sloučeninou.

1.3 Provedení stanovení a analýza dat

Desky obsahující buňky v kontrolních jamkách a v jamkách se sloučeninou se inkubují potmě při teplotě místnosti po dobu 1 h. Poté se měří četnost impulsů desek na scintilačním počítači Wallac Microbeta (Wallac, UK) a obdržená data se zpracují v Microsoft Excel (Microsoft, US). Údaje se vyjádří jako IC_{50} , jmenovitě koncentrace inhibitoru, při které dochází k 50% potlačení vazby. Procento vazby se určí z rovnice

$$\{[(C_{TB} - C_{NS}) - (C_I - C_{NS})] / (C_{TB} - C_{NS})\} \times 100 = \% \text{ vazby}$$

ve které

C_{TB} jsou četnosti impulsů pro vazbu na fibronectin (nebo VCAM-1) v jamkách bez inhibitoru,

C_{NS} jsou četnosti impulsů v jamkách bez substrátu a

C_I jsou četnosti impulsů v jamkách obsahujících inhibitor adheze buněk.

Údaje pro sloučeninu podle tohoto vynálezu se vyjádří jako IC_{50} pro inhibici adheze buněk na fibronectin i VCAM-1. Konkrétní sloučeniny podle tohoto vynálezu inhibují adhezi buněk na fibronectin a VCAM-1 s IC_{50} v rozmezí koncentrací 100 μM až 0,01 nM. Preferované sloučeniny podle tohoto vynálezu inhibují adhezi buněk na fibronectin a VCAM-1 s IC_{50}

v rozmezí 1,0 μM až 0,01 nM. Zvláště preferované sloučeniny podle tohoto vynálezu inhibují adhezi buněk na fibronektin a VCAM-1 s IC_{50} v rozmezí 10 nM až 0,01 nM.

2. Inhibice zánětu dýchacích cest indukovaného antigenem u myši a krysy

2.1 Senzibilizace zvířat

Krysy (Brown Norway, Harland Olac, Spojené Království) se senzibilizují ve dnech 0, 12 a 21 ovalbuminem (100 μg , intraperitoneální podání, Sigma, Spojené Království) podávaným s adjuvantem hydroxidem hlinitým (100 mg, intraperitoneálně, Sigma, Spojené Království) ve fyziologickém roztoku (1 ml, intraperitoneálně). Navíc se myši (C57) senzibilizují ve dnech 0 až 12 ovalbuminem (10 μg , intraperitoneálně) podávaným s adjuvantem hydroxidem hlinitým (20 mg, intraperitoneálně) ve fyziologickém roztoku (0,2 ml, intraperitoneálně).

2.2 Vystavení antigenu

Krysy se vystavují antigenu kterýkoliv den mezi dny 28 až 38, myši kterýkoliv den mezi dny 20 až 30.

Zvířata se vystavují působení po dobu 30 min (krysy) nebo 1 h (myši) expozicí aerosolu ovalbuminu (10 g/l) vytvořeného ultrazvukovým nebulizátorem (deVilbiss Ultraneb, Spojené Království) v expoziční komoře.

2.3 Postup ošetřování

Zvířata se ošetřují podle potřeby před nebo po vysta-

vení antigenu. Sloučeniny podle tohoto vynálezu rozpustné ve vodě lze připravit ve vodě (pro perorální podávání) nebo ve fyziologickém roztoku (pro intratracheální podávání). Nerozpustné látky se připraví jako suspenze rozdrčením a zpracováním ultrazvukem pevné látky v 0,5% roztoku methylcelulosy/0,2% roztoku polysorbátu 80 ve vodě (pro perorální podávání, obě látky Merck UK Ltd., Spojené Království) nebo ve fyziologickém roztoku (pro intratracheální podávání). Dávkové objemy jsou: pro krysy 1 ml/kg perorálně nebo 0,5 mg/kg intratracheálně, pro myši 10 ml/kg perorálně nebo 1 ml/kg intratracheálně.

2.4 Vyhodnocení zánětu dýchacích cest

Nahromadění buněk v plicích se hodnotí 24 h po vyvolání (krysy) nebo 48 až 72 h po vyvolání (myši). Zvířata se usmrtí sodnou solí pentobarbitonu (200 mg/kg, intraperitoneálně, Pasteur Merieux, Francie) a trachea se ihned kanyluje. Buňky se získají z lumina dýchacích cest bronchoalveolárním výplachem a z plicní tkáně enzymatickou disagregací (kolagenáza, Sigma, Spojené Království) následujícím způsobem.

Bronchoalveolární výplach se provede propláchnutím dýchacích cest 2 alikvóty (po 1,0 ml/kg) média RPMI 1640 (Gibco, Spojené Království) s obsahem 10 % telecího fetálního séra (FCS, Serotec Ltd., Spojené Království). Získané alikvóty bronchoalveolárního výplachu se spojí a buňky se počítají, jak se popisuje níže.

Ihned po bronchoalveolárním výplachu se vaskulatura plic proplachuje RPMI 1640/FCS pro odstranění buněk. Plicní laloky se vyjmou a nařezou na kousky 0,5 mm. Vzorky (krysy 400 mg, myši 150 mg) homogenní plicní tkáně se inkubují

v RPMI 1640/FCS s kolagenázou (20 jednotek/ml po dobu 2 h, poté 60 jednotek/ml po dobu 1 h při 37 °C) pro disagregaci buněk od tkáně. Získané buňky se promyjí RPMI 1640/FCS.

Počty celkových leukocytů získaných z lumina dýchacích cest a z plicní tkáně se zjišťují na automatickém čítači buněk (Cobas Argos, US). Diferenciální počty eosinofilů, neutrofilů a mononukleárních buněk se určují světelnou mikroskopií preparátů z cytocentrifugy obarvených barvivem Wright-Giemza (Sigma, Spojené Království). T buňky se počítají průtokovou cytometrií (EPICS XL, Coulter Electronics, US) s použitím fluoroforem značených protilátek proti CD2 (marker buněk pan-T použitý pro zjištění množství celkových T buněk), CD4, CD8 a CD25 (marker aktivovaných T buněk). Veškeré protilátky jsou od Serotec Ltd., Spojené Království).

2.5 Rozbor dat

Údaje o buňkách se vyjádří jako střední počty buněk bez vyvolání zánětu, s vyvoláním a zpracováním vehikulem a vyvoláním a zpracováním sloučeninou včetně standardní odchylky středních hodnot. Statistická analýza rozdílu mezi ošetřovanými skupinami se vyhodnocuje s použitím jednosměrné analýzy rozptylu testem podle Manna a Whitneye. Výsledky jsou statisticky nevýznamné, pokud je $p < 0,05$.

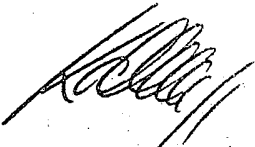
Inhibitory podle tohoto vynálezu způsobují statisticky významné snížení počtu eosinofilů a lymfocytů v bronchoalveolárním výplachu a v tkáni dýchacích cest při dávkách v rozmezí 100 mg/kg až 0,01 mg/kg.

3. Inhibice citlivosti dýchacích cest indukované antigenem u

09.08.00

alergických ovcí

Tento pokus se v podstatě provádí podle popisu W. M. Abrahama a kol., J. Clin. Invest., 93, 776-787 (1994). Experiment se provádí na alergických ovcích, u kterých se předem zjistil vývoj odpovědi časně a pozdní fáze po inhalaci antigenu *Ascaris suum*. Inhibitory podle tohoto vynálezu se podávají ve formě aerosolu ovcím a způsobují statisticky významné snížení odpovědi dýchacích cest indukovaných *Ascaris suum*.

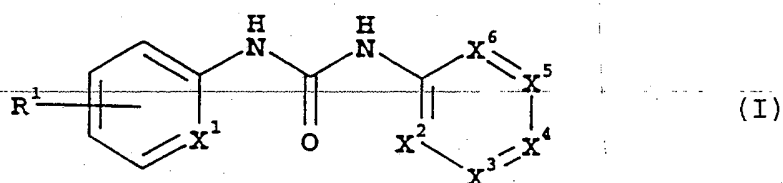


JUDr. Petr Kalenský
advokát
č. osv.: 0254
Společná advokátní kancelář
Všetečka Zelený Švorčík
Kalenský a Partneri, Hálkova 2
Praha 2, 120 00
Tel.: 02/24942434, Fax: 02/24943092-3

SPOLÉČNÁ ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNERI
120 00 Praha 2, Hálkova 2
Česká republika

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I



ve kterém

R^1 je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, nižší alkylová skupina nebo nižší alkokyskupina,

X^1 , X^2 a X^6 představují nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupinu CR^{10} a jeden z

X^3 , X^4 a X^5 představuje skupinu CR^{11} a ostatní představují nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupinu CR^{10} , kde

R^{10} je atom vodíku, aminoskupina, atom halogenu, hydroxylová skupina, nižší alkylová skupina, nižší alkokyskupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkylsulfinylová skupina, nižší alkylsulfonylová skupina, nitroskupina nebo trifluormethylová skupina a

R^{11} představuje skupinu $-L^1-Ar^1-L^2-Y$, ve které

L^1 představuje spojení $-R^2-R^3-$, kde R^2 je přímý nebo rozvět-

vený C_{1-6} alkylenový řetězec, přímý či rozvětvený C_{2-6} alkenylový nebo přímý či rozvětvený C_{2-6} alkinylenový řetězec a R^3 je přímá vazba, cykloalkylen, heterocykloalkylen, arylen, heteroaryldiyl, $-C(=Z)-NR^4-$, $-NR^4-C(=Z)-$, $-Z^1-$, $-C(=O)-$, $-C(=NOR^4)-$, $-NR^4-C(=Z)-NR^4-$, $-SO_2-NR^4-$, $-NR^4-SO_2-$, $-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^4-C(=O)-O-$ nebo $-O-C(=O)-NR^4-$ (kde R^4 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, Z je atom kyslíku nebo atom síry, Z^1 je atom kyslíku, skupina $S(O)_n$ nebo NR^4 a n je nula nebo celé číslo 1 nebo 2), avšak vyjma sloučenin, ve kterých se atom kyslíku, dusíku nebo síry v R^3 připojuje přímo na dvojnou nebo trojnou vazbu mezi atomy uhlíku v R^2 , Ar^1 je arylen nebo heteroaryldiyl, L^2 představuje

(i) přímou vazbu,

(ii) alkylenové, alkenylenové, alkinylenové, cykloalkenylenové, cykloalkylenové, heteroaryldiyllové, heterocykloalkylenové nebo arylenové spojení, které může každé být případně substituované (a) kyselou funkční skupinou (nebo odpovídajícím chráněným derivátem), skupinou R^5 , $-ZH$, $-ZR^5$, $-C(=O)-R^5$, $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ nebo $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_p-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo (b) alkylovou skupinou substituovanou kyselou funkční skupinou (nebo odpovídajícím chráněným derivátem) nebo skupinou $-ZH$, $-ZR^5$, $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo $-NY^1Y^2$,

(iii) spojení $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_p-$,

(iv) spojení $-Z^2-R^9-$

(v) spojení $-C(=O)-CH_2-C(=O)-$

(vi) spojení $-R^9-Z^2-R^9-$ nebo

(vii) spojení $-C(R^4)(R^8)-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_P-$

ve kterém

R^5 je alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, arylalkenylová skupina, arylalkinylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkenylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heteroarylalkenylová skupina, heteroarylalkinylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina,

R^6 je atom vodíku, R^5 nebo alkylová skupina substituovaná alkoxy skupinou, cykloalkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou nebo skupinou $-NY^1Y^2$,

R^7 a R^8 se zvolí nezávisle na sobě z případů atom vodíku nebo skupina zahrnující aminokyselinové boční řetězce a odpovídající chráněné deriváty, kyselou funkční skupinu (nebo odpovídající chráněný derivát), R^5 , $-ZR^5$, $-C(=O)-R^5$ nebo $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo alkylovou skupinu substituovanou kyselou funkční skupinou (nebo odpovídající chráněný derivát) nebo skupinami R^5 , $-ZR^5$, $-C(O)-R^5$, $-NY^1Y^2$, $-NH-C(=O)-R^5$, $-C(=O)-R^2-NH_2$, $-C(=O)-Ar^1-NH_2$, $-C(=O)-R^2-CO_2H$ nebo $-C(=O)-NY^1Y^2$, nebo R^6 a R^7 nebo R^6 a R^8 spolu s atomy, ke kterým se připojují, vytvářejí tříčlenný až šestičlenný heterocykloalkylový kruh,

R^9 je C_{1-6} alkylen případně substituovaný skupinou R^5 ,

R^{12} je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina,

heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina,

$R^{1,3}$ je alkylová skupina, arylová skupina, cykloalkylová skupina, heteroarylová nebo heterocykloalkylová či alkylová skupina substituovaná arylovou skupinou, kyselou funkční skupinou (nebo odpovídajícím chráněným derivátem), cykloalkylová skupina, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina, skupina $-ZH$, $-ZR^5$, $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo $-NY^1Y^2$, Y^1 a Y^2 se zvolí nezávisle na sobě z případů atom vodíku, alkenylová skupina, alkylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkylová skupina, heteroarylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo alkylová skupina substituovaná alkoxykupinou, arylovou skupinou, kyanoskupinou, cykloalkylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, heterocykloalkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, oxoskupinou, skupinou $-NY^1Y^2$ nebo jednou či více skupinami $-CO_2R^{1,2}$ nebo $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo skupina $-NY^1Y^2$ může vytvářet pětičlenný až sedmičlenný cyklický amin, který (i) může být případně substituovaný jedním či více substituenty zvolenými z případů alkoxykupina, karboxamid skupina, karboxylová skupina, hydroxylová skupina, oxoskupina (nebo jejich pětičlenné, šestičlenné či sedmičlenné cyklické acetalové deriváty), $R^{1,3}$, (ii) může též obsahovat další heteroatom zvolený z případů atom kyslíku, atom síry, SO_2 nebo NY^3 [kde Y^3 je atom vodíku, alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, skupina $C(=O)-R^{1,4}$, $-C(=O)-OR^{1,4}$ nebo $-SO_2R^{1,4}$ (kde $R^{1,4}$ je alkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina)] a (iii) může být též kondenzovaný na další arylové, heteroarylové, heterocykloalkylové nebo cykloalkylové kruhy s vytvořením bicyklického nebo tricyklického kru-

hového systému, Z^2 je skupina O, $S(O)_n$, NR^4 , $SONR^4$, $C(=O)NR^4$ nebo $C(=O)$ a
 p je nula nebo celé číslo 1 až 4 a
 Y je karboxylová skupina (nebo kyselý bioisoster) nebo skupina $-C(=O)-NY^1Y^2$

a odpovídající N-oxidy a léčivé prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty (například hydráty) těchto sloučenin a jejich N-oxidů a prekurzorů s výjimkou kyseliny (2-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]acetylamin}thiazol-4-yl)octové, 2-fenylacetylamin-3-{4-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)benzyloxyfenyl]propionové, 2-fenylacetylamin-3-(4-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]ethoxy}-fenyl)propionové, 2-benzylsulfonylamino-3-{4-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)benzyloxy]fenyl}propionové, (butan-1-sulfonylamino){2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)-benzyl]benzofuran-6-yl}octové, 3-(benzylaminokarbonyl)-(4-{2-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]ethoxy}benzyl)-propionové a 2-benzyloxykarbonylamino-3-(5-{-[4-(3-(2-methylfenyl)ureido)fenyl]propyl}thiofen-2-yl)propionové s podmínkou, že L^1 nemůže představovat skupinu C_{1-6} alkylen- $C(=O)-NH-$ nebo C_{1-6} alkylen, kde Ar^1 představuje případně substituovaný fenyl, Y představuje karboxylovou skupinu, sulfoskupinu, skupinu $-PO_4H_2$ nebo tetrazolovou skupinu a L^2 představuje (i) přímou vazbu, (ii) alkylenové nebo alkenylové spojení, z nichž každé může být substituované (a) alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, arylovou skupinou, arylalkylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, heteroarylalkylovou skupinou nebo heterocykloalkylovou skupinou nebo (b) alkylovou skupinou substituovanou alkoxy skupinou, hydroxylovou skupinou, arylalkyloxyskupinou, heteroarylalkyloxyskupinou, alkylthioskupinou, karboxylovou

09.08.00

skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo skupinou $-C(=O)-NH_2$, (iii) spojení $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_p$, kde R^4 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, R^6 je atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkenylalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, heterocykloalkylalkylová skupina nebo alkylová skupina substituovaná alkoxyskupinou, hydroxyskupinou nebo alkylthioskupinou, R^7 je atom vodíku, alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkenylalkylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heterocykloalkylová skupina, heterocykloalkylalkylová skupina nebo alkylová skupina substituovaná alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, alkoxyskupinou, hydroxylovou skupinou, arylalkyloxyskupinou, heteroarylalkyloxyskupinou, alkylthioskupinou, karboxylovou skupinou, alkoxykarbonylovou skupinou nebo karboxamidovou skupinou a p je jedna, (iv) spojení $-Z^2-R^9-$, ve kterém Z^2 je atom kyslíku, atom síry, skupina NR^4 , SO_2NR^4 nebo $C(=O)NR^4$ a R^9 je C_{1-4} alkylen, případně substituovaný alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou, cykloalkylalkylovou skupinou, cykloalkenylovou skupinou, cykloalkenylalkylovou skupinou, arylovou skupinou, arylalkylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, heteroarylalkylovou skupinou, heterocykloalkylovou skupinou nebo heterocykloalkylalkylovou skupinou nebo (v) spojení $-CH_2-Z^2-R^9-$, ve kterém Z^2 je atom kyslíku, skupina NR^4 nebo $C(=O)NR^4$ a R^9 je C_{1-4} alkylen případně substituovaný alkylovou skupinou, alkenylovou skupinou, alkinylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou, cykloalkylalkylovou skupinou,

cykloalkenylovou skupinou, cykloalkenylalkylovou skupinou, arylovou skupinou, arylalkylovou skupinou, heteroarylovou skupinou, heteroarylalkylovou skupinou, heterocykloalkylovou skupinou nebo heterocykloalkylalkylovou skupinou.

2. Sloučenina podle nároku 1, ve které R^1 představuje atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu nebo nižší alkoxy skupinu.

3. Sloučenina podle nároku 2, ve které R^1 představuje atom vodíku.

4. Sloučenina podle kteréhokoliv z předchozích nároků, ve které X^1 představuje skupinu $C-R^{1^0}$, kde R^{1^0} je nižší alkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkylsulfinylová skupina nebo nižší alkylsulfonylová skupina.

5. Sloučenina podle nároku 4, ve které X^1 představuje skupinu CR^{1^0} , kde R^{1^0} je nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxy skupina.

6. Sloučenina podle nároku 4, ve které X^1 představuje skupinu CR^{1^0} , kde R^{1^0} je methylová skupina.

7. Sloučenina podle kteréhokoliv z předchozích nároků, ve které X^2 představuje skupinu CR^{1^0} , kde R^{1^0} je atom vodíku, nižší alkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkylsulfinylová skupina nebo nižší alkylsulfonylová skupina.

8. Sloučenina podle nároku 7, ve které R^{1^0} je nižší alkoxy skupina.

9. Sloučenina podle kteréhokoliv z předchozích nároků, ve které X^3 a X^6 představují skupinu CH.

10. Sloučenina podle kteréhokoliv z předchozích nároků, ve které jeden z X^4 a X^5 představuje skupinu CR^{11} a druhý představuje skupinu CH.

11. Sloučenina podle nároku 10, ve které zbytek L^1 v R^{11} představuje spojení $-R^2-R^3-$, kde R^2 představuje přímý nebo rozvětvený C_{1-6} alkylenový řetězec a R^3 představuje spojení $-C(=O)-NR^4-$, kde R^4 je atom vodíku nebo C_{1-4} alkylová skupina.

12. Sloučenina podle nároku 10, ve které zbytek L^1 v R^{11} představuje spojení $-CH_2-C(=O)-NR^4-$, kde R^4 je atom vodíku nebo methylová skupina.

13. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 10 až 12, ve které zbytek Ar^1 v R^{11} představuje případně substituovaný p-fenylen nebo případně substituovaný p-pyridindiylo-

14. Sloučenina podle nároku 13, ve které Ar^1 představuje nesubstituovaný p-fenylen.

15. Sloučenina podle nároku 13, ve které Ar^1 představuje nesubstituovaný p-pyridindiylo-

16. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 10 až 15, ve které zbytek L^2 v R^{11} představuje (a) přímou vazbu (b) případně substituované přímé či rozvětvené alkylenové spojení (c) nesubstituované přímé nebo rozvětvené alkenylenové spojení nebo (d) spojení $-Z^2-R^9-$.

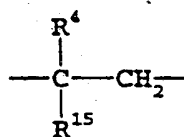
17. Sloučenina podle nároku 16, ve které L^2 představuje substituované přímé nebo rozvětvené C_{1-4} alkylenové spojení.

18. Sloučenina podle nároku 17, ve které L^2 představuje substituované ethylenové spojení.

19. Sloučenina podle nároku 17 nebo 18, ve které se alkylenový substituent volí z případů nižší alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, skupina $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ nebo $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^4)(R^7)]_P-C(=O)-NY^1Y^2$.

20. Sloučenina podle nároku 16, ve které L^2

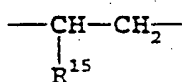
představuje skupinu



kde R^4 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina a R^{15} představuje nižší alkylovou skupinu nebo kde R^4 je atom vodíku a R^{15} představuje arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ nebo $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^4)(R^7)]_P-C(=O)-NY^1Y^2$.

21. Sloučenina podle nároku 16, ve které L^2

představuje skupinu



kde R^{15} představuje skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$ nebo $-NY^1Y^2$.

22. Sloučenina podle nároku 16, ve které L^2

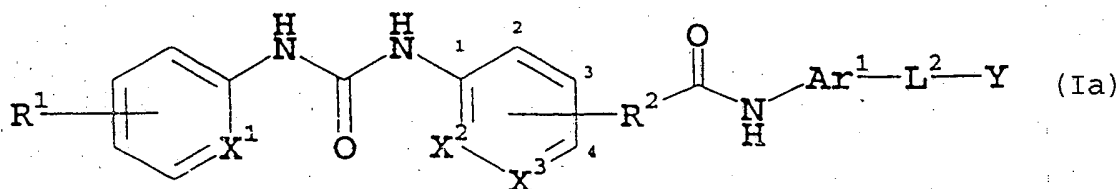
představuje skupinu $\begin{array}{c} \text{---CH---CH}_2\text{---} \\ | \\ R^{15} \end{array}$,

kde R^{15} představuje skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$,
 $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$ nebo $-NY^1Y^2$.

23. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 10 až 22,
 ve které zbytek Y v R^{11} představuje karboxylovou skupinu
 nebo kyselý bioisoster.

24. Sloučenina podle nároku 23, ve které Y
 představuje karboxylovou skupinu.

25. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce Ia



ve kterém

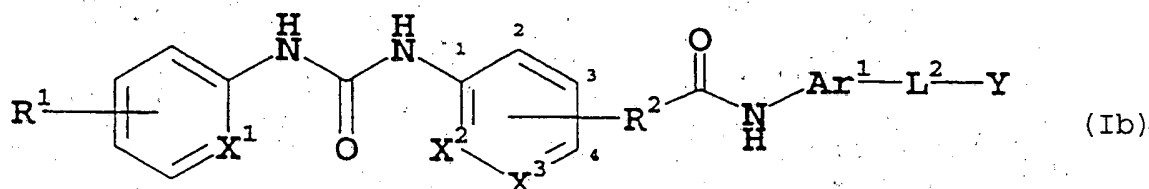
R^1 , R^2 , L^2 , X^1 , X^2 , X^3 a Y jsou podle definice v nároku 1,

Ar^1 je arylen a

$-R^2-C(=O)-NH-Ar^1-L^2-Y$ se připojuje v poloze 3 nebo 4 kruhu

a jejich léčivé prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty (nebo hydráty) sloučenin obecného vzorce Ia a jejich léčivých prekurzorů.

26. Sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce Ib



ve kterém

R^1 , R^2 , L^2 , X^1 , X^2 , X^3 a Y jsou podle definice v nároku 1,

Ar^1 je heteroaryldiyllová skupina a $-R^2-C(=O)-NH-Ar^1-L^2-Y$ se připojuje v poloze 3 nebo 4 kruhu

a jejich prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty (například hydráty) sloučenin obecného vzorce Ib a jejich prekurzorů.

27. Sloučenina podle nároku 25 nebo 26, ve které R^1 představuje atom vodíku.

28. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 25 až 27,

ve které R^2 představuje přímý nebo rozvětvený C_{1-6} alkylenový řetězec.

29. Sloučenina podle nároku 28, ve které R^2 představuje methylen.

30. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 25, 27, 28 nebo 29, ve které Ar^1 představuje případně substituovaný p-fenylen.

31. Sloučenina podle nároku 30, ve které Ar^1 představuje nesubstituovaný p-fenylen.

32. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 26 až 29, ve které Ar^1 představuje případně substituovaný p-pyridindiyl.

33. Sloučenina podle nároku 32, ve které Ar^1 představuje nesubstituovaný p-pyridindiyl.

34. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 25 až 33, ve které L^2 představuje substituované přímé nebo rozvětvené C_{1-4} alkylenové spojení.

35. Sloučenina podle nároku 34, ve které L^2 představuje substituované ethylenové spojení.

36. Sloučenina podle nároku 34 nebo 35, ve které se alkylenový substituent volí z případů nižší alkylová skupina, arylová skupina, heteroarylová skupina, skupina $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ nebo $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^4)(R^7)]_p-C(=O)-NY^1Y^2$.

37. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 25 až 33,

ve které L^2 představuje spojení $\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ -C-CH_2- \\ | \\ R^{15} \end{array}$, kde R^4

je atom halogenu nebo nižší alkylová skupina (například methylová skupina) a R^{15} představuje nižší alkylovou skupinu (například methylovou skupinu) nebo kde R^4 je atom vodíku a R^{15} představuje arylovou skupinu, heteroarylovou skupinu, skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$, $-NY^1Y^2$ nebo $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^4)(R^7)]_p-C(=O)-NY^1Y^2$.

38. Sloučenina podle nároku 37, ve které L^2

představuje spojení $\begin{array}{c} -CH-CH_2- \\ | \\ R^{15} \end{array}$, kde R^{15} představuje

skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$ nebo $-NY^1Y^2$.

39. Sloučenina podle nároku 37, ve které L^2

představuje spojení $\begin{array}{c} -CH-CH_2- \\ | \\ R^{15} \end{array}$, kde R^{15} představuje

skupinu $-N(R^{12})-C(=O)-R^{13}$, $-N(R^{12})-C(=O)-OR^{13}$, $-N(R^{12})-SO_2-R^{13}$ nebo $-NY^1Y^2$.

40. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 24 až 38, ve které X^1 představuje skupinu CR^{10} , kde R^{10} je nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxy skupina.

41. Sloučenina podle nároku 40, ve které R^{10} je

09.08.00

methylová skupina.

42. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 25 až 41, ve které X^2 představuje skupinu CR^{1^o} , kde R^{1^o} je nižší alkylová skupina, nižší alkoxy skupina, nižší alkylthioskupina, nižší alkylsulfinylová skupina nebo nižší alkylsulfonylová skupina.

43. Sloučenina podle nároku 42, ve které R^{1^o} je nižší alkoxy skupina.

44. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 25 až 43, ve které X^3 představuje skupinu CH.

45. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 25 až 44, ve které Y představuje karboxylovou skupinu.

46. Sloučenina podle kteréhokoliv z nároků 25 až 45, ve které se skupina $-R^2-C(=O)-NH-Ar^1-L^2$ připojuje v poloze 4 kruhu.

47. Sloučenina zvolená z následujícího seznamu sloučenin:

kyselina (R)-3-acetylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-3-(4-karboxybutanoylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-propanová,

kyselina (R)-3-(3-karboxypropanoylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-propanová,

kyselina (R)-3-(pyridin-3-karbonylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylamino}fenyl)-

09.08.00

propanová,

kyselina (R)-3-benzoylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-3-[2-(2-methoxyethoxy)acetyl-amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-[(tetrahydropyran-4-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-[(5-methylisoxazol-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-3-[(thiofen-2-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-3-[(4-karboxybenzoyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-3-[(3,4-dimethoxybenzoyl)amino]-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-3-[(pyridazin-3-karbonyl)amino]-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-3-(4-karboxy-3,3-dimethylbutanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-3-(benzoylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová,

kyselina (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetyl-amino}fenyl)propanová

a odpovídající N-oxidy a jejich prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty (například hydráty) těchto sloučenin a jejich N-oxidů a prekurzorů.

48. Kyselina (R)-3-(4-karboxybutanoylamino)-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl}propanová a odpovídající N-oxid a její prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty této sloučeniny a jejího N-oxidu a prekurzorů.

49. Kyselina (R)-3-benzoylamino-3-(4-{3-methoxy-4-[3-(2-methylfenyl)ureido]fenylacetylaminofenyl}propanová a odpovídající N-oxid a její prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty této sloučeniny a jejího N-oxidu a prekurzorů.

50. Sloučenina podle nároku 1, ve které
 R^1 je atom vodíku, atom halogenu, hydroxylová skupina, nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxykupina,

X^1 , X^2 a X^6 představují nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupinu CR^{10} a jeden z X^3 , X^4 a X^5 představuje skupinu CR^{11} a ostatní představují nezávisle na sobě atom dusíku nebo skupinu CR^{10} , kde

R^{10} je atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxykupina a

R^{11} představuje skupinu $-L^1-Ar^1-L^2-Y$, ve které

L^1 představuje spojení $-R^2-R^3-$, kde R^2 je přímý nebo rozvětvený C_{1-6} alkylenový řetězec, přímý či rozvětvený C_{2-6} alkenylový nebo přímý či rozvětvený C_{2-6} alkinylenový řetězec a R^3 je přímá vazba, cykloalkylen, heterocykloalkylen, arylen, heteroaryldiyl, $-C(=Z)-NR^4-$, $-NR^4-C(=Z)-$, $-Z^1-$, $-C(=O)-$, $-C(=NOR^4)-$, $-NR^4-C(=Z)-NR^4-$, $-SO_2-NR^4-$, $-NR^4-SO_2-$,

$-O-C(=O)-$, $-C(=O)-O-$, $-NR^4-C(=O)-O-$ nebo $-O-C(=O)-NR^4-$ (kde R^4 je atom vodíku nebo nižší alkylová skupina, Z je atom kyslíku nebo atom síry, Z^1 je atom kyslíku, skupina $S(O)_n$ nebo NR^4 a n je nula nebo celé číslo 1 nebo 2), avšak vyjma sloučenin, ve kterých se atom kyslíku, dusíku nebo síry v R^3 připojuje přímo na dvojnou nebo trojnou vazbu mezi atomy uhlíku v R^2 , Ar^1 je arýlen nebo heteroaryldiyl, L^2 představuje

(i) přímou vazbu,

(ii) alkylenové, alkenylenové, alkinylenové, cykloalkenylenové, cykloalkylenové, heteroaryldiyllové, heterocykloalkylenové nebo arýlenové spojení, které může každé být případně substituované (a) kyselou funkční skupinou (nebo odpovídajícím chráněným derivátem), skupinou R^5 , $-ZH$, $-ZR^5$, $-C(=O)-R^5$, $-NH-C(=O)-R^5$, $-NY^1Y^2$ nebo $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_P-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo (b) alkylovou skupinou substituovanou kyselou funkční skupinou (nebo odpovídajícím chráněným derivátem) nebo skupinou $-ZH$, $-ZR^5$ nebo $-NY^1Y^2$,

(iii) spojení $-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_P-$,

(iv) spojení $-Z^2-R^9-$

(v) spojení $-C(=O)-CH_2-C(=O)-$

(vi) spojení $-R^9-Z^2-R^9-$ nebo

(vii) spojení $-C(R^4)(R^8)-[C(=O)-N(R^6)-C(R^4)(R^7)]_P-$

ve kterém

R^5 je alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina, arylová skupina, arylalkylová skupina, arylalkenylová skupina, arylalkinylová skupina, cykloalkylová skupina, cykloalkylalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkenylalkylová skupina, heteroarylová skupina, heteroarylalkylová skupina, heteroarylalkenylová skupina, heteroarylalkinylová skupina, heterocykloalkylová skupina nebo heterocykloalkylalkylová skupina,

R^6 je atom vodíku, R^5 nebo alkylová skupina substituovaná alkoxy skupinou, cykloalkylovou skupinou, hydroxylovou skupinou, merkaptoskupinou, alkylthioskupinou nebo skupinou $-NY^1Y^2$,

R^7 a R^8 se zvolí nezávisle na sobě z případů atom vodíku nebo skupina zahrnující aminokyselinové boční řetězce a odpovídající chráněné deriváty, kyselou funkční skupinu (nebo odpovídající chráněný derivát), R^5 , $-ZR^5$, $-C(=O)-R^5$ nebo $-C(=O)-NY^1Y^2$ nebo alkylovou skupinu substituovanou kyselou funkční skupinou (nebo odpovídajícím chráněným derivátem) nebo skupinou R^5 , $-ZR^5$, $-C(O)-R^5$, $-NY^1Y^2$, $-NH-C(=O)-R^5$, $-C(=O)-R^2-NH_2$, $-C(=O)-Ar^1-NH_2$, $-C(=O)-R^2-CO_2H$ nebo $-C(=O)-NY^1Y^2$, nebo R^6 a R^7 nebo R^6 a R^8 spolu s atomy, ke kterým se připojují, vytvářejí tříčlenný až šestičlenný heterocykloalkylový kruh,

R^9 je C_{1-6} alkylen případně substituovaný skupinou R^5 , Y^1 a Y^2 jsou nezávisle na sobě atom vodíku, alkylová skupina (případně substituovaná hydroxylovou skupinou, heterocykloalkylovou skupinou nebo jednou či více karboxylovými skupinami nebo skupinami $-C(=O)-NHR^4$), arylová skupina, heteroarylová skupina nebo heterocykloalkylová skupina, nebo může skupina $-NY^1Y^2$ vytvářet pětičlenný až sedmičlenný cyklický amin, který

(i) může být případně substituovaný jedním či více substituenty zvolenými z případů karboxamid skupina, karboxylová

skupina, hydroxylová skupina, oxoskupina nebo alkylová skupina případně substituovaná karboxylovou skupinou nebo karboxamidoskupinou,

(ii) může též obsahovat další heteroatom zvolený z případů atom kyslíku, atom síry, skupina SO_2 nebo skupina NH a

(iii) může být též kondenzovaný na další arylové, heteroarylové, heterocykloalkylové nebo cykloalkylové kruhy s vytvořením bicyklických či tricyklických kruhových systémů,

Z^2 je skupina O , $\text{S}(\text{O})_n$, NR^4 , SONR^4 , $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4$ nebo $\text{C}(=\text{O})$ a p je nula nebo celé číslo od 1 do 4} a

Y je karboxylová skupina (nebo kyselý bioisoster) nebo skupina $-\text{C}(=\text{O})-\text{NY}^1\text{Y}^2$

a jejich prekurzory a farmaceuticky přijatelné soli a solváty těchto sloučenin a jejich prekurzorů.

51. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje účinné množství sloučeniny podle nároku 1 nebo odpovídajícího N-oxidu či prekurzoru nebo farmaceuticky přijatelnou sůl či solvát této sloučeniny nebo jejího N-oxidu či prekurzoru ve spojení s farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou či pomocnou látkou.

52. Sloučenina podle nároku 1 nebo její odpovídající N-oxid či prekurzor nebo farmaceuticky přijatelná sůl nebo solvát této sloučeniny nebo jejího N-oxidu či prekurzoru pro použití v terapii.

53. Sloučenina podle nároku 1 nebo její odpovídající N-oxid či prekurzor nebo farmaceuticky přijatelná sůl či solvát této sloučeniny nebo jejího N-oxidu či prekurzoru pro použití při léčení pacientů trpících stavu nebo vystavených stavům, které lze zlepšit podáváním inhibitoru adheze buněk zprostředkované $\alpha 4\beta 1$.

54. Prostředek podle nároku 51 pro použití při léčení pacientů trpících stavy nebo vystavených stavům, které lze zlepšit podáváním inhibitoru adheze buněk zprostředkovaných $\alpha 4\beta 1$.

55. Sloučenina nebo prostředek podle nároku 1 respektive 51 pro použití při léčení zánětlivých onemocnění.

56. Sloučenina nebo prostředek podle nároku 1 respektive 51 pro použití při léčení astmatu.

57. Použití sloučeniny podle nároku 1 nebo jejího odpovídajícího N-oxidu či prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli či solvátu této sloučeniny nebo jejího N-oxidu či prekursoru při výrobě léku pro léčení pacienta trpícího stavy nebo vystaveného stavům, které lze zlepšit podáváním inhibitoru adheze buněk zprostředkované $\alpha 4\beta 1$.

58. Použití sloučeniny podle nároku 1 nebo jejího odpovídajícího N-oxidu či prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli či solvátu této sloučeniny nebo jejího N-oxidu či prekursoru při výrobě léku pro léčení astmatu.

59. Způsob léčení humánního či nehumánního živočišného pacienta trpícího stavy nebo vystaveného stavům, které lze zlepšit podáváním inhibitoru adheze buněk zprostředkované $\alpha 4\beta 1$, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se tomuto pacientovi podává účinné množství sloučeniny podle nároku 1 nebo odpovídajícího N-oxidu či prekursoru nebo farmaceuticky přijatelné soli či solvátu této sloučeniny nebo jejího N-oxidu či prekursoru.

60. Sloučenina, jak se v podstatě popisuje výše, s odkazy na příklady.

61. Sloučenina zvolená z případů pryskyřice 3, pryskyřice 4, pryskyřice 6 a pryskyřice 7, jak se definuje ve schématech 1 a 2.


JUDr. Petr Kalenský
advokát
č. osv.: 0254
Společná advokátní kancelář
Všetečka Zelený Švorčík
Kalenský a Partneři, Hálkova 2
Praha 2, 120 00
Tel.: 02/24942434, Fax: 02/24943092-3

SPolečná ADVOKÁTNÍ KANCELÁŘ
VŠETEČKA ZELENÝ ŠVORČÍK KALENSKÝ
A PARTNEŘI
120 00 Praha 2, Hálkova 2
Česká republika