



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **324044**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

C07D 307/24 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/17 (2006.01)

A61K 31/341 (2006.01)

A61K 31/343 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20020725	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.08.14 PCT/US00/22285
(22)	Inng.dag	2002.02.13	(85)	Videreføringsdag	2002.02.13
(24)	Løpedag	2000.08.14	(30)	Prioritet	1999.08.13, US, 148845
(41)	Alm.tilgj	2002.04.08			
(45)	Meddelt	2007.07.30			
(73)	Innehaver	Biogen Idec MA Inc, 14 Cambridge Center, MA02142 CAMBRIDGE, US			
(72)	Oppfinner	Daniel Scott, Weston, MA, US Mark Cornebise, 22 Gilberg Street, WA02472 WATERTOWN, US Russel Petter, Stow, MA, US Wen-Cherng Lee, 192 Spring Street, MA02421 LEXINGTON, US			
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO			

(54)	Benevnelse	Celleadhesjonsinhibitorer
(56)	Anførte publikasjoner	WO 96 22966 WO 97 03094
(57)	Sammendrag	

En celleadhesjonsinhibitor med den generelle formel:

R³-L-L'-R'

er beskrevet. En inhibitor ifølge foreliggende oppfinnelse samhandler med VLA-4-molekyler og inhiberer VLA-4-avhengig celleadhesjon. Fremgangsmåter for fremstilling og anvendelse av en slik celleadhesjonsinhibitor, samt farmasøytiske sammensetninger inneholdende den, er også beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse vedrører forbindelser som angitt i krav 1 hvilke forbindelser har celleadhesjonsinhiberende egenskaper. Oppfinnelsen vedrører også sammensetninger omfattende slike forbindelser som angitt i krav 5 samt anvendelse av slike forbindelser ved fremstilling av medikamenter som angitt i krav 8.

Celleadhesjon er en prosess ved hvilken celler assosieres med hverandre, migrerer mot et spesifikt mål eller begrenser seg innen den ekstracellulære matriks. Som sådan utgjør celleadhesjon en av de fundamentale mekanismer som ligger bak tallrike biologiske fenomener. For eksempel er celleadhesjon ansvarlig for adhesjonen av hematopoietiske celler til endotele celler og den påfølgende vandring av disse hemopoietiske celler ut av blodkarene og til stedet for skaden. Som sådan spiller celleadhesjonen en rolle i patologier så som inflammasjon og immunreaksjoner i pattedyr.

Undersøkelser omkring den molekylære basis for celleadhesjon har vist at forskjellige celleoverflatiske makromolekyler - kollektivt kjent som celleadhesjonsmolekyler eller reseptorer - medierer celle-celle- og celle-matriksinteraksjoner. For eksempel er proteiner fra superfamilien som kalles "integriner" nøkkelmediatorer i adhesive interaksjoner mellom hematopoietiske celler og deres mikroomgivelse (M.E. Hemler, "VLA Proteiner in the Integrin Family: Structures, Functions, and Their Role on Leukocytes.", Ann. Rev. Immunol., 8, s. 365 (1990)). Integriner er ikke-kovalente heterodimere komplekser bestående av to underenheter som kalles α og β . Det fins minst 12 forskjellige α -underenheter ($\alpha 1$ - $\alpha 6$, α -L, α -M, α -X, α -IIB, α -V og α -E) og minst 9 forskjellige β -underenheter ($\beta 1$ - $\beta 9$). Basert på typen av α - og β -underenhetskomponenter, kategoriseres hvert integrinmolekyl i en underfamilie.

$\alpha 4\beta 1$ -integrinet, også kjent som det meget sene ("very late") antigen-4 ("VLA-4"), CD49d/CD29, er en leukocytisk celleoverflatisk reseptor som deltar i mange forskjellige celle-celle- og celle-matriksadhesive interaksjoner (M.E. Hemler, Ann. Rev. Immunol., 8, s. 365 (1990)). Det tjener som reseptor for det cytokin-induserbare endotele celleoverflatiske protein, det vaskulære celleadhesjonsmolekyl-1 ("VCAM-1"), samt til det ekstracellulære matriksprotein fibronectin ("FN") (Ruegg et al., J. Cell Biol., 177, s. 179 (1991); Wayne et al., J. Cell Biol., 105, s. 1873 (1987); Kramer et al., J. Biol. Chem., 264, s. 4684 (1989); Gehlsen et al., Science, 24, s. 1228 (1988)). Monoklonale anti-VLA4-antistoffer ("mAb'er") er blitt påvist å inhibere VLA4-avhengige adhesive interaksjoner både *in vitro* og *in vivo* (Ferguson et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 88, s. 8072 (1991); Ferguson et al., J. Immunol., 150, s. 1172 (1993)). Resultater av eksperimenter *in vivo* antyder at denne inhibisjon av VLA-4-avhengig celleadhesjon kan forhindre eller inhibere flere inflammatoriske og autoimmune patologier (R. L. Lobb et al., "The Pathophysiologic Role of $\alpha 4$ Integrins In Vivo", J. Clin. Invest., 94, s. 1722-28 (1994)).

Til tross for disse fremganger forblir det et behov for små, spesifikke inhibitorer av VLA-4-avhengig celleadhesjon. Ideelt kan slike inhibitorer administreres oralt. Slike forbindelser vil kunne være nyttige midler for behandling, forebygging eller undertrykkelse av forskjellige patologier som medieres ved celleadhesjon og VLA-4-binding.

OPPSUMMERING

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye ikke-peptidiske forbindelser som spesifikt inhiberer bindingen av ligander til VLA-4. Disse forbindelser er nyttige for inhibisjon, forebygging og undertrykkelse av VLA-4-mediert celleadhesjon og patolo-

gier forbundet med denne adhesjon, så som inflammasjons- og immunreaksjoner. Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse kan anvendes alene eller i kombinasjon med andre terapeutiske og profylaktiske midler for å inhibere, forhindre eller undertrykke celleadhesjon. Denne oppfinnelse tilveiebringer også farmasøytiske sammensetninger inneholdende forbindelsene ifølge denne oppfinnelse.

I henhold til én utførelsesform av denne oppfinnelse anvendes disse nye forbindelser og sammensetninger med fordel for å behandle inflammasjons- og immunsykdommer.

Et aspekt av denne oppfinnelse vedrører celleadhesjonsinhibitorer med formel (I):



hvor

R^1 er (N-C₂₋₁₄ arylsulfonyl)pyrrolidinyl, (N-C₁₋₁₀ alkylsulfonyl)pyrrolidinyl eller (N-C₂₋₁₄-aryl-C₁₋₁₀ alkyl)pyrrolidinyl, hvor pyrrolidinyl er eventuelt substituert med metyl, 1,4-butandiyl, benzyloksykarbonylamino, amino, 6-aminoheksanoylamino, 6-aminoheksanoylamino-mPEG-20K SPA-konjugat, amino-mPEG-20K SPA-konjugat, 3-(4-hydroksy-fenyl)-propionylamino, 6-aminoheksanoylamino-mPEG-30K SPA-konjugat eller 6-aminoheksanoylamino-mPEG-50K SPA-konjugat;

L' er en hydrokarbon-bindingsenhet med 1 karbonatomkjede og er

- (i) terminalt bundet til R^1 ved -NHC(=O)- og
- (ii) substituert med -COOH ;

L er C₁₋₄alkyl terminalt bundet til R^3 ved -C(=O)NH- ; og

R^3 er av formel $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-$ hvor

R^6 er hydrogen eller C_{1-10} alkyl;

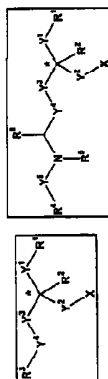
R^5 er hydrogen eller C_{1-10} alkyl; eller R^5 og R^6 blir, tatt sammen, $-CH_2-CH_2-CH_2-$ for å danne en heterocyklus med 5 elementer
5 med atomene til hvilke de er bundet;

Y^5 er valgt fra gruppen bestående av $-CO-$, $-O-CO-$, $-SO_2-$ og $-PO_2-$; og

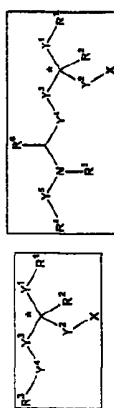
R^4 er en C_{2-14} -aryl- C_{1-10} -alkylgruppe hvor aryldelen eventuelt er substituert med en til tre substituenten som uavhengig av
10 hverandre er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, amino, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, karboksy, karboalkoksy, Ar' -substituert alkyl, Ar' -substituert alkenyl, Ar' -substituert alkynyl, 1,2-dioksymetylen, 1,2-dioksyetylen, alkoksy, alkenoksy, alkynoksy, Ar' -substituert alkoksy, Ar' -substituert alkenoksy, Ar' -substituert alkynoksy, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, Ar' -substituert alkylamino, Ar' -substituert alkenylamino, Ar' -substituert alkynylamino, Ar' -substituert karbonyloksy, alkylkarbonyloksy, alifatisk acyl, aromatisk acyl, Ar' -substituert acyl, Ar' -substituert alkylkarbonyloksy, Ar' -substituert karbonylamino, Ar' -substituert amino, Ar' -substituert oksy, Ar' -substituert karbonyl, alkylkarbonylamino, Ar' -substituert alkylkarbonylamino, alkoksykarbonylamino, Ar' -substituert alkoksykarbonyl-amino, Ar' -oksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, mono- $(Ar'$ -sulfonyl)amino, bis- $(Ar'$ -sulfonyl)amino, Ar' -substituert alkyl-sulfonylamino, morfolinokarbonylamino, tiomorfolinokarbonylamino, N-alkyl-guanidino, N- Ar' guanidino, N,N- $(Ar', alkyl)$ guanidino, N,N- (Ar', Ar') guanidino, N,N-dialkyl guanidino, N,N,N-trialkylguanidino, N-alkylurea, N,N-dialkylurea, N- Ar' urea, N,N- $(Ar', alkyl)$ urea og N,N- $(Ar')_2$ urea;
25
30

- hvor Ar' er en karbocyklisk eller heterocyklisk arylgruppe med en til tre substituenten valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, amino, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, 1,2-dioksymetylen, 1,2-dioksyetylen, alkoksy, alkenoksy, alkynoksy, alkylamino, alkenylamino eller alkynylamino, alkylkarbonyloksy, alifatisk eller aromatisk acyl, alkylkarbonylamino, alkoksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, N-alkyl eller N,N-dialkylurea; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.
- I én utførelsesform har forbindelsene ifølge oppfinnelsen en IC₅₀ på 5 nM eller mindre, 2 nM eller mindre, 1 nM eller mindre eller 0,5 nM eller mindre. IC₅₀-verdiene kan bestemmes ved bindingsundersøkelser som beskrevet nedenfor eller andre kjente konvensjonelle metoder. I én utførelsesform har forbindelsene ifølge oppfinnelsen en % bundet til den Mn-aktiverte form av VLA-4-molekylene på 50% eller mer, 75% eller mer, 90% eller mer eller 95% eller mer. I én utførelsesform har forbindelsene ifølge oppfinnelsen en % bundet til den Ca/Mg-aktiverte form av VLA-4-molekylene på 50% eller mer, 75% eller mer, 90% eller mer eller 95% eller mer. % bundet til VLA-4-molekylene kan bestemmes ved biologiske prøver som beskrevet nedenfor.

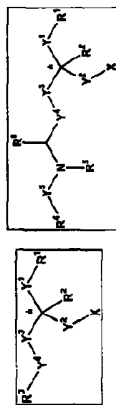
- Angitt nedenfor er noen eksempler på en forbindelse ifølge denne oppfinnelse. Av praktiske grunner representerer nitro-genatomet og karbonatomet i kolonnen "N(R⁵)-CH(R⁶)" α-nitro-genatomet og α-karbonatomet i aminosyren som indikert. For eksempel indikerer en postering "Leu" at R⁵ er H, og at R⁶ er isobutyl.



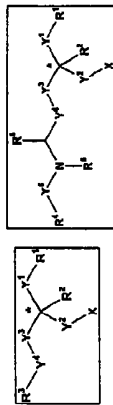
CPD#	R1	R2	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9	Y10	Y11	Y12	Y13	Y14	Y15	Y16	Y17	Y18	Y19	Y20	Y21	Y22	Y23	Y24	Y25	Y26	Y27	Y28	Y29	Y30	Y31	Y32	Y33	Y34	Y35	Y36	Y37	Y38	Y39	Y40	Y41	Y42	Y43	Y44	Y45	Y46	Y47	Y48	Y49	Y50	Y51	Y52	Y53	Y54	Y55	Y56	Y57	Y58	Y59	Y60	Y61	Y62	Y63	Y64	Y65	Y66	Y67	Y68	Y69	Y70	Y71	Y72	Y73	Y74	Y75	Y76	Y77	Y78	Y79	Y80	Y81	Y82	Y83	Y84	Y85	Y86	Y87	Y88	Y89	Y90	Y91	Y92	Y93	Y94	Y95	Y96	Y97	Y98	Y99	Y100	Y101	Y102	Y103	Y104	Y105	Y106	Y107	Y108	Y109	Y110	Y111	Y112	Y113	Y114	Y115	Y116	Y117	Y118	Y119	Y120	Y121	Y122	Y123	Y124	Y125	Y126	Y127	Y128	Y129	Y130	Y131	Y132	Y133	Y134	Y135	Y136	Y137	Y138	Y139	Y140	Y141	Y142	Y143	Y144	Y145	Y146	Y147	Y148	Y149	Y150	Y151	Y152	Y153	Y154	Y155	Y156	Y157	Y158	Y159	Y160	Y161	Y162	Y163	Y164	Y165	Y166	Y167	Y168	Y169	Y170	Y171	Y172	Y173	Y174	Y175	Y176	Y177	Y178	Y179	Y180	Y181	Y182	Y183	Y184	Y185	Y186	Y187	Y188	Y189	Y190	Y191	Y192	Y193	Y194	Y195	Y196	Y197	Y198	Y199	Y200	Y201	Y202	Y203	Y204	Y205	Y206	Y207	Y208	Y209	Y210	Y211	Y212	Y213	Y214	Y215	Y216	Y217	Y218	Y219	Y220	Y221	Y222	Y223	Y224	Y225	Y226	Y227	Y228	Y229	Y230	Y231	Y232	Y233	Y234	Y235	Y236	Y237	Y238	Y239	Y240	Y241	Y242	Y243	Y244	Y245	Y246	Y247	Y248	Y249	Y250	Y251	Y252	Y253	Y254	Y255	Y256	Y257	Y258	Y259	Y260	Y261	Y262	Y263	Y264	Y265	Y266	Y267	Y268	Y269	Y270	Y271	Y272	Y273	Y274	Y275	Y276	Y277	Y278	Y279	Y280	Y281	Y282	Y283	Y284	Y285	Y286	Y287	Y288	Y289	Y290	Y291	Y292	Y293	Y294	Y295	Y296	Y297	Y298	Y299	Y300	Y301	Y302	Y303	Y304	Y305	Y306	Y307	Y308	Y309	Y310	Y311	Y312	Y313	Y314	Y315	Y316	Y317	Y318	Y319	Y320	Y321	Y322	Y323	Y324	Y325	Y326	Y327	Y328	Y329	Y330	Y331	Y332	Y333	Y334	Y335	Y336	Y337	Y338	Y339	Y340	Y341	Y342	Y343	Y344	Y345	Y346	Y347	Y348	Y349	Y350	Y351	Y352	Y353	Y354	Y355	Y356	Y357	Y358	Y359	Y360	Y361	Y362	Y363	Y364	Y365	Y366	Y367	Y368	Y369	Y370	Y371	Y372	Y373	Y374	Y375	Y376	Y377	Y378	Y379	Y380	Y381	Y382	Y383	Y384	Y385	Y386	Y387	Y388	Y389	Y390	Y391	Y392	Y393	Y394	Y395	Y396	Y397	Y398	Y399	Y400	Y401	Y402	Y403	Y404	Y405	Y406	Y407	Y408	Y409	Y410	Y411	Y412	Y413	Y414	Y415	Y416	Y417	Y418	Y419	Y420	Y421	Y422	Y423	Y424	Y425	Y426	Y427	Y428	Y429	Y430	Y431	Y432	Y433	Y434	Y435	Y436	Y437	Y438	Y439	Y440	Y441	Y442	Y443	Y444	Y445	Y446	Y447	Y448	Y449	Y450	Y451	Y452	Y453	Y454	Y455	Y456	Y457	Y458	Y459	Y460	Y461	Y462	Y463	Y464	Y465	Y466	Y467	Y468	Y469	Y470	Y471	Y472	Y473	Y474	Y475	Y476	Y477	Y478	Y479	Y480	Y481	Y482	Y483	Y484	Y485	Y486	Y487	Y488	Y489	Y490	Y491	Y492	Y493	Y494	Y495	Y496	Y497	Y498	Y499	Y500	Y501	Y502	Y503	Y504	Y505	Y506	Y507	Y508	Y509	Y510	Y511	Y512	Y513	Y514	Y515	Y516	Y517	Y518	Y519	Y520	Y521	Y522	Y523	Y524	Y525	Y526	Y527	Y528	Y529	Y530	Y531	Y532	Y533	Y534	Y535	Y536	Y537	Y538	Y539	Y540	Y541	Y542	Y543	Y544	Y545	Y546	Y547	Y548	Y549	Y550	Y551	Y552	Y553	Y554	Y555	Y556	Y557	Y558	Y559	Y560	Y561	Y562	Y563	Y564	Y565	Y566	Y567	Y568	Y569	Y570	Y571	Y572	Y573	Y574	Y575	Y576	Y577	Y578	Y579	Y580	Y581	Y582	Y583	Y584	Y585	Y586	Y587	Y588	Y589	Y590	Y591	Y592	Y593	Y594	Y595	Y596	Y597	Y598	Y599	Y600	Y601	Y602	Y603	Y604	Y605	Y606	Y607	Y608	Y609	Y610	Y611	Y612	Y613	Y614	Y615	Y616	Y617	Y618	Y619	Y620	Y621	Y622	Y623	Y624	Y625	Y626	Y627	Y628	Y629	Y630	Y631	Y632	Y633	Y634	Y635	Y636	Y637	Y638	Y639	Y640	Y641	Y642	Y643	Y644	Y645	Y646	Y647	Y648	Y649	Y650	Y651	Y652	Y653	Y654	Y655	Y656	Y657	Y658	Y659	Y660	Y661	Y662	Y663	Y664	Y665	Y666	Y667	Y668	Y669	Y670	Y671	Y672	Y673	Y674	Y675	Y676	Y677	Y678	Y679	Y680	Y681	Y682	Y683	Y684	Y685	Y686	Y687	Y688	Y689	Y690	Y691	Y692	Y693	Y694	Y695	Y696	Y697	Y698	Y699	Y700	Y701	Y702	Y703	Y704	Y705	Y706	Y707	Y708	Y709	Y710	Y711	Y712	Y713	Y714	Y715	Y716	Y717	Y718	Y719	Y720	Y721	Y722	Y723	Y724	Y725	Y726	Y727	Y728	Y729	Y730	Y731	Y732	Y733	Y734	Y735	Y736	Y737	Y738	Y739	Y740	Y741	Y742	Y743	Y744	Y745	Y746	Y747	Y748	Y749	Y750	Y751	Y752	Y753	Y754	Y755	Y756	Y757	Y758	Y759	Y760	Y761	Y762	Y763	Y764	Y765	Y766	Y767	Y768	Y769	Y770	Y771	Y772	Y773	Y774	Y775	Y776	Y777	Y778	Y779	Y780	Y781	Y782	Y783	Y784	Y785	Y786	Y787	Y788	Y789	Y790	Y791	Y792	Y793	Y794	Y795	Y796	Y797	Y798	Y799	Y800	Y801	Y802	Y803	Y804	Y805	Y806	Y807	Y808	Y809	Y810	Y811	Y812	Y813	Y814	Y815	Y816	Y817	Y818	Y819	Y820	Y821	Y822	Y823	Y824	Y825	Y826	Y827	Y828	Y829	Y830	Y831	Y832	Y833	Y834	Y835	Y836	Y837	Y838	Y839	Y840	Y841	Y842	Y843	Y844	Y845	Y846	Y847	Y848	Y849	Y850	Y851	Y852	Y853	Y854	Y855	Y856	Y857	Y858	Y859	Y860	Y861	Y862	Y863	Y864	Y865	Y866	Y867	Y868	Y869	Y870	Y871	Y872	Y873	Y874	Y875	Y876	Y877	Y878	Y879	Y880	Y881	Y882	Y883	Y884	Y885	Y886	Y887	Y888	Y889	Y890	Y891	Y892	Y893	Y894	Y895	Y896	Y897	Y898	Y899	Y900	Y901	Y902	Y903	Y904	Y905	Y906	Y907	Y908	Y909	Y910	Y911	Y912	Y913	Y914	Y915	Y916	Y917	Y918	Y919	Y920	Y921	Y922	Y923	Y924	Y925	Y926	Y927	Y928	Y929	Y930	Y931	Y932	Y933	Y934	Y935	Y936	Y937	Y938	Y939	Y940	Y941	Y942	Y943	Y944	Y945	Y946	Y947	Y948	Y949	Y950	Y951	Y952	Y953	Y954	Y955	Y956	Y957	Y958	Y959	Y960	Y961	Y962	Y963	Y964	Y965	Y966	Y967	Y968	Y969	Y970	Y971	Y972	Y973	Y974	Y975	Y976	Y977	Y978	Y979	Y980	Y981	Y982	Y983	Y984	Y985	Y986	Y987	Y988	Y989	Y990	Y991	Y992	Y993	Y994	Y995	Y996	Y997	Y998	Y999	Y1000	Y1001	Y1002	Y1003	Y1004	Y1005	Y1006	Y1007	Y1008	Y1009	Y1010	Y1011	Y1012	Y1013	Y1014	Y1015	Y1016	Y1017	Y1018	Y1019	Y1020	Y1021	Y1022	Y1023	Y1024	Y1025	Y1026	Y1027	Y1028	Y1029	Y1030	Y1031	Y1032	Y1033	Y1034	Y1035	Y1036	Y1037	Y1038	Y1039	Y1040	Y1041	Y1042	Y1043	Y1044	Y1045	Y1046	Y1047	Y1048	Y1049	Y1050	Y1051	Y1052	Y1053	Y1054	Y1055	Y1056	Y1057	Y1058	Y1059	Y1060	Y1061	Y1062	Y1063	Y1064	Y1065	Y1066	Y1067	Y1068	Y1069	Y1070	Y1071	Y1072	Y1073	Y1074	Y1075	Y1076	Y1077	Y1078	Y1079	Y1080	Y1081	Y1082	Y1083	Y1084	Y1085	Y1086	Y1087	Y1088	Y1089	Y1090	Y1091	Y1092	Y1093	Y1094	Y1095	Y1096	Y1097	Y1098	Y1099	Y1100	Y1101	Y1102	Y1103	Y1104	Y1105	Y1106	Y1107	Y1108	Y1109	Y1110	Y1111	Y1112	Y1113	Y1114	Y1115	Y1116	Y1117	Y1118	Y1119	Y1120	Y1121	Y1122	Y1123	Y1124	Y1125	Y1126	Y1127	Y1128	Y1129	Y1130	Y1131	Y1132	Y1133	Y1134	Y1135	Y1136	Y1137	Y1138	Y1139	Y1140	Y1141	Y1142	Y1143	Y1144	Y1145	Y1146	Y1147	Y1148	Y1149	Y1150	Y1151	Y1152	Y1153	Y1154	Y1155	Y1156	Y1157	Y1158	Y1159	Y1160	Y1161	Y1162	Y1163	Y1164	Y1165	Y1166	Y1167	Y1168	Y1169	Y1170	Y1171	Y1172	Y1173	Y1174	Y1175	Y1176	Y1177	Y1178	Y1179	Y1180	Y1181	Y1182	Y1183	Y1184	Y1185	Y1186	Y1187	Y1188	Y1189	Y1190	Y1191	Y1192	Y1193	Y1194	Y1195	Y1196	Y1197	Y1198	Y1199	Y1200	Y1201	Y1202	Y1203	Y1204	Y1205	Y1206	Y1207	Y1208	Y1209	Y1210	Y1211	Y1212	Y1213	Y1214	Y1215	Y1216	Y1217	Y1218	Y1219	Y1220	Y1221	Y1222	Y1223	Y1224	Y1225	Y1226	Y1227	Y1228	Y1229	Y1230	Y1231	Y1232	Y1233	Y1234	Y1235	Y1236	Y1237	Y1238	Y1239	Y1240	Y1241	Y1242	Y1243	Y1244	Y1245	Y1246	Y1247	Y1248	Y1249	Y1250	Y1251	Y1252	Y1253	Y1254	Y1255	Y1256	Y1257	Y1258	Y1259	Y1260	Y1261	Y1262	Y1263	Y1264	Y1265	Y1266	Y1267	Y1268	Y1269	Y1270	Y1271	Y1272	Y1273	Y1274	Y1275	Y1276	Y1277	Y1278	Y1279	Y1280	Y1281	Y1282	Y1283	Y1284	Y1285	Y1286	Y1287	Y1288	Y1289	Y1290	Y1291	Y1292	Y1293	Y1294	Y1295	Y1296	Y1297	Y1298	Y1299	Y1300	Y1301	Y1302	Y1303	Y1304	Y1305	Y1306	Y1307	Y1308	Y1309	Y1310	Y1311	Y1312	Y1313	Y1314	Y1315	Y1316	Y1317	Y1318	Y1319	Y1320	Y1321	Y1322	Y1323	Y1324	Y1325	Y1326	Y1327	Y1328	Y1329	Y1330	Y1331	Y1332	Y1333	Y1334	Y1335
------	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------



CPD#	R3/R4	Y5	N1R3/C1R8	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	C ₅₀ log
5388	OMePUPC12	_C(O)-	Leu	_C(OMe)-	_CH2-	-	_NHClO-	H	CH3	CO2H	S
5400	CH3	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(OMe)-	_CH2CH2-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
5430	Bn	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(OMe)-	_CH2CH2-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
5450		_C(O)-	Leu	_C(OMe)-	_CH2-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
5451		_C(O)-	Leu	_C(OMe)-	_CH2-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
5743	2-Cl-8n	-	-	_OC(OMe)-	_CH2CH2-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
5750	Bn	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(OMe)-	_CH2CH2-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
5751		_C(O)-	N-Me-Leu	_C(OMe)-	_CH2CH2-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
5752	CH3	-	-	_C(OMe)-		-	_NHClO-	H		CO2H	S

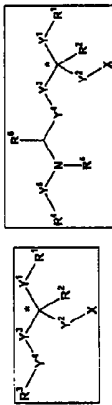


CPD#	R3/R4	Y3	M/R3CHR5	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen Br
578	CH3	-	-	-C(=NH)-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
580	CH3	-C(=O)-	Leu	-C(=NH)-		-	-NHCO-	H		CO2H	S
581		-	-	-C(=NH)-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
583	alpha-PICHO2	-	-	-C(=NH)-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
605		-	-	-C(=NH)-	-CH2-	-	-NHCO-	H	CH3	CO2H	S
608		-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=NH)-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
609		-C(=O)-	Pro	-C(=NH)-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
610		-C(=O)-	MetO2	-C(=NH)-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
611		-C(=O)-	Leu	-C(=NH)-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S

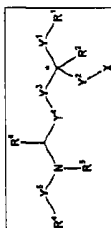


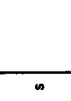
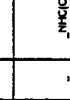
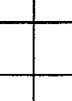
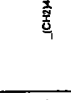
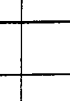
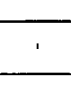
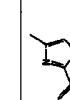
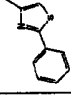
CPD#	R3/R4	Y3	N(RB)CHRB	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Can file
6696	oMePUPC12	_C(O)-	Phe	_C(O)NH-	-	_CH2-	_NHCOO-	H		COOH	S
6697	oMePUPC12	_C(O)-	Phe	_C(O)NH+	-	_CH2-	_NHCOO-	H		COOH	S
6714	oMePUPC12	_C(O)-	N-Me-Lau	_C(O)NH+	-	_CH2-	_NHCOO-	H		COOH	S
6715		_C(O)-	Phe	_C(O)NH+	-	_CH2-	_NHCOO-	H		COOH	S
6716		_C(O)-	Lau	_C(O)NH+	-	_CH2-	_NHCOO-	H		COOH	S
7090	oMePUPC12	_C(O)-	N-Me-Lau	_C(O)NH+	-	_CH2-	_NHCOO-	H		COOH	S
7091		-	-	_C(O)NH+	-	_CH2-	_NHCOO-	H		COOH	S
7093	oMePUPC12	-	-	_CO-		-	_NHCOO-	H		COOH	S
7092	oMePUPC12	_C(O)-	N-Me-Lau	_C(O)NH+	-	_CH2-	_NHCOO-	H		COOH	S

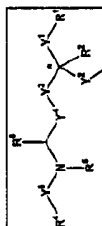
CPD#	Subst	Y5	MP5CIRB	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con In
7109		-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H		COOH	S
7110		-C(=O)-	D-Arg-Lys	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H		COOH	S
7112		-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H		COOH	S
7111		-	-	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H		COOH	S
7115		-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H		COOH	S
7117		-	-	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H	CH3	COOH	S
7119		-	-	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H	CH3	COOH	S
7147		-	-	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H		COOH	S
7148		-	-	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H		COOH	S



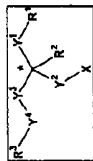
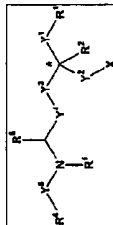
CPD#	RJR4	Y5	MP5/CHR8	Y4	V3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con No.
7150	2-Cl-Bn	-	-	-CO ₂ NH-	-CH ₂ N-	-	-NH ₂ (O)-	Bn		CC2H	S
7155	oMeFluPCH2	-	-	-CO ₂ NH-	-CH ₂ O-	-	-NH ₂ (O)-	H		CC2H	S
7156	oMeFluPCH2	-	-	-CO ₂ NH-	-CH ₂ N-	-	-NH ₂ (O)-	Bn		CC2H	R/S
7157		-	-	-CO ₂ NH-	-CH ₂ N-	-	-NH ₂ (O)-	Bn		CC2H	R/S
7158	CH3	-	-	-CO ₂ NH-	-CH ₂ N-	-	-NH ₂ (O)-	Bn		CC2H	R/S
7159	Bn	-CO ₂ -	N-Me-Leu	-CO ₂ NH-	-CH ₂ O-	-	-NH ₂ (O)-	H		CC2H	S
7171		-CO ₂ -	N-Me-Leu	-CO ₂ NH-	-CH ₂ -	-	-NH ₂ (O)-	H		CC2H	S
7172		-CO ₂ -	Pro	-CO ₂ NH-	-CH ₂ -	-	-NH ₂ (O)-	H		CC2H	S
7175		-CO ₂ -	MeO2	-CO ₂ NH-	-CH ₂ -	-	-NH ₂ (O)-	H		CC2H	S

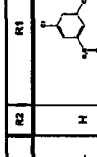
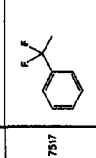
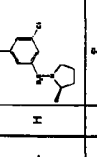
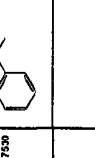
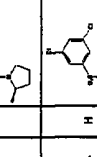
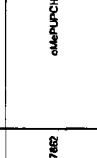
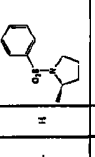
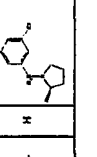
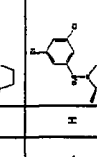
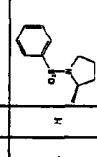


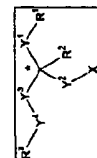
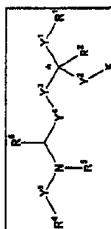
CPD#	R3/R4	Y1	NIRDCR#	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen ID
717		_CO-	Leu	_CONH-	_CH2-	-	_NHCO-	H		COOH	S
718	OMePUPCH2	_CO-	N-Me-Leu	_CONH-	_CH2-	-	_NHCO-	H		COOH	S
720	OMePUPCH2	_CO-	N-Me-Leu	_CONH-	_CH2-	-	_NHCO-	H		COOH	S
721	H	-	-	_NH-	_CH2-	-	_NHCO-	H		COOH	S
723		-	-	_NH-	_CH2-	-	_NHCO-	H		COOH	S
724	OMePUPCH2	_CO-	Leu	_NH-	_CH2-	-	_NHCO-	H		COOH	S
725		-	-	_CONH-	_CH2-	-	_NHCO-	H		COOH	S
726		-	-	_CONH-	_CH2-	-	_NHCO-	H		COOH	S
728	OMePUPCH2	-	-	_CONH-	_CH2-	-	_NHCO-	H		COOH	S

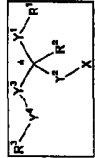
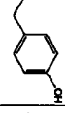


CPD#	RBR4	Y5	NRBCHIR4	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Chem In
7255	Bn	_ClO-	Pro	_CO2NH-	_CH2)-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
7256	oMePUPCH2	_ClO-	Pro	_CO2NH-	_CH2)-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
7257	Bn	_ClO-	Leu	_CO2NH-	_CH2)-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
7258	oMePUPCH2	_ClO-	N-Me-Leu	_CO2NH-	_CH2)-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
7375	Bn	_ClO-	Leu	_CO2NH-	_CH2)-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
7388	oMePUPCH2	_ClO-	N-Me-Leu	_CO2NH-	_CH2)-	-	_NHClO-	H		CONHCH3	S
7389	oMePUPCH2	_ClO-	Gly	_CO2NH-	_CH2)-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
7514		_ClO-	Leu	_CO2NH-	_CH2-	-	_NHClO-	H		CO2H	S
7515		_ClO-	Pro	_CO2NH-	_CH2-	-	_NHClO-	H		CO2H	S

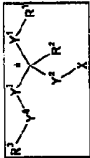
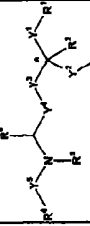
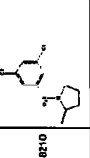
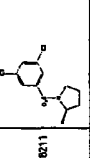
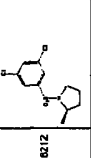
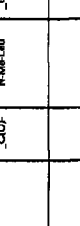
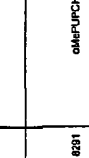
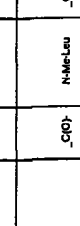
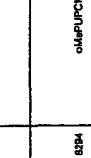
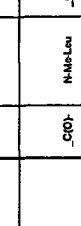


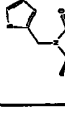
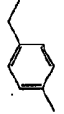
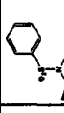
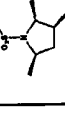
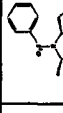
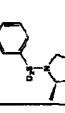
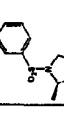
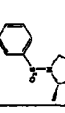
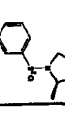
CPD#	R3/R4	Y5	NIR5CHIR#	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Com J#
7516		-ClO-	Leu	-CONH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7517		-ClO-	Pro	-CONH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7528		-ClO-	Leu	-CONH-	-(CH2)2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7539		-ClO-	Pro	-CONH-	-(CH2)2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7552	oMePUPCH2	-ClO-	oMeMe-CEs-Lys-	-CONH-	-(CH2)2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7575	oMePUPCH2	-ClO-	N-Me-Gly	-CONH-	-(CH2)2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7652	oMePUPCH2	-ClO-	N-Me-Leu	-CONH-	-(CH2)2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
7728	oMePUPCH2	-	-	-CONH-		-	-NHClO-	H		CO2H	S
7755	oMePUPCH2	-ClO-	N-Me-Leu	-CONH-	-(CH2)2-	-	-NHClO-	H		CH2OH	S



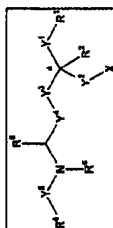
CPD#	R2/R4	Y1	NPR3/CHRS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	COOH In
7655		-	-	-CO2NH-	-CH2H-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
7656		-	-	-CO2NH-	-CH2H-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
7657		-	-	-CO2NH-	-CH2H-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
8066	CH3	-	-	-CO2NH-	-CH2H-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
8067	Bn	-	-	-CO2NH-	-CH2H-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
8122		-	-	-CO2NH-	-CH2H-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
8123		-	-	-CO2NH-	-CH2H-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
8147		-	-	-CO2NH-	-CH2H-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
8205		-	-	-CO2NH-	-CH2H-	-	-NHClO-	H		CO2H	S



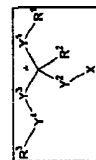
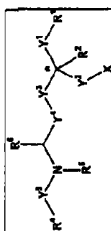
Chem	R3R4	Y5	N(RS)CH(R6)	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con lg
8208		-	-	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	CH2	-NHCO-	H	CH3	CO2H	S
8209		-	-	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	CH2	-NHCO-	H	oMePUPCH2	CO2H	S
8210		-	-	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	CH2	-NHCO-	H	CH3	CO2H	S
8211		-	-	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	CH2	-NHCO-	H	oMePUPCH2	CO2H	S
8212		-	-	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	CH2	-NHCO-	H		CO2H	S
8221		-C(=O)-	N-Me-Lau	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
8230		-C(=O)-	N-Me-Lau	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
8231		-C(=O)-	N-Me-Lau	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
8234		-C(=O)-	N-Me-Lau	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S

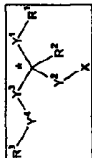
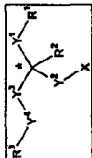
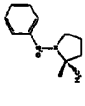
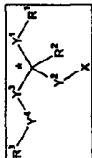
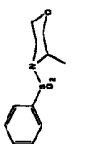
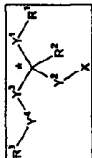
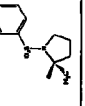
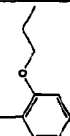
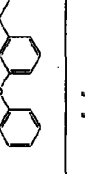
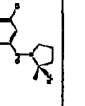
CPD#	R3R4	Y5	R1R2CHR3	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	R _{CM} in
S325		-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
S324		-	-	-C(=O)NH-		-	-NHClO-	H		CO2H	S
S326		-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
S328		-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
S311		-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	S
S342		-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	R
S343		-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	R
S345		-	-	-C(=O)NH-	-CH2-	-	-NH-	H		CO2H	S
S348		-C(=O)-	D-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2-	-	-NHClO-	H		CO2H	R

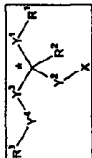
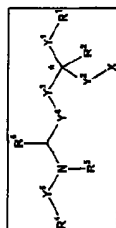
CPD#	R2/R4	Y5	NH2/CH2NH	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen In
9450	Bn	-	-	-CO2NH-	-CH2N-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
9451		-CO2-	Ph	-CO2NH-	-CH2N-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
9452		-	-	-CO2NH-	-CH2N-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
9453	oMePUPCH2	-	-	-CO2NH-	-CH2N-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
9455		-CO2-	Ph	-CO2NH-	-CH2N-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
9456		-	-	-CO2NH-	-CH2N-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
9457		-CO2-	Ph	-CO2NH-	-CH2N-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
9458	oMePUPCH2	-	-	-CO2NH-	-CH2N-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S
9459	Bn	-	-	-CO2NH-	-CH2N-	CH2	-NHClO-	H		CO2H	S



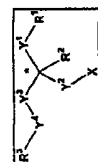
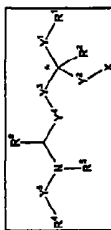
CPPI#	R3R4	Y5	NR3CH8	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con ID
B480		-C(=O)-	Pro	-CONH-	-CH2N-	CH2	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S
B481		-	-	-CONH-	-CH2N-	CH2	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S
B482	oMePUPCH2	-	-	-CONH-	-CH2N-	CH2	-NH-C(=O)-	H	oMePUPA-Leu	CO2H	S
B483	Bn	-	-	-CONH-	-CH2N-	CH2	-NH-C(=O)-	H	oMePUPA-Leu	CO2H	S
B484		-C(=O)-	Pro	-CONH-	-CH2N-	CH2	-NH-C(=O)-	H	oMePUPA-Leu	CO2H	S
B485		-C(=O)-	Pro	-CONH-	-CH2N-	CH2	-NH-C(=O)-	H	CH3	CO2H	S
B486		-	-	-CONH-	-CH2N-	CH2	-NH-C(=O)-	H	CH3	CO2H	S
B489	oMePUPCH2	-C(=O)-	Leu	-CONH-	-CH2N-	-	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S
B485	Z-oMePUP	-	-	-C(=O)-	-CH2N-	-	-NH-C(=O)-	H		CO2H	S



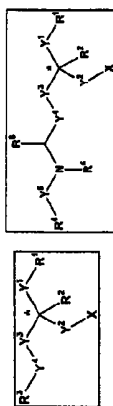
CPD	R3R4	Y5	N(R5)CH(R6)	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	CO2H R7
8488		-	-	-C(=O)NH-		-	-NHCO-	H		CO2H	S
8491		-C(=O)-	Leu	-C(=O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
8493		-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
8494		-C(=O)-	D-N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHCO-	H		CO2H	R
8513		-	-	-C(=O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHCO-	H		CO2H	S
8514		-	-	-C(=O)NH-		-	-NHCO-	H		CO2H	S
8515		-	-	-C(=O)NH-		-	-NHCO-	H		CO2H	S
8518		-	-	-C(=O)NH-		-	-NHCO-	H		CO2H	S
8519		-	-	-C(=O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHCO-	H		CO2H	S

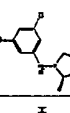
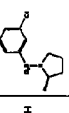
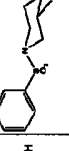
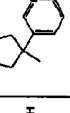
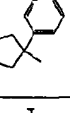
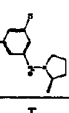
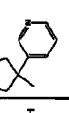
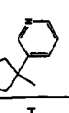
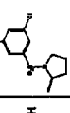


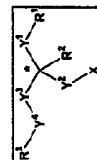
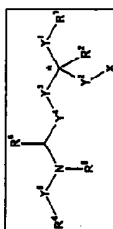
CFM	R3/R4	Y5	N15/C16	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen No.
B520		-	-	-CONH-		-	-NHCO-	H		CO2H	S
B528	oMePUPCH2	-CO-	N-Me-Leu	-CONH-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
B532		-CO-	Leu	-CONH-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
B533		-CO-	Leu	-CONH-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
B534		-CO-	Leu	-CONH-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
B535	oMePUPCH2	-CO-	N-Me-Leu	-CONH-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
B537	oMePUPCH2	-	-	-CONH-		-	-NHCO-	H		CO2H	S
B538	oMePUPCH2	-CO-	Leu	-CONH-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
B539	oMePUPCH2	-CO-	Leu	-CONH-	-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S



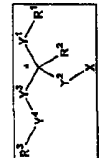
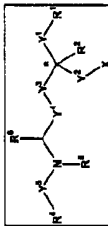
CPD#	R3R4	Y3	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con No.
B566		-COO-	Leu	-CH2CH2-	-	-NHCOO-	H		CO2H	S
B567		-COO-	Leu	-CH2CH2-	-	-NHCOO-	H		CO2H	S
B571		-COO-	N-Me-Leu	-CH2CH2-	-	-NHCOO-	H		CO2H	S
B582		-COO-	N-Me-Leu	-CH2CH2-	-	-NHCOO-	H		CO2H	S
B583		-COO-	N-Me-Leu	-CH2CH2-	-	-NHCOO-	H		CO2H	S
B585		-COO-	Leu	-CH2CH2-	-	-NHCOO-	H		CO2H	S
B586		-COO-	N-Me-Leu	-CH2CH2-	-	-NHCOO-	H		CO2H	S
B588	Bn	-	-		-	-NHCOO-	H		CO2H	S
B587		-	-		-	-NHCOO-	H		CO2H	S



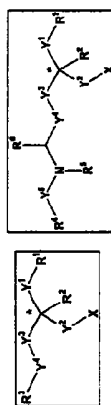
CPM	R3M4	Y5	N1R3CHR6	Y6	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	CPM in
8820		-	-	-COOH-	-CH24-	-	-NHCOO-	H		CO2H	R
8821	α MePUPCH2	-COO-	Pro	-COOH-	-CH24-	-	-NHCOO-	H		CO2H	R
8828	α MePUPCH2	-COO-	N-Me-Lau	-COOH-	-CH22-	-	-NHCOO-	H		CO2H	S
8829	α MePUPCH2	-	-	-COOH-	-CH24-	-	-NHCOO-	H		CO2H	R
8830	α MePUPCH2	-COO-	Pro	-COOH-	-CH24-	-	-NHCOO-	H		CO2H	R
8832	Bz	-COO-	Pro	-COOH-	-CH24-	-	-NHCOO-	H		CO2H	R
8837		-	-	-COOH-	-CH24-	-	-NHCOO-	H		CO2H	R
8838	Bn	-COO-	Lau	-COOH-	-CH24-	-	-NHCOO-	H		CO2H	R
8839	Bn	-COO-	Lau	-COOH-	-CH24-	-	-NHCOO-	H		CO2H	R



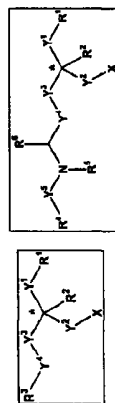
CPD#	NAME	Y3	MPSCHEM	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Chem In
B642	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_CH2CH2-	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
B643	oMePUPCH2	_C(O)-	Asp	_C(O)NH-	_CH2CH2-	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
B646	oMePUPCH2	-	-	_C(O)NH-		-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
B656	oMePUPCH2	-	-	_C(O)NH-	_CH2CH2-	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	R
B674	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_CH2CH2-	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
B684	oMePUPCH2	-	-	_C(O)NH-		-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
B685	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_CH2CH2-	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
B688	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_CH2CH2-	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S
B690	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_CH2CH2-	-	_NHCl(O)-	H		CO2H	S



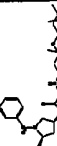
CPD	R394	Y5	NRESURS	V4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	COOR
B698	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Glu	_C(O)NH-	_C(=O)2-	-	_NHCO(O)-	H		CO2H	S
B723	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_C(=O)2-	-	_NHCO(O)-	H		CO2H	S
B746	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_C(=O)2-	-	_NHCO(O)-	H		CO2H	S
B749	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_C(=O)2-	-	_NHCO(O)-	H		CO2H	S
B756	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_C(=O)2-	-	_NHCO(O)-	H		CO2H	S
B758	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_C(=O)2-	-	_NHCO(O)-	H		CO2H	S
B757	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_C(=O)2-	-	_NHCO(O)-	H		CO2H	S
B805	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_C(=O)2-	-	_NHCO(O)-	H		CO2H	S
B805	oMePUPCH2	_C(O)-	Leu	_C(O)NH-	_CH2-	-	-	H		CO2H	R/S

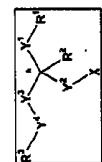
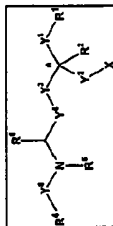


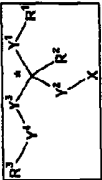
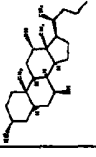
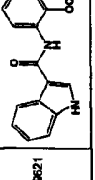
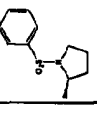
CPM	R3/R4	Y5	NPS/CHN8	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con lg
8905	oMePUPCH2	_ClO-	Pro	_ClONH-	_CH2-	-	-	H		CO2H	R/S
8929	oMePUPCH2	_ClO-	N-Me-Leu	_ClONH-	_CH2-	-	_NHCOO-	H		CO2H	S
9120	oMePUPCH2	_ClO-	N-Me-Leu	_ClONH-	_CH2-	-	_NHCOO-	H		CO2H	S
9140	oMePUPCH2	_ClO-	N-Me-Leu	_ClONH-	_CH2-	-	_NHCOO-	H		CO2H	S
9169	oMePUPCH2	_ClO-	N-Me-Leu	_ClONH-	_CH2-	-	_NHCOO-	H		CO2H	S
9170	oMePUPCH2	_ClO-	N-Me-Leu	_ClONH-	_CH2-	-	_NHCOO-	H		CO2H	S
9171	oMePUPCH2	_ClO-	N-Me-Leu	_ClONH-	_CH2-	-	_NHCOO-	H		CO2H	S
9182	oMePUPCH2	_ClO-	N-Me-Leu	_ClONH-	_CH2-	-	_NHCOO-	H		CO2H	S
9227	oMePUPCH2	_ClO-	N-Me-Leu	_ClONH-	_CH2-	-	_NHCOO-	H		CO2H	S



CPD#	R1/R4	Y5	NH3/CH3	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Gen ML
9232	oMePUPCH2	-	-	-CO2NH-		-	-NHCO2-	H		CO2H	S
9233	oMePUPCH2	-CO2-	Leu	-CO2NH-		-	-NHCO2-	H		CO2H	S
9234	oMePUPCH2	-	-	-CO2NH-		-	-NHCO2-	H		CO2H	S
9235	oMePUPCH2	-CO2-	Leu	-CO2NH-		-	-NHCO2-	H		CO2H	S
9236	oMePUPCH2	-	-	-CO2NH-		-	-NHCO2-	H		CO2H	S
9237	oMePUPCH2	-CO2-	Leu	-CO2NH-		-	-NHCO2-	H		CO2H	S
9238	oMePUPCH2	-	-	-CO2NH-		-	-NHCO2-	H		CO2H	S
9239	oMePUPCH2	-CO2-	Leu	-CO2NH-		-	-NHCO2-	H		CO2H	S
9244	oMePUPCH2	-CO2-	N-Me-Leu	-CO2NH-	-CO2-	-	-NHCO2-	H		CO2H	S

CPD#	R2/R4	Y5	NH2/CH28	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Chem In.
9270	olMePUPCH2	-	-	-C(=O)-		-	-C(=O)-	H		CO2H	S
9271	olMePUPCH2	-C(=O)-	Leu	-C(=O)-		-	-C(=O)-	H		CO2H	S
9273	olMePUPCH2	-C(=O)-	Leu	-C(=O)-		-	-C(=O)-	H		CO2H	S
9274	olMePUPCH2	-	-	-C(=O)-		-	-C(=O)-	H		CO2H	S
9275	olMePUPCH2	-C(=O)-	Leu	-C(=O)-		-	-C(=O)-	H		CO2H	S
9276	olMePUPCH2	-	-	-C(=O)-		-	-C(=O)-	H		CO2H	S
9277	olMePUPCH2	-C(=O)-	Leu	-C(=O)-		-	-C(=O)-	H		CO2H	S
9315	olMePUPCH2	-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH2C(=O)-	H		CO2H	S
9418	olMePUPCH2	-C(=O)-	N-Me-Leu	-C(=O)NH-	-CH2CH2-	-	-NH2C(=O)-	H		CO2H	S



CFR#	R3/R4	Y5	NMR/CHRS	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con [g/L]
9437	 oMe-pUPCH-2	-C(O)-	N-Me-Lau	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NH(CO)-	H		CO2H	S
9521	 oMe-pUPCH-2	-C(O)-	Lau	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NH(CO)-	H		CO2H	S

Et annet aspekt i denne oppfinnelse vedrører anvendelsen av en eller flere av inhibitorene beskrevet ovenfor eller et salt derav for fremstilling av et medikament for behandling av ovennevnte forstyrrelser.

- 5 Et ytterligere aspekt i denne oppfinnelse vedrører en sammen-
setning omfattende en farmasøytisk bærer og en effektiv
mengde av en forbindelse med formel (I), *supra*.

Evnen hos forbindelsene ifølge denne oppfinnelse til å anta-
gonisere virkningene av VLA4 gjør dem nyttige for å forhindre,
10 dre, behandle eller reversere symptomene, forstyrrelsene eller
sykdommene indusert ved binding av VLA4 til dets ligander.
Således vil disse antagonister inhibere celleadhesjonsprosesser
inklusive celleaktivering, migrering, proliferasjon og
differensiering. Sykdommer og forstyrrelser mediert av VLA4-
15 reaksjonsforløpet omfatter for eksempel astma, multipel skle-
rose, allergisk rhinitt, allergisk konjunktivitt, inflammato-
riske lungesykdommer, revmatoid artritt, septisk artritt,
type I diabetes, organtransplantat frastøtning, innflammato-
risk tarmsykdom og andre.

- 20 Forbindelsene ifølge oppfinnelsen inneholder en eller flere
asymmetriske sentre og kan således opptre som racemater og
racemiske blandinger, enkelt-enantiomerer, diastereomere
blandinger og individuelle diastereomerer. Foreliggende opp-
finnelse er ment å skulle omfatte slike isomere former av
25 forbindelsene ifølge oppfinnelsen.

Den krevede oppfinnelse er også ment å skulle omfatte farma-
søytisk akseptable salter med formel I. Uttrykket "farmasøy-
tisk akseptable salter" refererer til salter fremstilt fra
farmasøytisk akseptable ikke-toksiske baser eller syrer in-
30 klusive uorganiske eller organiske baser og uorganiske eller
organiske syrer. Salter avledet fra uorganiske baser omfatter

salter av aluminium, ammonium, kalsium, kobber, jern(III), jern(II), litium, magnesium, mangan, kalium, natrium, sink og lignende. Spesielt foretrukket er saltene av ammonium, kalsium, magnesium, kalium og natrium.

- 5 Salter avledet fra farmasøytisk akseptable organiske ikke-toksiske baser omfatter salter av primære, sekundære og tertiære aminer, substituerte aminer inklusive naturlig forekommende substituerte aminer, cykliske aminer og basiske ionbytteresiner, så som arginin, betain, koffein, cholin, N,N'-
 10 dibenzyletylendiamin, dietylamin, 2-dietylaminøetanol, 2-dimetylaminøetanol, etanolamin, etylendiamin, N-etyl-morfolin, N-etyl-piperidin, glukamin, glukosamin, histidin, hydrabamin, isopropylamin, lysin, metylglukamin, morfolin, piperazin, piperidin, polyaminresiner, prokain, puriner, teobromin,
 15 trietylamin, trimetylamin, tripropylamin, trometamin og lignende.

- Når forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse er basisk, kan salter fremstilles fra farmasøytisk akseptable ikke-toksisk syrer, inklusive uorganiske og organiske syrer. Slike
 20 syrer omfatter eddiksyre, benzensulfonsyre, benzosyre, kamfersulfonsyre, sitronsyre, etansulfonsyre, fumarsyre, glukonsyre, glutaminsyre, hydrogenbromidsyre, saltsyre, isetionsyre, melkesyre, maleinsyre, eplesyre, mandelsyre, metansulfonsyre, mucinsyre, salpetersyre, embonsyre, pantotensyre, fosforsyre, ravsyre, svovelsyre, vinsyre, p-toluen-
 25 sulfonsyre og lignende. Spesielt foretrukket er sitronsyre, hydrobromsyre, saltsyre, maleinsyre, fosforsyre, svovelsyre og vinsyre.

- Anvendt heri refererer uttrykket "alkyl," alene eller i kombinasjon, til et rettkjedet eller forgrenet alkylradikal inneholdende fra 1 til 10, fortrinnsvis fra 1 til 6 og mer foretrukket fra 1 til 4, karbonatomer. Eksempler på slike radi-
 30

kaler omfatter, men er ikke begrenset til, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, iso-amyl, heksyl, decyl og lignende.

Uttrykket "alkenyl," alene eller i kombinasjon, refererer til et rettkjedet eller forgrenet alkenylradikal inneholdende fra 2 til 10, fortrinnsvis fra 2 til 6 og mer foretrukket fra 2 til 4, karbonatomer. Eksempler på slike radikaler omfatter, men er ikke begrenset til, etenyl, E- og Z-propenyl, isopropenyl, E- og Z-butenyl, E- og Z-isobutenyl, E- og Z-pentenyl, decenyl og lignende.

Uttrykket "alkynyl," alene eller i kombinasjon, refererer til et rettkjedet eller forgrenet alkynylradikal inneholdende fra 2 til 10, fortrinnsvis fra 2 til 6 og mer foretrukket fra 2 til 4, karbonatomer. Eksempler på slike radikaler omfatter, men er ikke begrenset til, etynyl (acetylenyl), propynyl, propargyl, butynyl, heksynyl, decynyl og lignende.

Uttrykket "hydrokarbonbindingsgruppe" refererer til en alkylengruppe som kan inneholde en eller flere dobbelt- eller trippelbindinger. For eksempel kan L være 3-metyloktylen (dvs. en rett kjede inneholdende 8 karbonatomer i kjeden) avbrutt av eller terminelt bundet til, en amidbinding (-NH-CO-).

Uttrykket "cykloalkyl," alene eller i kombinasjon, refererer til et cyklisk alkylradikal inneholdende fra 3 til 8, fortrinnsvis fra 3 til 6, karbonatomer. Eksempler på slike cykloalkylradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, syklopropyl, syklobutyl, syklopentyl, sykloheksyl og lignende.

Uttrykket "cykloalkenyl," alene eller i kombinasjon, refererer til en cyklisk karbocykus inneholdende fra 4 til 8,

fortrinnsvis 5 eller 6, karbonatomer og en eller flere dobbeltbindinger. Eksempler på slike cykloalkenylradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, cyklopentenyl, cykloheksenyl, cyklopentadienyl og lignende.

- 5 Uttrykket "aryl" refererer til en karbocyklisk aromatisk gruppe valgt fra gruppen bestående av fenyl, naftyl, indenyl, indanyl, azulenyl, fluorenyl og antraceny; eller en heterocyklisk aromatisk gruppe valgt fra gruppen bestående av fu-
 10 ryl, tienyl, pyridyl, pyrrolyl, oxazolyl, tiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 2-pyrazolinyl, pyrazolidinyl, isoksazolyl, isotiazolyl, 1,2,3-Oksadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,3,4-tiadiazolyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 1,3,5-triazinyl, 1,3,5-tritianyl, indoliziny, indolyl, isoindolyl, 3H-indolyl, indolinyl, benzo[b]furanyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl,
 15 benzo[b]tiofenyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benztiazolyl, purinyl, 4H-kinoliziny, kinolinyl, isokinolinyl, cinnolinyl, ftalazinyl, kinazolinyl, kinoksalinyl, 1,8-naftyridinyl, pteridinyl, karbazolyl, akridinyl, fenazinyl, fenotiazinyl og fenoksazinyl.
- 20 "Aryl"-grupper, som definert i denne søknad, kan uavhengig inneholde en til tre substituenten som er uavhengig valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, amino, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, karboksy, karboalkoksy, Ar'-substituert alkyl, Ar'-
 25 substituert alkenyl eller alkynyl, 1,2-dioksymetylen, 1,2-dioksyetylen, alkoksy, alkenoksy eller alkynoksy, Ar'-substituert alkoksy, Ar'-substituert alkenoksy eller alkynoksy, alkylamino, alkenylamino eller alkynylamino, Ar'-substituert alkylamino, Ar'-substituert alkenylamino eller alkynylamino,
 30 Ar'-substituert karbonyloksy, alkylkarbonyloksy, alifatisk eller aromatisk acyl, Ar'-substituert acyl, Ar'-substituert alkylkarbonyloksy, Ar'-substituert karbonylamino, Ar'-substituert amino, Ar'-substituert oksy, Ar'-substituert karbonyl,

alkylkarbonylamino, Ar'-substituert alkylkarbonylamino, alkoksy-karbonylamino, Ar'-substituert alkoksykarbonyl-amino, Ar'-oksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, mono- eller bis-(Ar'-sulfonyl)amino, Ar'-substituert alkyl-sulfonylamino, 5 morfolinokarbonylamino, tiomorfolinokarbonylamino, N-alkylguanidino, N-Ar'-guanidino, N-N-(Ar', alkyl)guanidino, N,N-(Ar',Ar')guanidino, N,N-dialkylguanidino, N,N,N-trialkylguanidino, N-alkylurea, N,N-dialkylurea, N-Ar'-urea, N,N-(Ar'-, alkyl)urea og N,N-(Ar')₂urea; hvori "Ar'" er en karbocyklisk eller heterocyklisk arylgruppe som definert ovenfor med en 10 til tre substituenten valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, amino, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, 1,2-dioksymetylen, 1,2-dioksyetylen, alkoksy, alkenoksy, alkynoksy, alkylamino, alkenylamino eller alkynylamino, alkylkarbonyloksy, alifatisk eller aromatisk acyl, alkylkarbonylamino, alkoksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, N-alkyl eller N,N-dialkylurea. 15

Uttrykket "alkoksy," alene eller i kombinasjon, refererer til et alkyleterrakadikal, hvori uttrykket "alkyl" er som definert 20 ovenfor. Eksempler på passende alkyleterrakadikaler omfatter, men er ikke begrenset til, metoksy, etoksy, n-propoksy, isopropoksy, n-butoksy, iso-butoksy, sec-butoksy, tert-butoksy og lignende.

Uttrykket "alkenoksy," alene eller i kombinasjon, refererer 25 til et radikal med formel alkenyl-O-, hvori uttrykket "alkenyl" er som definert ovenfor forutsatt at radikalet ikke er en enoleter. Eksempler på passende alkenoksyradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, allyloksy, E- og Z-3-metyl-2-propenoksy og lignende. Uttrykket "alkynyloksy", alene eller 30 i kombinasjon, refererer til et radikal med formel alkynyl-O-, hvori uttrykket "alkynyl" er som definert ovenfor forutsatt at radikalet ikke er en ynoleter. Eksempler på pas-

sende alkynoksyradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, propargyloksy, 2-butynyloksy og lignende.

Uttrykket "tioalkoksy" refererer til et tioeterradikal med formel alkyl-S-, hvori alkyl er som definert ovenfor.

- 5 Uttrykket "alkylamino," alene eller i kombinasjon, refererer til et mono- eller di-alkyl-substituert aminoradikal (dvs. et radikal med formel alkyl-NH- eller (alkyl)₂N-), hvori uttrykket "alkyl" er som definert ovenfor. Eksempler på passende alkylaminoradikaler omfatter, men er ikke begrenset til,
 10 metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, t-butylamino, N,N-dietylamino og lignende.

- Uttrykket "alkenylamino," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel alkenyl-NH- eller (alkenyl)₂N-, hvori uttrykket "alkenyl" er som definert ovenfor, forutsatt
 15 at radikalet ikke er et enamin. Et eksempel på slike alkenylaminoradikaler er allylaminoradikalet.

- Uttrykket "alkynylamino," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel alkynyl-NH- eller (alkynyl)₂N-, hvori uttrykket "alkynyl" er som definert ovenfor, forutsatt
 20 at radikalet ikke er et ynamin. Et eksempel på slike alkynylaminoradikaler er propargylaminoradikalet.

- Uttrykket "aryloksy," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel aryl-O-, hvori aryl er som definert ovenfor. Eksempler på aryloksyradikaler omfatter, men er ikke
 25 begrenset til, fenoksy, naftoksy, pyridyloksy og lignende.

Uttrykket "arylamino," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel aryl-NH-, hvori aryl er som definert ovenfor. Eksempler på arylaminoradikaler omfatter, men

er ikke begrenset til, fenylamino (anilido), naftylamino, 2-, 3- og 4-pyridylamino og lignende.

Uttrykket "biaryl," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel aryl-aryl-, hvori uttrykket "aryl" er
5 som definert ovenfor.

Uttrykket "tioaryl," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel aryl-S-, hvori uttrykket "aryl" er som definert ovenfor. Et eksempel på et tioarylradikal er tiofenylradikalet.

10 Uttrykket "aryl-kondensert cykloalkyl," alene eller i kombinasjon, refererer til et cykloalkylradikal som deles mellom tilstøtende atomer med et arylradikal, hvori uttrykkene "cykloalkyl" og "aryl" er som definert ovenfor. Et eksempel på et aryl-kondensert cykloalkylradikal er det benzo-kondenserte cyklobutylradikal.
15

Uttrykket "alifatisk acyl," alene eller i kombinasjon, refererer til radikaler med formel alkyl-CO-, alkenyl-CO- og alkynyl-CO-avledet fra en alkan-, alken- eller alkynkarboksylsyre, hvori uttrykkene "alkyl", "alkenyl" og "alkynyl" er som
20 definert ovenfor. Eksempler på slike alifatiske acylradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, acetyl, propionyl, butyryl, valeryl, 4-metylvaleryl, akryloyl, krotyl, propiolyl, metylpropiolyl og lignende.

Uttrykket "aromatisk acyl," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel aryl-CO-, hvori uttrykket
25 "aryl" er som definert ovenfor. Eksempler på passende aromatiske acylradikaler omfatter, men er ikke begrenset til, benzoyl, 4-halogenbenzoyl, 4-karboksybenzoyl, naftoyl, pyridylkarbonyl og lignende.

Uttrykkene "morfolinokarbonyl" og "tiomorfolinokarbonyl," alene eller i kombinasjon med andre uttrykk, refererer til et N-karbonylert morfolino- henholdsvis N-karbonylert tiomorfoli-noradikal,.

- 5 Uttrykket "alkylkarbonylamino," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel alkyl-CONH-, hvori uttrykket "alkyl" er som definert ovenfor.

- Uttrykket "alkoksykarbonylamino," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel alkyl-OC(=O)NH-, hvori uttrykket "alkyl" er som definert ovenfor.
- 10

Uttrykket "alkylsulfonylamino," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel alkyl-SO₂NH-, hvori uttrykket "alkyl" er som definert ovenfor.

- Uttrykket "arylsulfonylamino," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel aryl-SO₂NH-, hvori uttrykket "aryl" er som definert ovenfor.
- 15

Uttrykket "N-alkylurea," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel alkyl-NH-CO-NH-, hvori uttrykket "alkyl" er som definert ovenfor.

- 20 Uttrykket "N-arylurea," alene eller i kombinasjon, refererer til et radikal med formel aryl-NH-CO-NH-, hvori uttrykket "aryl" er som definert ovenfor.

Uttrykket "halogen" betyr fluor, klor, brom og jod.

- 25 Uttrykket "avgående gruppe" refererer generelt til grupper som lett kan erstattes av en nukleofil, så som et amin og en alkohol eller en tiolnukleofil. Slike avgående grupper er velkjent og omfatter karboksylater, N-hydroksysuksinimid, N-

hydroksybenzotriazol, halogen (halogenider), trifluormetan-sulfonater, tosylater, mesylater, alkoksy, tioalkoksy og lignende.

Uttrykkene "aktivert derivat av en passende beskyttet α -aminosyre" og "aktivert substituert fenyleddiksyrederivat" refererer til de tilsvarende acylhalogenider (f.eks. syrefluorid, syreklorid og syrebromid), tilsvarende aktiverte estere (f.eks. nitrofenylester, esteren av 1-hydroksybenzotriazol, HOBt eller esteren av hydroksysuksinimid, HOSu) og andre konvensjonelle derivater innenfor teknikkens stand.

Anvendt gjennom hele denne søknad refererer uttrykket "pasient" til pattedyr, inklusive mennesker, og uttrykket "celle" refererer til pattedyrceller, inklusive menneskeceller.

I lys av ovennevnte definisjoner kan andre kjemiske uttrykk anvendt gjennom hele denne søknad lett oppfattes av fagkyndige personer. Uttrykkene kan anvendes alene eller i enhver kombinasjon derav. De foretrukne og mer foretrukne kjedelengder av radikalene gjelder alle slike kombinasjoner.

Andre trekk eller fordeler ved foreliggende oppfinnelse vil fremgå av følgende detaljerte beskrivelse av flere utførelsesformer og også av de vedlagte krav.

DETALJERT BESKRIVELSE

Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse kan syntetiseres under anvendelse av enhver konvensjonell teknikk, av hvilke flere er eksemplifisert heri. Fortrinnsvis syntetiseres disse forbindelser kjemisk fra lett tilgjengelige utgangsmaterialer, så som α -aminosyrer og deres funksjonelle ekvivalenter. Modulære og konvergente metoder for syntese av disse forbindelser er også foretrukket. I en konvergent problemløsning bringes

for eksempel store deler av sluttproduktet sammen i de siste trinn av syntesen, og ikke ved inkrementell tilsetning av små biter til en voksende molekyulkjede.

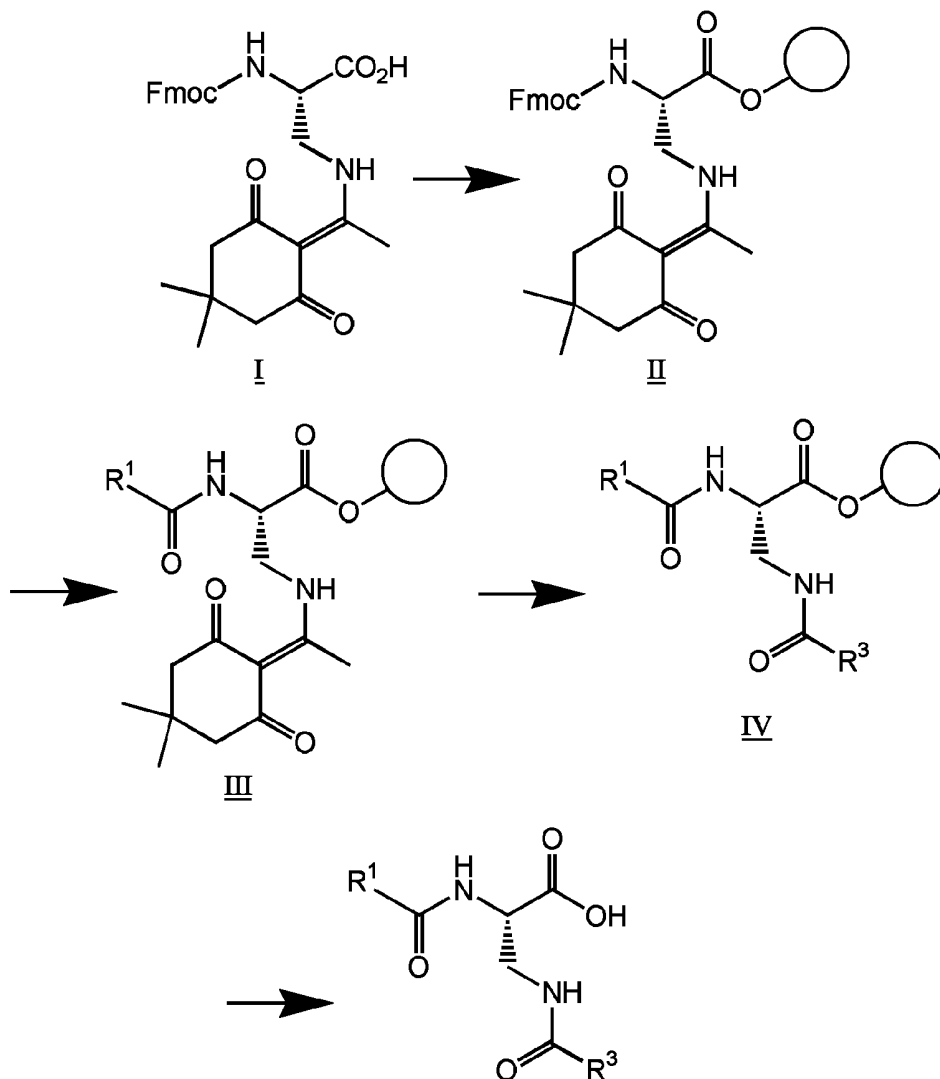
Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse kan syntetiseres under anvendelse av enhver konvensjonell teknikk, av hvilke flere er eksemplifisert heri. Fortrinnsvis syntetiseres disse forbindelser kjemisk fra lett tilgjengelige utgangsmaterialer, så som α -aminosyrer og deres funksjonelle ekvivalenter. Modulære og konvergente metoder for syntese av disse forbindelser er også foretrukket. I en konvergent problemløsning bringes for eksempel store deler av sluttproduktet sammen i de siste stadier av syntesen, og ikke ved inkremental tilsetning av små biter til en voksende molekyulkjede.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen, $R^3-L-L'-R^1$, kan i henhold til én utførelsesform være representert som $R^3-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1-R^1$. Denne forbindelse kan betraktes som et dipeptidderivat: med R^1 som en aminosyrerest eller et derivat derav; Y^1 som en amidbinding eller et derivat derav, mellom de to rester; X som et karboksylat eller et derivat derav; C som α -karbonatomet i den andre rest; og $R^3-Y^4-Y^3-$ som sidekjeden i den andre rest.

En celleadhesjonsinhibitor ifølge oppfinnelsen kan renses ved hjelp av konvensjonelle metoder, så som kromatografi eller krystallisering.

Angitt nedenfor er fem generelle fremgangsmåter for fremstilling av en forbindelse ifølge denne oppfinnelse.

Generell metode A - Fastfasisk fremstilling av diaminopropionatderivater:



- 5 Ortogonalt Fmoc/Dde-beskyttet Wang-resin (**II**): *S*-N- α -Fmoc-N- β -Dde-diaminopropionsyre, **I** (4,95 g, 10,1 mmol), ble bundet til Wang-resin (7,88 g, 0,64 mmol/g, 100-200 mesh) ved omsetning med 2,6-diklorbenzoylchlorid (1,45 ml, 10,1 mmol) og tørt pyridin (1,35 ml) i 40 ml tørt DMF. Blandingen ble rystet i 16 h ved romtemperatur. Resinet ble isolert ved filtrering

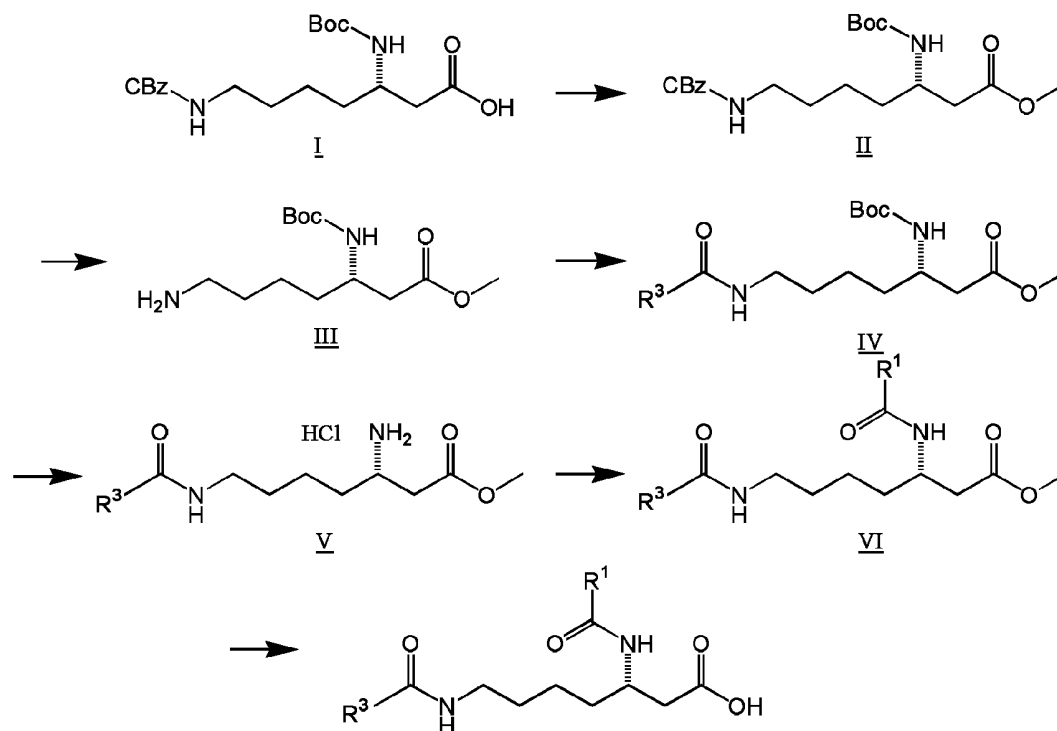
og ble vasket tre ganger hver med DMF og diklormetan. Resinet ble kapslet ved omsetning med diklorbenzoylchlorid og pyridin (2 ml each) i 2 h etterfulgt av vasking som ovenfor. Det resulterende resin inneholdt 0,64 mmol/g Fmoc bestemt ved piperidinbehandling og måling av A₂₉₀.

Avbeskyttelse og acylering av N- α : Diaminopropionatresinet, II, ble behandlet med 20% piperidin i DMF i 15 min hvorefter det ble filtrert og vasket med DMF og diklormetan. Det avbeskyttede resin ble umiddelbart acylert ved behandling med R¹CO₂H (2 ekv.), HATU (2 ekv.) og diisopropyletylamin (4 ekv.). Reaksjonsblandingen ble rystet i 2 h og filtrert, og acyleringen ble gjentatt. Fullførelsen av acyleringen ble bestemt ved en negativ Kaiser-test. Resinet ble filtrert og vasket med DMF og diklormetan. Hvis R¹CO₂H er en Fmoc-beskyttet aminosyre, gjentas avbeskyttelsen og acyleringen som beskrevet ovenfor.

Avbeskyttelse og acylering av N- β : Det acylerte diaminopropionatresin, III, ble behandlet med 2% hydrazin i DMF i 1 h, hvorefter det ble filtrert og vasket med DMF og diklormetan. Det avbeskyttede resin ble umiddelbart acylert ved behandling med R³CO₂H (2 ekv.), HATU (2 ekv.) og diisopropyletylamin (4 ekv.). Reaksjonsblandingen ble rystet i 2 h og filtrert, og acyleringen ble gjentatt. Resinet ble filtrert og vasket med DMF og diklormetan.

Spalting av sluttproduktet fra resinet: Diacyldiaminopropionatresinet, IV, ble behandlet med 95% TFA/5% vann i 1 h. Løsningsmiddelet ble fjernet ved filtrering, og resinet ble vasket med to små porsjoner av TFA. De kombinerte TFA-løsninger ble konsentrert under vakuum, og det resulterende residuum ble rensert ved revers-fase-hplc hvilket gav rene diacyldiaminopropionatderivater.

Generell metode B - Fremstilling av beta-lysinderivater:



- Omega-N-Cbz-beta-N-BOC-beta-homolysin-metylester (**II**): Omega-
- 5 N-Cbz-beta-N-BOC-beta-homolysin, **I**, ble oppløst i N,N-dime-
tylformamid. Til denne løsning ble tilsatt natriumbikarbonat
(10 ekvivalenter) og deretter jodmetan (6 ekvivalenter) med
omrøring. Etter omrøring over natten ved romtemperatur ble
reaksjonsblandingen fordelt mellom vann og etylacetat. Det
10 organiske lag ble vasket med mettet natriumkloridløsning,
deretter tørket over natriumsulfat. Filtrering og inndampning
av løsningsmiddelet ble etterfulgt av silikagelkromatografi
(heksan/etylacetat) hvilket gav esteren **II**.

- Beta-N-BOC-beta-homolysin-metylester (**III**): N-Cbz karbamat **II**
- 15 ble oppløst i metanol. Til dette ble tilsatt 10% palladium på
karbon. Blandingen ble spylt med nitrogen, deretter ble hy-

drogen ($344,7 \cdot 10^3$ Pa) tilsatt. Etter omrøring over natten ble katalysatoren fjernet under anvendelse av et Whatman PTFE-filter, og løsningen ble konsentrert hvilket gav råaminet III.

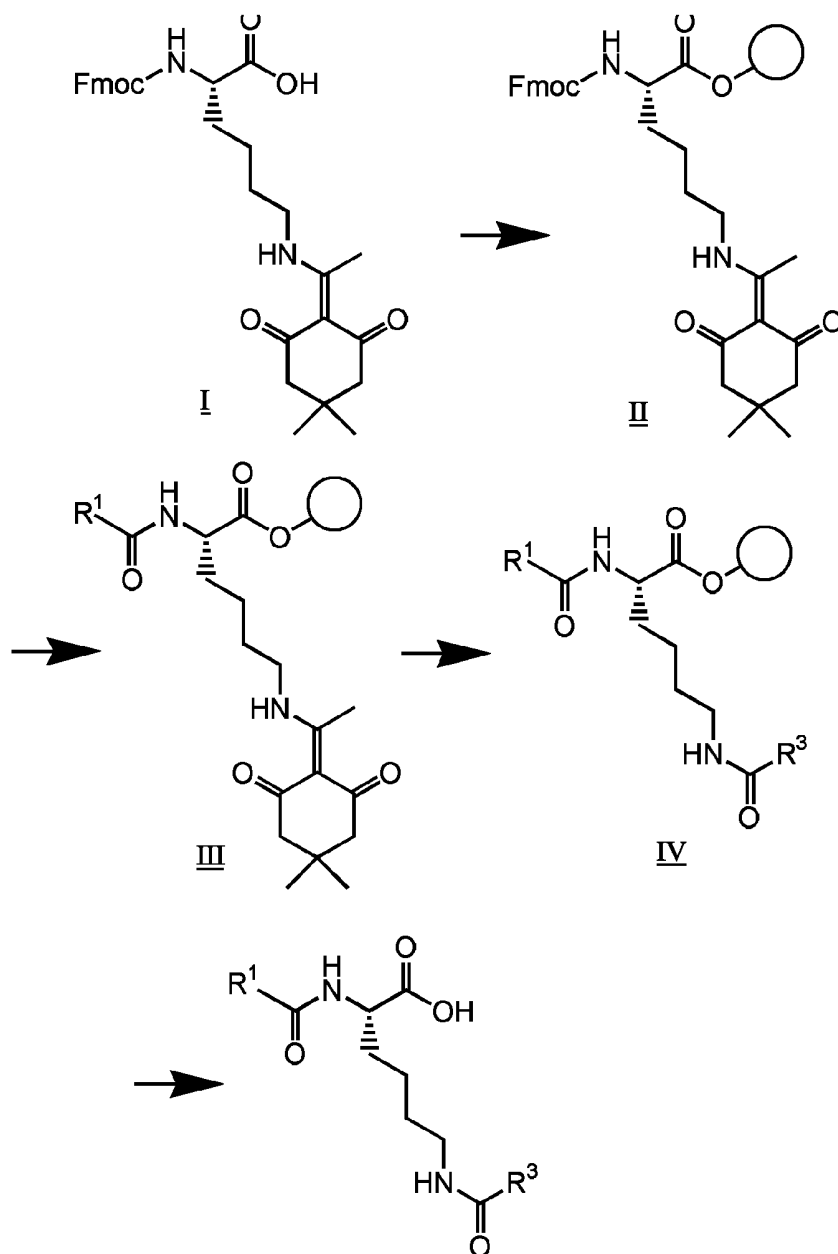
5 N-Omega-acylering: Amin III (111 mg), 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium-heksafluorofosfat (HBTU, 1,1 ekvivalenter) og R^1CO_2H (1,1 ekvivalenter) ble oppløst i N,N-dimetylformamid. Til denne løsning ble tilsatt N,N-diisopropyletylamin (2,5 ekvivalenter). Etter omrøring over natten ble
 10 reaksjonen undertrykket med 5% vandig sitronsyreløsning, deretter ble blandingen ekstrahert med etylacetat. De sammen-
 slåtte organiske oppløsninger ble vasket med mettet natriumkloridløsning, deretter tørket over natriumsulfat. Filtrering og fjerning av løsningsmiddelet ved rotasjonsinndampning gav
 15 råamidet IV, som ble anvendt uten videre rensing.

N-beta-avbeskyttelse og acylering: Ubehandlet N-BOC-karbamat IV ble behandlet med mettet hydrogenklorid i etylacetat, fremstilt ved å boble hydrogenkloridgass gjennom en kald (null grader) etylacetatløsning i 30 minutter. Reaksjonsblan-
 20 dingen ble omrørt i en time, deretter konsentrert til tørrhet hvilket gav råaminet V, som ble anvendt uten videre rensing. Råaminet V ble oppløst i N,N-dimetylformamid sammen med R^3CO_2H (1 ekvivalent) og HBTU (1,1 ekvivalent). Under omrøring ble
 25 tilsatt N,N-diisopropyletylamin (7,5 ekvivalenter). Etter om-
 røring over natten, ble reaksjonen fordelt mellom 5% vandig sitronsyre og etylacetat. Det organiske lag ble vasket med mettet natriumkloridløsning, deretter tørket over natriumsulfat. Filtrering av tørkemiddelet og inndampning av løsnings-
 30 middelet gav råamidet VI, som ble anvendt uten videre ren-
 sing.

Avsluttende avbeskyttelse: Metylesteren VI ble oppløst i 1:1 tetrahydrofuran og metanol. Under omrøring ble tilsatt vandig

litiumhydroksid (2 N). Etter omrøring i en time ble reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet. Residuet ble fordelt mellom 1 N vandig hydrogenklorid og etylacetat, og det organiske lag ble vasket med mettet natriumklorid. Tørring over
5 natriumsulfat, filtrering og inndampning gav den urensede syre. Rensing ved preparativ reversfasisk høy-ytellesvæskerkromatografi gav den rene syre.

Generell metode C - Fastfasisk fremstilling av lysinderiva-
ter:



Fmoc/Dde-lysine-resin (**II**): N- α -Fmoc-N- β -Dde-Lysin, **I**

5 (5,0 g, 9,39 mmol), ble bundet til Wang-resin (7,34 g, 0,64

mmol/g, 100-200 mesh) ved omsetning med 2,6-diklorbenzoylchlorid (1,33 ml, 10,1 mmol) og tørt pyridin (1,27 ml) i 50 ml tørt DMF. Blandingen ble rystet i 16 timer ved romstemperatur. Resinet ble isolert ved filtrering og ble vasket tre
 5 ganger hver med DMF og diklormetan. Resinet ble kapslet ved omsetning med diklorbenzoylchlorid og pyridin (2 ml hver) i 2 timer etterfulgt av vasking som ovenfor. Det resulterende resin inneholdt 0,56 mmol/g Fmoc bestemt ved piperidinbehandling og måling av A_{290} .

10 Avbeskyttelse og acylering av N- α : Diaminopropionatresinet, II, ble behandlet med 20% piperidin i DMF i 15 min hvorefter det ble filtrert og vasket med DMF og diklormetan. Det avbeskyttede resin ble umiddelbart acylert ved behandling med R^1CO_2H (2 ekv.), HATU (2 ekv.) og diisopropyletylamin (4
 15 ekv.). Reaksjonsblandingen ble rystet i 2 timer og filtrert, og acyleringen ble gjentatt. Fullførelsen av acyleringen ble bestemt ved en negativ Kaiser-test. Resinet ble filtrert og vasket med DMF og diklormetan. Hvis R^1CO_2H er en Fmoc-beskyttet aminosyre, gjentas avbeskyttelsen og acyleringen som
 20 beskrevet ovenfor.

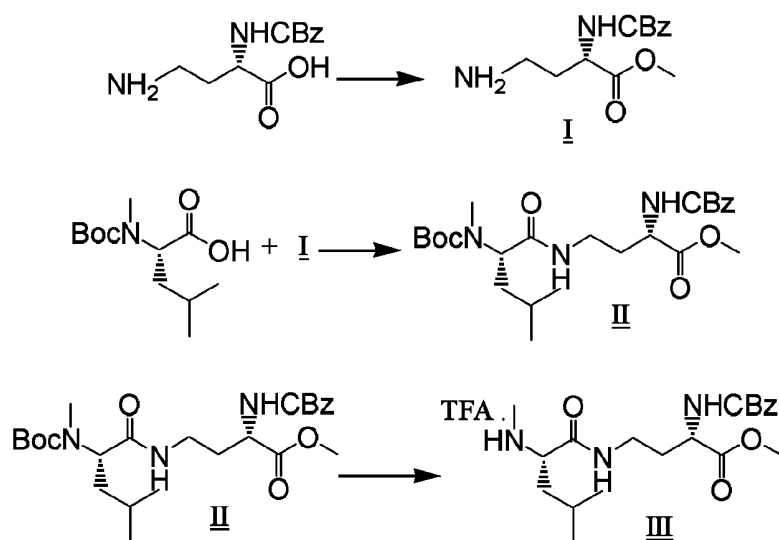
Avbeskyttelse og acylering av N- ϵ : Det acylerte lysinresin, III, ble behandlet med 2% hydrazin i DMF i 1 time, hvorefter det ble filtrert og vasket med DMF og diklormetan. Det avbeskyttede resin ble umiddelbart acylert ved behandling med
 25 R^3CO_2H (2 ekv.), HATU (2 ekv.) og diisopropyletylamin (4 ekv.). Reaksjonsblandingen ble rystet i 2 timer og filtrert, og acyleringen ble gjentatt. Resinet ble filtrert og vasket med DMF og diklormetan.

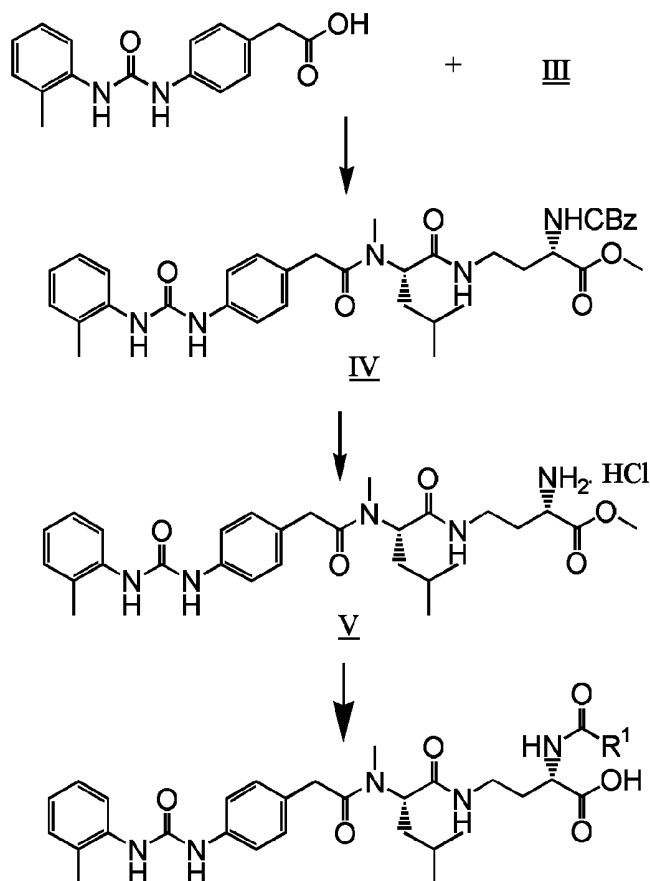
Spalting av sluttproduktet fra resinet: Diacyl-lysinresinet, 30 IV, ble behandlet med 95% TFA/5% vann i 1 time. Løsningsmiddelet ble fjernet ved filtrering, og resinet ble vasket med to små porsjoner av TFA. De kombinerte TFA-

løsninger ble konsentrert under vakuum, og det resulterende residuum ble renset ved reversfasisk HPLC hvilket gav rene diacyllysinderivater.

Generell metode D: Fremstilling av oMePUPA-N-MeLeu- α,γ -diaminomsørsyrederivater:

5





N-α-CBZ-L-2,4-diaminosmørsyre-metylester-hydroklorid (I): I en 500 ml RB kolbe ble suspendert 8,4 g (33,3 mmol) N-α-CBZ-L-2,4-diaminosmørsyre i 200 ml metanol med omrøring. Dette ble avkjølt til 0°C (isbad), og deretter ble 14,6 ml (200 mmol) SOCl₂ tilsatt dråpevis i 15 minutter hvilket gav en farveløs løsning. Løsningen fikk anta RT og ble omrørt over natten. Løsningen ble konsentrert, oppløst på nytt i MeOH og konsentrert 2x, deretter oppløst i CH₂Cl₂, konsentrert og plassert under høyvakuum i 16 timer hvilket gav forbindelse I som et svakt gult skum, utgjørende 10,33g (34,2 mmol, 103%). M/z = 267,1 (M+H⁺).

BOC-N-metyl-LeucinyI-(N- α -CBZ)-GABA-metylester (II): I en 500ml RB-kolbe ble oppløst 10,33 g (33,3 mmol) av I (MW = 302) i 100 ml tørt dimetylformamid (DMF) med omrøring hvilket gav en farveløs løsning. Til dette ble tilsatt 17,4 ml (100
 5 mmol) diisopropyletylamin (DIEA), deretter 7,96 g (32,5 mmol) av Boc-N-Me-Leucin og tilslutt 14,83 g (39,0 mmol) O-(7-aza-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroniumheksafluorofosfat (HATU) hvilket gav en gul løsning. Dette ble omrørt over natten, hvorefter HPLC ikke viste noe utgangsmateriale. Løsning-
 10 en ble fortynnet med etylacetat (EtOAc, 500ml) og vasket med 1N HCl (2x), 1N NaOH (2x) og saltoppløsning (1x). Den organiske fase ble tørket over vannfritt MgSO₄, filtrert og konsentrert til en rød olje. Kromatografi med 2:1 heksaner/EtOAc på silika gav 12,56 g (25,5 mmol, 78%) av II (R_f = 0,46 med
 15 1:1 Hex/EtOAc på silika) som en gul sirup (HPLC, >99%). M/z = 494,3 ($M+H^+$).

H-N-metyl-LeucinyI-(N- α -CBZ)-GABA-metylestertrifluoracetatsalt (III): I en 50 ml RB kolbe ble oppløst 0,50 g (1,01 mmol) av II (MW=493) i 10 ml CH₂Cl₂ med omrøring hvilket gav
 20 en farveløs løsning. Til dette ble tilsatt 2 ml (26 mmol, i stort overskudd) trifluorediksyre, og den resulterende løsning ble omrørt i fire timer, hvorefter HPLC ikke viste noe utgangsmateriale. Løsningen ble konsentrert, oppløst på nytt i CH₂Cl₂ og konsentrert (2x), deretter plassert under høyvaku-
 25 kuum over natten hvilket gav 0,52 g (~ kvantitativt) av III som en meget lys gul olje. M/z = 394,4 ($M+H^+$). Materialet var oppnådd.

oMePUPA-N-metyl-LeucinyI-(N- α -CBZ)-GABA-metylester (IV): I en 10 ml ampulle ble oppløst 0,52 g (1,01 mmol) av III (MW=507)
 30 i 5 ml DMF med omrøring hvilket gav en lysegul løsning. Til dette ble tilsatt 525 μ l (3,0 mmol) DIEA, deretter 284 mg (1,0 mmol) oMePUPA som fri syre (Ricerca; MW=284) og tilslutt 0,42 g (1,1 mmol) HATU hvilket gav en gul løsning. Dette ble

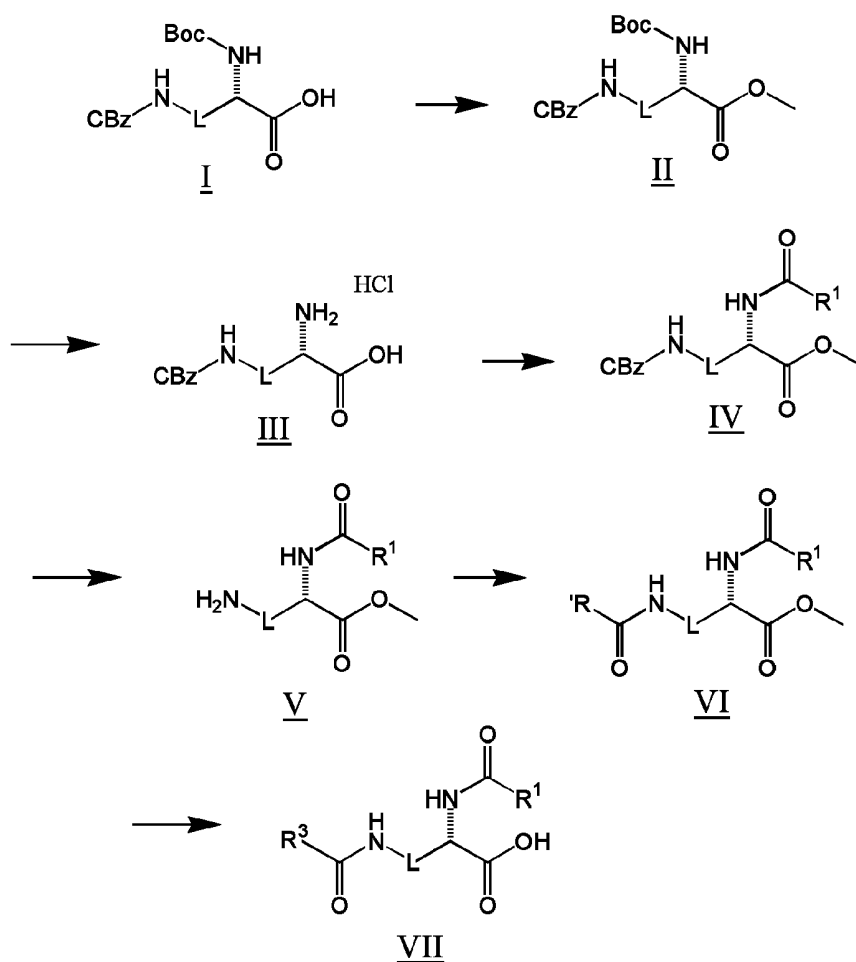
omrørt over natten, hvorefter HPLC ikke viste noe gjenværende utgangsmateriale. Løsningen ble fortynnet med EtOAc (75 ml) og vasket med 1N HCl (3x), 1N NaOH (3x) og saltoppløsning (1x). Den organiske fase ble tørket med MgSO₄ og filtrert, og
 5 filtratet ble konsentrert til en gul olje/fast blanding. Kromatografi med 1:2 acetonitril/CH₂Cl₂ på silika gav 0,49 g (0,74 mmol, 74%) av VI (R_f = 0,56 med 1:1 acetonitril/CH₂Cl₂ på silika) som et klart hvitt, skumaktig fast stoff (HPLC, >99%). M/z = 660,1 (M+H⁺).

10 oMePUPA-N-metyl-Leuciny-(N-α-H)-GABA-metylester-hydroklorid (V): I et 85 ml høytrykkskar ble oppløst 400 mg (0,61 mmol) av IV (MW=659) i 10 ml MeOH med omrøring hvilket gav en farveløs løsning. Karet ble spylt med nitrogen, og ~50mg (katalytisk mengde) 10% palladium på karbon ble tilsatt. Sidene av
 15 karet ble vasket med ytterligere MeOH, og karet ble dekket med et hydrogeneringshode. Karet ble tilført 413,6 · 10³ Pa H₂, og blandingen ble omrørt over natten, hvorefter karet ble utluftet mot den omgivende atmosfære. Blandingens ble filtrert gjennom celitt 545, filterputen ble vasket med ytterligere
 20 (10 ml) MeOH, og filtratet ble konsentrert. Residuet ble oppløst i minimalt med (2 ml) MeOH og dryppet inn i iskald 1,0M HCl i dietyleter hvilket gav en hvit utfelling. Det faste stoff ble trituret i HCl/eter i 20 minutter, deretter filtrert, det faste stoff ble vasket med eter og lufttørket i en
 25 time. Det hvite fast stoff ble deretter knust til et pulver med en spatel, vasket med ytterligere eter og lufttørket over natten hvilket gav 336 mg (0,60 mmol, 98%) av V som et hvitt pulver (HPLC, >99%). ESMS m/z = 526,6 (M+H⁺).

Acylering og avsluttende hydrolyse: Ubehandlet amin V ble
 30 oppløst i N,N-dimetylformamid sammen med R³CO₂H (1 ekvivalent) og HBTU (1,1 ekvivalent). Under omrøring ble tilsatt N,N-diisopropyletylamin (4 ekvivalenter). Etter omrøring over natten ble reaksjonsblandingen fordelt mellom 5% vandig

sitronsyre og etylacetat. Det organiske lag ble vasket med mettet natriumkloridløsning, deretter tørket over natriumsulfat. Filtrering av tørkemiddelet og inndampning av løsningsmiddelet gav ubehandlet amid, som kunne renses ved hjelp
5 av reversfase-hplc. Metylester ble oppløst i 1:1 tetrahydrofuran og metanol. Under omrøring ble tilsatt vandig litiumhydroksid (2 N). Etter omrøring i en time ble reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet. Residuet ble fordelt mellom 1 N vandig hydrogenklorid og etylacetat, og det
10 organiske lag ble vasket med mettet natriumklorid. Tørking over natriumsulfat, filtrering og inndampning gav den urensede syre. Rensing ved preparativ reversfasisk høy-ytelsesvæskerkromatografi gav det rene produkt.

Generell metode E - Væskefasisk syntese fra diaminosyrer:



Det ortogonalt N- α -Boc / Cbz-beskyttede diamin, I, ble omdannet til metylester II ved omsetning med metyljodid (5 ekv.) og kaliumkarbonat (5 ekv.) i aceton ved romtemperatur i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. De sammenslåtte organiske oppløsninger ble vasket med vann, mettet natriumbikarbonat og saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Produktet ble eluert gjennom silika i etylacetat og heksaner.

N-alfa-avbeskyttelse og acylering: Det helt beskyttede diamin, II, ble oppløst i 3N HCl i EtOAc og ble omrørt 1 time ved romtemperatur. Løsningen ble konsentrert under redusert trykk. Det resulterende faste stoff ble suspendert i dietyleter, isolert ved filtrering, vasket med eter og tørket under vakuum. Hydrokloridet, III, som var således isolert, ble behandlet med HATU (1,25 ekv.), diisopropyletylamin (4 ekv.) og R¹CO₂H (1,25 ekv.) i tørt DMF og ble omrørt under nitrogen i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 5% sitronsyre og ble ekstrahert med EtOAc. De sammenslåtte organiske oppløsninger ble vasket med vann, mettet natriumbikarbonat og saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Løsningen ble konsentrert under redusert trykk, og residuet ble renset ved eluering gjennom silika i EtOAc og heksan, hvilket gav det rene produkt, IV.

Distal nitrogen-avbeskyttelse og acylering: Det CBz-beskyttede mellomprodukt, IV, ble oppløst i metanol og ble avgasset. 10% Pd på aktivert karbon ble tilsatt, og blandingen ble omrørt under $413,6 \cdot 10^3$ Pa hydrogen i 3 til 16 timer. Reaksjonsblandingen ble filtrert og konsentrert. Det resulterende frie amin ble umiddelbart acylert ved å omsette med HATU (1,25 ekv.), diisopropyletylamin (4 ekv.) og R³CO₂H (1,25 ekv.) i tørt DMF, med omrøring under nitrogen i 16 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 5% sitronsyre og ble ekstrahert med EtOAc. De sammenslåtte organiske oppløsninger ble vasket med vann, mettet natriumbikarbonat og saltoppløsning, tørket over natriumsulfat og filtrert. Produktet, VI, ble renset ved eluering gjennom silika i etylacetat og heksan.

Hydrolyse til sluttproduktet: Metylesterer VI ble oppløst i 1:1 tetrahydrofuran og metanol. Under omrøring ble tilsatt vandig litiumhydroksid (2 N). Etter omrøring i en time ble reaksjonsblandingen konsentrert til tørrhet. Residuet ble

fordelt mellom 1 N vandig hydrogenklorid og etylacetat, og det organiske lag ble vasket med mettet natriumklorid. Tørking over natriumsulfat, filtrering og inndampning gav den ubehandlede syre. Rensing ved preparativ reversfasisk høy-

5 ytelsesvæskekromatografi gav den rene syre VII.

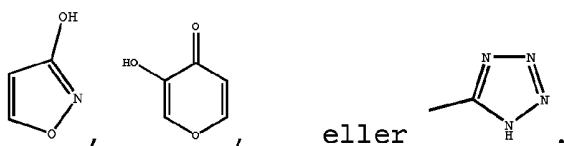
Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse kan også modifiseres ved å tilføye passende funksjonaliteter for å forsterke selektive biologiske egenskaper. Slike modifikasjoner er kjent i faget og omfatter modifikasjoner som øker den bio-

10 logiske gjennomtrengning inn i et gitt biologisk system (f.eks. blodet, lymfesystemet, det sentrale nervesystem), øker den orale tilgjengelighet, øker oppløseligheten for å tillate administrasjon ved injeksjon, endrer metabolismen og endrer ekskresjonshastigheten. Eksempler på disse modifika-

15 sjoner omfatter, men er ikke begrenset til, esterifisering med polyetylenglykoler, derivatisering med pivolater eller fettsyresubstituenten, omdannelse til karbamater, hydrok-

sylering av aromatiske ringer og heteroatom-substitusjon i aromatiske ringer.

20 Også innbefattet er ikke-klassiske isoterer så som CO_2H , SO_2NHR , SO_3H , $\text{PO}(\text{OH})\text{NH}_2$, $\text{PO}(\text{OH})\text{OEt}$, CONHCN ,



Når de engang er syntetisert, kan aktivitetene og VLA-4-spesifisitetene for forbindelsene i henhold til denne oppfin-

25 nelse bestemmes under anvendelse av analyser *in vitro* og *in vivo*.

For eksempel kan den celleadhesjonsinhiberende aktivitet hos disse forbindelser måles ved å bestemme konsentrasjonen av

inhibitor som er nødvendig for å blokkere bindingen av VLA-4-uttrykkende celler til fibronektin- eller CS1-belagte plater. I denne undersøkelse belegges mikrotiterbrønner med enten fibronektin (inneholdende CS-1-Sekvensen) eller CS-1. Hvis CS-1
5 anvendes, må den være konjugert til et bærerprotein, så som bovin serumalbumin, for å bindes til brønnene. Straks brønnene er belagt, tilsettes deretter varierende konsentrasjoner av testforbindelsen sammen med passende merket, VLA-4-uttrykkende celler. Alternativt kan testforbindelsen tilsettes
10 først og bli inkubert med de belagte brønner før tilsetningen av cellene. Cellene får inkuberes i brønnene i minst 30 minutter. Etter inkubasjonen tømmes brønnene og vaskes. Bindingsinhibisjon måles ved å kvantifisere fluorescensen eller radioaktiviteten bundet til platen for hver av de forskjellige konsentrasjoner av testforbindelse, samt for kontroller
15 som ikke inneholder testforbindelse.

VLA-4-uttrykkende celler som kan anvendes i denne undersøkelse, omfatter Ramos-Celler, Jurkat-celler, A375 melanom-celler, samt humane perifere blodlymfocytter (PBL'er). Cellene som anvendes i denne undersøkelse, kan være merket med
20 fluorescens eller radioaktivitet.

En direkte bindingsundersøkelse kan også anvendes for å kvantifisere den hemmende aktivitet av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse. I denne undersøkelse konjugeres et VCAM-IgG-fusjonsprotein inneholdende de første to immunoglobulin-domener av VCAM (D1D2) bundet ovenfor hengselområdet i et IgG1-molekyl ("VCAM 2D-IgG"), til et markørenzym, så som alkalisk fosfatase ("AP"). Syntesen av denne VCAM-IgG-fusjon er beskrevet i PCT-publikasjon WO 90/13300. Konjugasjonen av denne fusjon
25 til et markørenzym oppnås ved fornetningsmetoder som er velkjent i faget.

VCAM-IgG-enzymkonjugatet anbringes deretter i brønnene i en multi-brønnet filterplate, så som den som fins i the Millipore Multiscreen Assay System (Millipore Corp., Bedford, MA). Varierende konsentrasjoner av den hemmende testforbindelse
5 tilsettes deretter til brønnene etterfulgt av tilsetning av VLA-4-uttrykkende celler. Cellene, forbindelsen og VCAM-IgG-enzymkonjugatet blandes sammen og inkuberes ved romstemperatur.

Etter inkubasjonen vakuumbørkes brønnene, og etterlater cellene og ethvert bundet VCAM. Kvantifiseringer av bundet VCAM
10 bestemmes ved å tilsette et passende kolorimetrisk substrat for enzymet konjugert til VCAM-IgG og bestemme mengden av reaksjonsprodukt. Redusert reaksjonsprodukt indikerer øket hemmende bindingsaktivitet.

15 For å fastsette den VLA-4-inhibitoriske spesifisitet av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse utføres analyser for andre hovedgrupper av integriner, dvs. $\beta 2$ og $\beta 3$, samt andre $\beta 1$ -integriner, så som VLA-5, VLA-6 og $\alpha 4\beta 7$. Disse analyser kan ligne analysene for adhesjoninhibisjon og direkte binding
20 beskrevet ovenfor, i det man erstatter den passende integrin-uttrykkende celle og tilsvarende ligand. For eksempel uttrykker polymorfonukleære celler (PMNer) $\beta 2$ -integriner på sin overflate og bindes til ICAM. $\beta 3$ -integriner er involvert i blodplateaggregasjon, og inhibisjonen kan måles i en standardisert blodplateaggregasjonsundersøkelse. VLA-5 bindes spesifikt til Arg-Gly-Asp-sekvenser, mens VLA-6 bindes til laminin. $\alpha 4\beta 7$ er en nylig oppdaget homolog av VLA-4, som også binder fibronektin og VCAM. Spesifisitet med hensyn til $\alpha 4\beta 7$
25 bestemmes i en bindingsundersøkelse som utnytter ovennevnte VCAM-IgG-enzymmarkørkonjugat og en cellelinje som uttrykker $\alpha 4\beta 7$, but ikke VLA-4, så som RPMI-8866-celler.
30

- Når VLA-4-spesifikke inhibitorer først er identifisert, kan de karakteriseres videre i undersøkelser *in vivo*. En slik undersøkelse tester inhibisjonen av kontakthypersensitivitet i et dyr, så som beskrevet av P.L. Chisholm et al., "Monoclonal Antibodies to the Integrin α -4 Subunit Inhibit the Murine Contact Hypersensitivity Response", Eur. J. Immunol., 23, s. 682-688 (1993) og i "Current Protocols in Immunology", J. E. Coligan, et al., Eds., John Wiley & Sons, New York, 1, s. 4,2,1-4,2,5 (1991). I denne undersøkelse sensitiviseres dyrets hud ved å utsette den for et irriterende middel, så som dinitrofluorbenzen, etterfulgt av lett fysisk irritasjon, så som å rispe huden lett med en skarp kant. Etter en restitussjonsperiode sensitiviseres dyrene på nytt ifølge den samme prosedyre. Flere dager etter sensitivering utsettes dyrets ene øre for det kjemiske irritasjonsmiddel, mens det andre øre behandles med en ikke-irriterende kontrolløsning. Kort etter behandlingen av ørene gis dyrene forskjellige doser av VLA-4-inhibitoren ved subkutan injeksjon. Inhibisjon *in vivo* av celleadhesjons-assosiert inflammasjon fastslås ved å måle ørehevelsen hos dyret i det behandlede, kontra det ubehandlede øre. Hevelsen måles under anvendelse av krumpassere eller andre passende instrumenter til å måle øretykkelsen. På denne måte kan man identifisere de inhibitorer ifølge denne oppfinnelse som er best egnet for inhibering av inflammasjon.
- En annen undersøkelse *in vivo* som kan anvendes til å teste inhibitorene ifølge denne oppfinnelse er undersøkelsen av astma i får. Denne undersøkelse utføres hovedsakelig som beskrevet i W. M. Abraham et al., " α -Integrins Mediate Antigen-induced Late Bronchial Responses and Prolonged Airway Hyperresponsiveness in Sheep", J. Clin. Invest., 93, s. 776-87 (1994). Denne undersøkelse måler inhibisjonen av *Ascaris* antigen-inducert senfaseresponser i luftveiene og hyperreaksjonsfølsomhet i luftveiene i astmatiske får.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes i form av farmasøytisk akseptable salter avledet fra uorganiske eller organiske syrer og baser. Innbefattet blant slike syresalter er følgende: acetat, adipat, alginat, aspartat, benzoat, benzensulfonat, bisulfat, butyrat, citrat, kamferat, 5 kamfersulfonat, cyklopentanpropionat, diglukonat, dodecylsulfat, etansulfonat, fumarat, glukohheptanoat, glycerofosfat, hemisulfat, heptanoat, heksanoat, hydroklorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroksyetansulfonat, laktat, maleat, metansulfonat, 2-naftalensulfonat, nikotinat, oksalat, pamoat, pekti- 10 nat, persulfat, 3-fenyl-propionat, pikrat, pivalat, propionat, suksinat, tartrat, tiocyanat, tosylat og undekanoat. Basesaltene omfatter ammoniumsalter, alkalimetallsalter, så som natrium- og kaliumsalter, jordalkalimetallsalter, så som 15 kalsium- og magnesiumsalter, salter med organiske baser, så som dicykloheksylaminsalter, N-metyl-D-glukamin og salter med aminosyrer så som arginin, lysin og så videre. Dessuten kan de basiske nitrogen-holdige grupper kvaterniseres med slike midler som lavere alkylhalogenider, så som metyl-, etyl-, 20 propyl- og butylklorid, bromider og jodider; dialkylsulfater, så som dimetyl-, dietyl-, dibutyl- og diamylsulfater, langkjedede halogenider så som decyl-, lauryl-, myristyl- og stearylklorider, bromider og jodider, aralkylhalogenider, så som benzyl- og fenetylbromider og andre. Vann- eller oljeløselige eller dispergerbare produkter oppnås derved. 25

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan formuleres til farmasøytiske sammensetninger som kan administreres oralt, parenteralt, ved inhalasjonsspray, topisk, rektalt, nasalt, bukkalt, vaginalt eller via et implantert reservoar. 30 Uttrykket "parenteral" som er anvendt heri, omfatter subkutan, intravenøs, intramuskulær, intra-artikulær, intra-synovial, intrasternal, intratekal, intrahepatisk, intralesjonal og interkraniell injeksjons- eller infusjonsteknikk.

De farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelse omfatter enhver forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse eller farmasøytisk akseptable derivater derav, sammen med enhver farmasøytisk akseptable bærer. Uttrykket "bærer" som er
5 anvendt heri, omfatter akseptable adjuvanter og vehikler. Farmasøytisk akseptable bærere som kan anvendes i de farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, ionebyttere, alumina, aluminiumstearat, lecitin, serumproteiner, så som humant serumalbumin,
10 buffersubstanser så som fosfater, glysin, sorbinsyre, kalium-sorbat, partielle glyseridblandinger av mettede vegetabiliske fettsyrer, vann, salter eller elektrolytter, så som protaminsulfat, dinatriumhydrogenfosfat, kaliumhydrogenfosfat, natriumklorid, sinksalter, kolloid silika, magnesiumtrisilikat,
15 polyvinylpyrrolidon, celleulose-baserte substanser, polyetylenglykol, natriumkarboksymetylcellulose, polyakrylater, vokser, polyetylen-polyoksypropylen-blokk-polymerer, polyetylen-glykol og ullfett.

I henhold til denne oppfinnelse kan de farmasøytiske sammensetninger være i form av et sterilt injiserbart preparat, for
20 eksempel en steril injiserbar vandig eller oljeaktig suspensjon. Denne suspensjon kan formuleres i henhold til teknikker som er kjent i faget under anvendelse av passende dispersjons- eller fuktemidler og suspensjonsmidler. Det sterile
25 injiserbare preparat kan også være en steril injiserbar oppløsning eller suspensjon i en ikke-toksisk parenteralt akseptabel diluent eller løsningsmiddel, for eksempel som en løsning i 1,3-butandiol. Blant de akseptable vehikler og løsningsmidler som kan anvendes, er vann, Ringers oppløsning og
30 isotonisk natriumkloridløsning. I tillegg anvendes sterile, ikke-flyktige oljer konvensjonelt som løsningsmiddel eller suspensjonsmedium. For dette formål kan enhver harmløs flyktig olje anvendes, inklusive syntetiske mono- eller di-glyserider. Fettsyrer, så som oljesyre og dens glyseridderivater

er nyttige i fremstillingen av injiserbare midler, så som naturlige farmasøytisk akseptable oljer, så som olivenolje eller ricinusolje, spesielt i polyoksyetylert versjon. Disse oljeoppløsninger eller suspensjoner kan også inneholde en
5 langkjedet alkoholdiluent eller dispergens, så som Ph. Helv eller en lignende alkohol.

De farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelse kan administreres oralt i enhver oralt akseptabel doseringsform inklusive, men ikke begrenset til, kapsler, tabletter, van-
10 dige suspensjoner eller oppløsninger.

Vedrørende tabletter for oral anvendelse, omfatter bærere som vanligvis anvendes, laktose og maisstivelse. Smøremidler, så som magnesiumstearat, tilsettes også vanligvis. For oral administrasjon i kapselform omfatter nyttige diluenter laktose
15 og tørket maisstivelse. Når vandige suspensjoner er påkrevet for oral anvendelse, kombineres den aktive komponent med emulgerende og suspenderende midler. Hvis ønskelig, kan visse søtningsstoffer, aromastoffer eller farvestoffer også tilsettes.

20 Alternativt kan de farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelse administreres i form av suppositorier for rektal administrasjon. Disse kan fremstilles ved å blande middelet med en passende ikke-irriterende eksipiens som er fast ved romtemperatur, men flytende ved den rektale temperatur og
25 derfor vil smelte i rektum og frigi medikamentet. Slike materialer omfatter kakaosmør, bivoks og polyetylenglykoler.

De farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelse kan også administreres topisk, spesielt når målet for behandlingen omfatter områder eller organer som er lett tilgjengelige
30 ved topisk applikasjon, inklusive sykdommer i øynene, huden eller det lavere tarmsystem. Passende topiske formuleringer

er lette å fremstille for hvert av disse områder eller organer.

Topisk applikasjon for det lavere tarmsystem kan utføres i en rektal suppositorieformulering (se ovenfor) eller i en passende klystérformulering. Topiske transdermale plaster kan også anvendes.

For topiske applikasjoner kan de farmasøytiske sammensetninger formuleres i en passende salve inneholdende den aktive komponent suspendert eller oppløst i en eller flere bærere. Bærere for topisk administrasjon av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, mineralolje, flytende petrolatum, hvit petrolatum, propylenglykol, polyoksyetylen, polyoksypropylenforbindelse, emulgerende voks og vann. Alternativt kan de farmasøytiske sammensetninger formuleres i en passende lotion eller krem inneholdende de aktive komponenter suspendert eller oppløst i en eller flere farmasøytisk akseptable bærere. Passende bærere omfatter, men er ikke begrenset til, mineralolje, sorbitanmonostearat, polysorbat 60, cetylestervokser, cetearylalkohol, 2-Oktyldodekanol, benzylalkohol og vann.

For oftalmisk anvendelse kan de farmasøytiske sammensetninger formuleres som mikroniserte suspensjoner i isotonisk, pH-justert sterilt saltløsning, eller fortrinnsvis som oppløsninger i isotonisk, pH-justert steril saltløsning, enten med eller uten et konserveringsmidde så som benzylalkoniumklorid. Alternativt kan for oftalmiske anvendelser de farmasøytiske sammensetninger formuleres i en salve så som petrolatum.

De farmasøytiske sammensetninger ifølge denne oppfinnelse kan også administreres ved nasal aerosol eller inhalering ved anvendelse av en forstøver, en tørrpulverinhalator eller en tilmålende doseinhalator. Slike sammensetninger fremstilles i

henhold til teknikker som er velkjent i faget farmasøytisk formulering og kan fremstilles som oppløsninger i saltløsning, under anvendelse av benzylalkohol eller andre passende konserveringsmidler, absorpsjonsfremmere for å forbedre biotilgjengeligheten, fluorkarboner, og/eller andre konvensjonelle solubiliserings- eller dispersjonsmidler.

Mengden av aktiv ingrediens som kan kombineres med bærerematerialene for å fremstille en enkelt doseringsform vil variere avhengig av pasienten som behandles og den spesielle administrasjonsform. Det bør imidlertid være underforstått at en spesifikk doserings- og behandlingskur for hver enkelt pasient vil avhenge av mange forskjellige faktorer, inklusive aktiviteten av den spesielle forbindelse som anvendes, alderen, kroppsvekten, den generelle helsetilstand, kjønn, dietten, administrasjonstiden, ekskresjonshastigheten, kombinasjonen av medisiner og den behandlende leges vurdering og alvor i den spesielle sykdom som behandles. Mengden av aktiv ingrediens kan også avhenge av det terapeutiske eller profylaktiske middel, hvis nærværende, som komponenten ko-administreres sammen med.

Som angitt ovenfor, er en effektiv mengde av en farmasøytisk sammensetning inneholdende en effektiv mengde av en forbindelse ifølge denne oppfinnelse også innenfor omfanget av denne oppfinnelse. En effektiv mengde er definert som mengden som er nødvendig for å gi en terapeutisk virkning på den behandlede pasient og vil avhenge av mange forskjellige faktorer, så som inhibitorens natur, pasientens størrelse, behandlingen mål, beskaffenheten av patologien som skal behandles, den spesifikke farmasøytiske sammensetning som anvendes og den behandlende leges vurdering. For henvisning se Freireich et al., Cancer Chemother. Rep. 1966, 50, 219 og Scientific Tables, Geigy Farmasøytisks, Ardley, New York, 1970, 537. Dosenivåer på mellom omkring 0,001 og omkring 100 mg/kg

kroppsvekt pr. dag, fortrinnsvis mellom omkring 0,1 og omkring 10 mg/kg kroppsvekt pr. dag av den aktive ingrediensforbindelse er nyttige.

- I henhold til en annen utførelsesform kan sammensetninger inneholdende en forbindelse ifølge denne oppfinnelse også omfatte et ytterligere middel valgt fra gruppen bestående av kortikosteroider, bronkodilatorer, antiastmatika (mastcellestabiliseringsmidler), antiinflammatoriske midler, antirheumatiske midler, immunosuppressanter, antimetabolitter, immunomodulatorer, antipsoriatiske midler og antidiabetiske midler. Spesifikke forbindelser innenfor hver av disse klasser kan velges fra enhver av de som er opplistet under de passende gruppeoverskrifter i "Comprehensive Medicinal Chemistry", Pergamon Press, Oxford, England, s. 970-986 (1990).
- Også innbefattet innenfor denne gruppe er forbindelser så som teofyllin, sulfasalazin og aminosalicylater (antiinflammatoriske midler); cyklosporin, FK-506 og rapamycin (immunosuppressanter); cyklofosfamid og metotrexat (antimetabolitter; og interferoner (immunomodulatorer).
- I henhold til andre utførelsesformer tilveiebringer oppfinnelsen mulighet for å forhindre, hemme eller undertrykke celleadhesjonsforbundet inflammasjon og celleadhesjonsforbundne immune eller autoimmune responser. VLA4-forbundet celleadhesjon spiller en sentral rolle i forskjellige typer av inflammasjon, immune og autoimmune sykdommer. Således kan inhibisjonen av celleadhesjon ved hjelp av forbindelsene ifølge denne oppfinnelse anvendes i sammensetninger for å behandle eller forhindre innflammatoriske, immune og autoimmune sykdommer. Fortrinnsvis er sykdommene som skal behandles med sammensetningene ifølge denne oppfinnelse, valgt fra astma, artritt, psoriasis, transplantatfrastøting, multipel sklerose, diabetes og innflammatorisk tarmsykdom.

Disse sammensetningene kan omfatte forbindelsene ifølge denne oppfinnelse benyttet ved monoterapi eller i kombinasjon med et anti-inflammatorisk eller immunundertrykkende middel. Slike kombinasjonsterapier omfatter midlene i en enkeltdose-
 5 form eller i multiple doseformer administrert samtidig eller ved forskjellige tider.

For at denne oppfinnelse kan bli bedre forstått, fremlegges følgende eksempler.

Mellomprodukt 1:

- 10 4-(2-metylfenylaminokarbonylamino)fenyleddiksyre
 (oMePUPA-OH): Til en suspensjon av *p*-aminofenyleddiksyre (56,8 g, 376 mmol) i DMS (150 ml) ble tilsatt *o*-tolylisocyanat (50 g, 376 mmol) dråpevis. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 1 time og ble helt i EtOAc (1,75 L) med omrøring. Utfel-
 15 lingen oppsamlet og vasket med EtOAc (400 ml) og MeCN (400 ml) for å tilveiebringe oMePUPA (80 g, 75%). ESMS *m/z* (*M*+*H*⁺) 285,1.

Mellomprodukt 2:

- OMePUPA-Leu-OH: oMePUPA-OH (0,78 g) ble kombinert med leucin-
 20 metylester-hydroklorid (0,50 g, 1,0 ekv.), HATU (1,10 g, 1,05 ekv.) og diisopropyletylamin (1,9 ml, 4 ekv.) i 10 ml tørt DMF. Reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer ved romstemperatur hvorefter den ble fortynnet med 50 ml EtOAc, som ble vasket med 5% sitronsyre, vann, mettet natriumbikarbonat og
 25 saltoppløsning. Den resulterende organiske oppløsning ble tørket over natriumsulfat, filtrert og konsentrert hvilket gav 1,13 g av et hvitt fast stoff. Dette produkt ble oppløst i 10 ml THF. 5 ml 2N LiOH ble tilsatt, og reaksjonsblandingen ble omrørt i 16 timer. THF ble fjernet under redusert trykk,
 30 og løsningen ble fortynnet med 40 ml vann og vasket med

EtOAc. Det vandige lag ble surgjort med 1N HCl og ble ekstrahert med EtOAc. De organiske ekstrakter ble vasket med for-
 tynnet HCl og saltoppløsning, ble tørket over natriumsulfat,
 filtrert og konsentrert under redusert trykk hvilket gav 0,77
 5 g av et hvitt fast stoff. ESMS m/z ($M+H^+$) 398,5.

Mellomprodukt 3:

N-(3,5-diklorbensensulfonyl)-prolinmetylester: Til en løsning
 av 24,8 g (0,15 mol) L-prolinmetylester-hydroklorid i 500ml
 CH₂Cl₂ ble tilsatt 70 ml (0,5 mol) trietylamin med omrøring
 10 hvilket gav rikelige mengder av en hvir utfelling. Blandingen
 ble filtrert, og filtratet ble avkjølt til 0° C (isbad) med
 omrøring. Til den avkjølte oppløsning ble tilsatt dråpevis en
 løsning av 36,8 g (0,15 mol) 3,5-diklorbensensulfonylchlorid i
 70 ml CH₂Cl₂ hurtig i løpet av fem minutter. Dråpetrakten ble
 15 skylt med ytterligere 30 ml CH₂Cl₂, og den uklare gule blan-
 ding fikk anta romstemperatur med omrøring over natten. Blan-
 dingen ble vasket 2x med 400ml 1N HCl, 2x med 400ml 1N NaOH,
 deretter saltoppløsning, deretter tørket (MgSO₄), filtrert og
 konsentrert til en gul olje som krystalliserte ved henstand.
 20 Materialet ble omkrystallisert tre ganger fra etylace-
 tat/heksaner hvilket gav 39,3 g (0,116 mol, 77%) N-(3,5-
 diklorbensensulfonyl)-prolinmetylester (MW = 338) som hvite
 nåler (TLC på silika med 2:1 heksaner/etylacetat, R_f = 0,51).
 M/z = 339,3 ($M+H^+$).

25 N-(3,5-di-Klorbensensulfonyl)-prolin: Til en løsning av 39,3
 g (0,116 mol) av ovennevnte metylester i 250 ml metanol ble
 tilsatt 115 ml (0,23 mol) av en nyfremstilt 2M vandig LiOH
 med omrøring, hvilket gav en farveløs løsning. Dette ble om-
 rørt i tre timer, hvorefter HPLC ikke viste noe utgangsmate-
 30 riale. Løsningen ble konsentrert til 50% *in vacuo* og ble for-
 delt mellom 1N HCl og CH₂Cl₂ (~200 ml av hver). Fasene ble se-
 parert, og det vandige lag ble vasket igjen med CH₂Cl₂. De or-

ganiske faser ble slått sammen, tørket (MgSO_4) og konsentrert til et hvitt, skumaktig fast stoff. Dette ble omkrystallisert to ganger fra etylacetat/heksaner hvilket gav 33,8 g (0,104 mol, 90%) av tittelforbindelsen som farveløse, brede, flate
5 nåler. $M/z = 325,2$ ($M+H^+$).

Mellomprodukt 4:

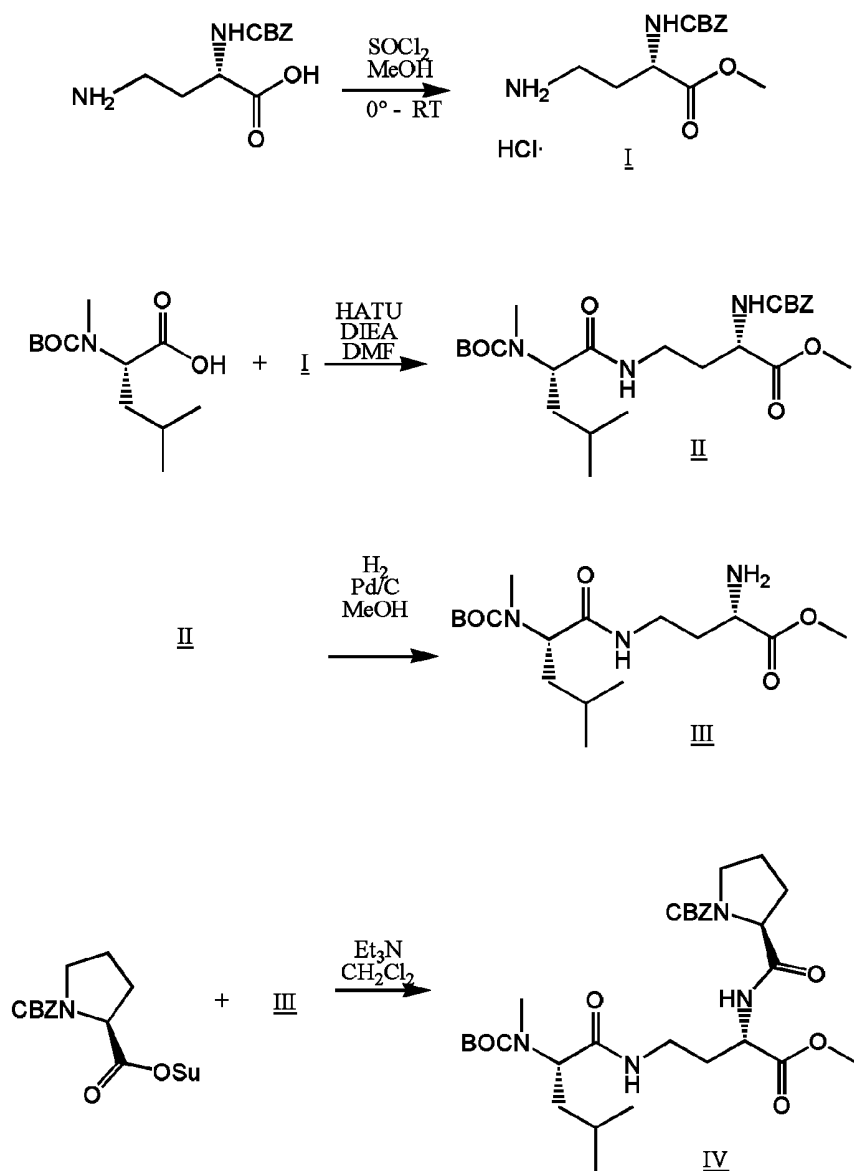
N-(benzensulfonyl)-prolinmetylester: Til en løsning av 25 g (0,15 mol) L-prolinmetylester-hydroklorid i 500ml CH_2Cl_2 ble tilsatt 70 ml (0,5 mol) trietylamin med omrøring, hvilket gav
10 en voluminøs hvit utfelling. Blandingen ble filtrert, og filtratet ble avkjølt til 0°C (isbad) med omrøring. Til den avkjølte oppløsning ble tilsatt en løsning av 20 ml (0,15 mol) benzensulfonylchlorid i 50 ml CH_2Cl_2 dråpevis i løpet av femten minutter. Dråpetrakten ble skylt med ytterligere 25 ml
15 CH_2Cl_2 , og den uklare, farveløse blanding fikk anta romstemperatur med omrøring over natten. Løsningen ble vasket 2x med 400ml 1N HCl, 2x med 400ml 1N NaOH, 1x med saltoppløsning, deretter tørket (MgSO_4), filtrert og konsentrert til et lysegult fast stoff. Dette material ble omkrystallisert tre
20 ganger fra etylacetat/heksaner hvilket gav 38,2 g (0,142 mol, 95%) N-(benzensulfonyl)-prolinmetylester (MW = 269) som brede hvite nåler (TLC på 2:1 heksaner/etylacetat, $R_f = 0,35$). $M/z = 270,2$ ($M+H^+$).

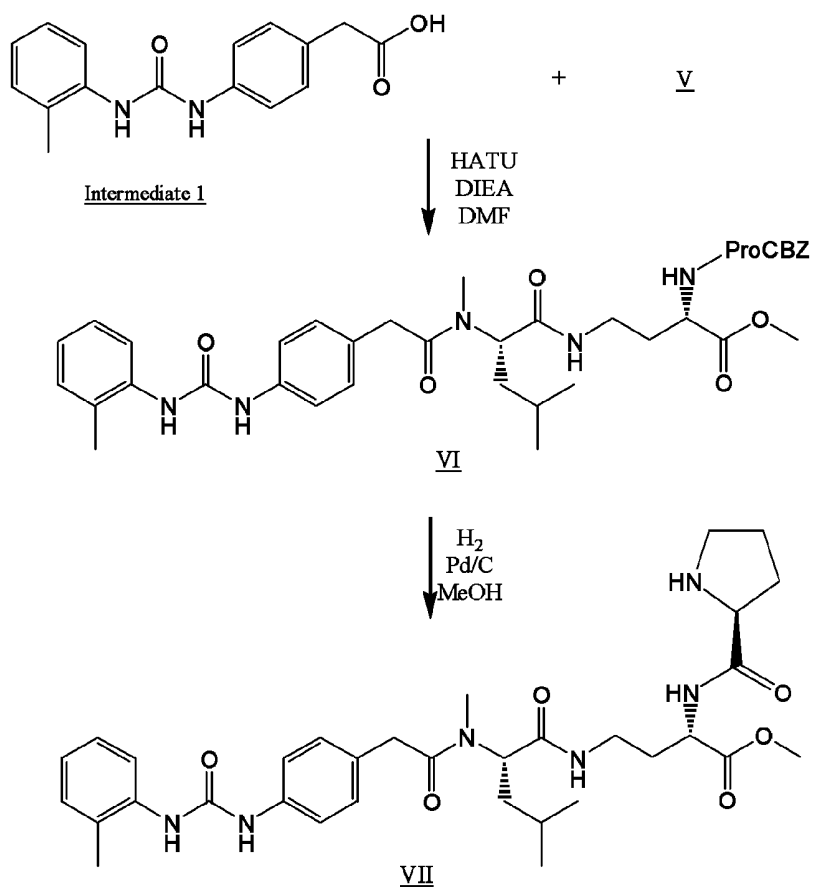
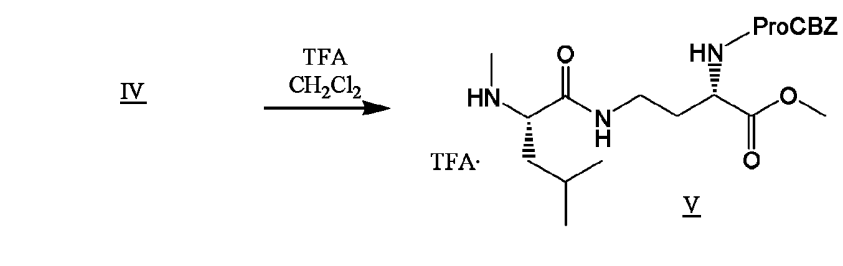
N-(benzensulfonyl)-prolin: Til en løsning av 38,2 g (0,142
25 mol) av ovennevnte metylester i 500 ml metanol ble tilsatt 140 ml (0,28 mol) nyfremstilt 2M vandig LiOH med omrøring, hvilket gav en farveløs løsning. Dette ble omrørt over natten, hvorefter HPLC ikke viste noe utgangsmateriale. Løsningen ble konsentrert til 50% *in vacuo* og fordelt mellom 1N
30 HCl og CH_2Cl_2 (~200 ml av hver). Fasene ble separert, og det vandige lag ble vasket igjen med CH_2Cl_2 . De organiske faser ble slått sammen, tørket (MgSO_4) og konsentrert til et hvitt

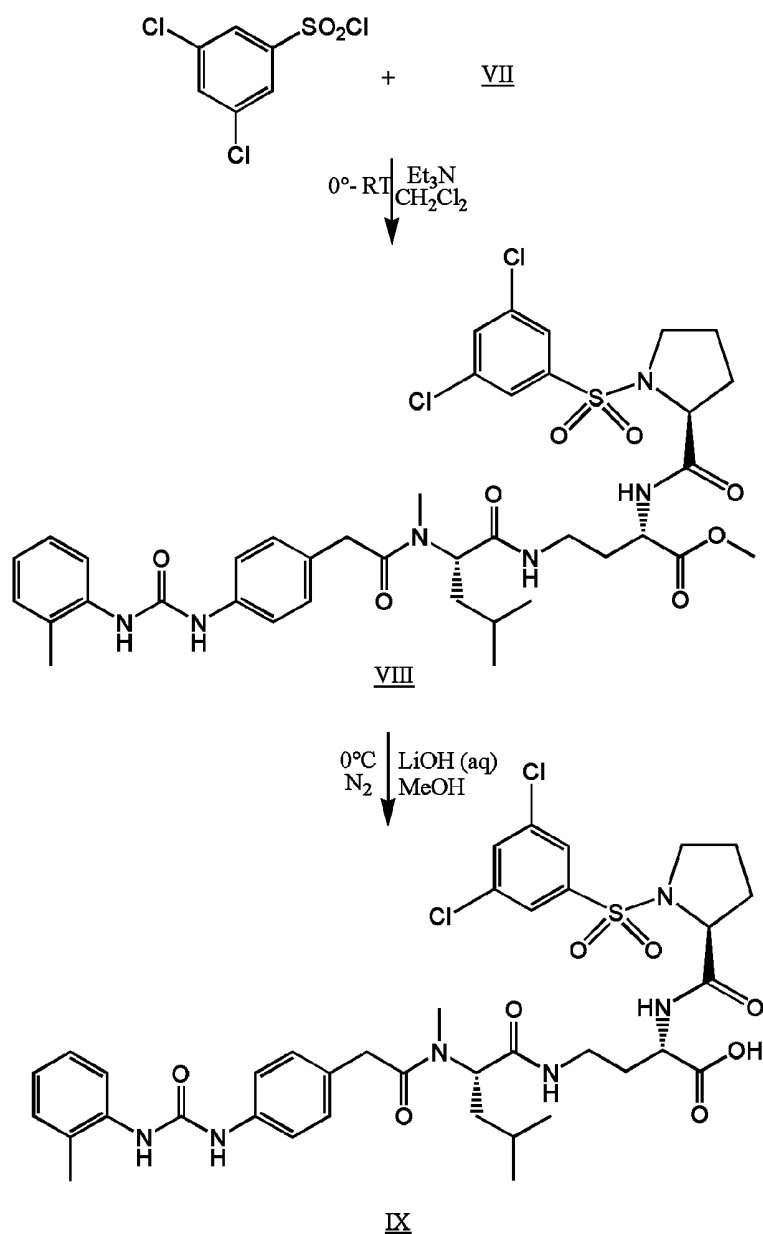
fast stoff. Dette ble omkrystallisert to ganger fra etylacetat/heksaner hvilket gav 34,7 g (0,136 mol, 96%) av tittel-forbindelsen som fine hvite nåler. $M/z = 256,2$ ($M+H^+$).

Eksempel 1

5 Syntese av Forbindelse IX







Metylester-hydroklorid I: I en 500 ml RB kolbe ble suspendert 8,4 g (33,3 mmol) 2-N-CBZ-L-2,4-diaminosmørsyre i 200 ml metanol (MeOH) med omrøring. Dette ble avkjølt til 0 grader C
 5 (isbad), og deretter ble 14,6 ml (200 mmol) SOCl_2 tilsatt dråpevis i løpet av 15 minutter hvilket gav en farveløs løs-

ning. Løsningen fikk anta RT og ble omrørt over natten, hvorefter et proton-NMR-spektrum av en alikvot indikerte at reaksjonen var fullstendig. Løsningen ble konsentrert, oppløst på nytt i MeOH og konsentrert 2x, deretter oppløst i CH₂Cl₂, konsentrert og plassert under høyvakuum i 16 timer hvilket gav forbindelse I som et svakt gult skum, utgjørende 10,33g (34,2 mmol, 103%). MS: m/z 267 (M+H)⁺.

tert-Butoksykarbonyl-metylester II: I en 500ml RB kolbe ble oppløst 10,33 g (33,3 mmol) av I i tørt dimetylformamid (DMF) med omrøring, hvilket gav en farveløs løsning. Til dette ble tilsatt 17,4 ml (100 mmol) diisopropyletylamin (DIEA), deretter 7,96 g (32,5 mmol) Boc-N-Metyl-Leucin og tilslutt 14,83 g (39,0 mmol) O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium-heksafluorofosfat (HATU) hvilket gav en gul løsning. Dette ble omrørt over natten, hvorefter HPLC ikke viste noe utgangsmateriale. Løsningen ble fortynnet med etylacetat (EtOAc, 500ml) og vasket med 1N HCl (2x), 1N NaOH (2x) og saltoppløsning (1x). Den organiske fase ble tørket over vannfritt MgSO₄, filtrert og konsentrert til en rød olje. Kromatografi med 2:1 heksaner/EtOAc på silika gav 12,56 g (25,5 mmol, 78%) av II som en gul sirup (HPLC, >99%). MS: m/z 393 (M-BOC)⁺, 494 (M+H)⁺.

Aminoester III: I et 280 ml høytrykkskar ble oppløst 11,38 g (23,08 mmol) av II i 75 ml MeOH med omrøring hvilket gav en oransje oppløsning. Karet ble spyllt med nitrogen, og ~200mg (katalytisk mengde) 10% palladium på karbon (Pd/C) ble tilsatt. Sidene av karet ble vasket med ytterligere MeOH, og karet ble toppet med et hydrogeneringshode. Blandingen ble plassert under 60 psi H₂ med omrøring over natten, hvorefter HPLC ikke viste noe gjenværende utgangsmateriale. Blandingen ble filtrert gjennom celitt 545, filterputen ble skylt med ytterligere MeOH, og filtratet ble konsentrert til en farve-

løs olje, III, utgjørende 8,29 g (~kvantitativt). Materialet var oppnådd. MS: m/z 360 (M+H)⁺.

Benzylkarbama- metylester IV: I en 500 ml RB kolbe ble oppløst 8,29 g (23,08 mmol) av III i 100ml CH₂Cl₂ med omrøring
 5 hvilket gav en farveløs løsning. Til dette ble tilsatt 7,0 ml (50 mmol) trietylamin (Et₃N), deretter 7,96 g (23,0 mmol) CBZ-prolinhydroksysuksinimidester (CBZ-Pro-Osu) hvilket gav en farveløs løsning. Dette ble omrørt over natten, hvoretter HPLC ikke viste noe gjenværende utgangsmateriale. Løsningen
 10 ble fortynnet med ytterligere CH₂Cl₂, vasket med 1N HCl (2x), 1N NaOH (2x), og den organiske fase ble tørket over MgSO₄ og filtrert, og filtratet konsentrert til en farveløs olje. Kromatografi med 3:1 EtOAc/heksaner på silika gav 12,22 g (20,7 mmol, 90%) av IV som et skumaktig, farveløst glasslignende
 15 stoff (HPLC, >99%). MS: m/z 490 (M-BOC)⁺, 591 (M+H)⁺.

Amintrifluoracetatsalt V: I en 500 ml RB-kolbe ble oppløst 11,80 g (20,0 mmol) av IV i 120 ml CH₂Cl₂ med omrøring hvilket gav en farveløs løsning. Til dette ble tilsatt 20 ml (260 mmol, i stort overskudd) trifluorediksyre (TFA), og den resulterende løsning ble omrørt i fire timer, hvoretter HPLC
 20 ikke viste noe utgangsmateriale. Løsningen ble konsentrert, oppløst på nytt i CH₂Cl₂ og konsentrert (2x), deretter plassert under høyvakuum hvilket gav 12,1 g (~ kvantitativt) av V som en lysegul olje. Materialet var oppnådd. MS: m/z 491
 25 (M+H)⁺.

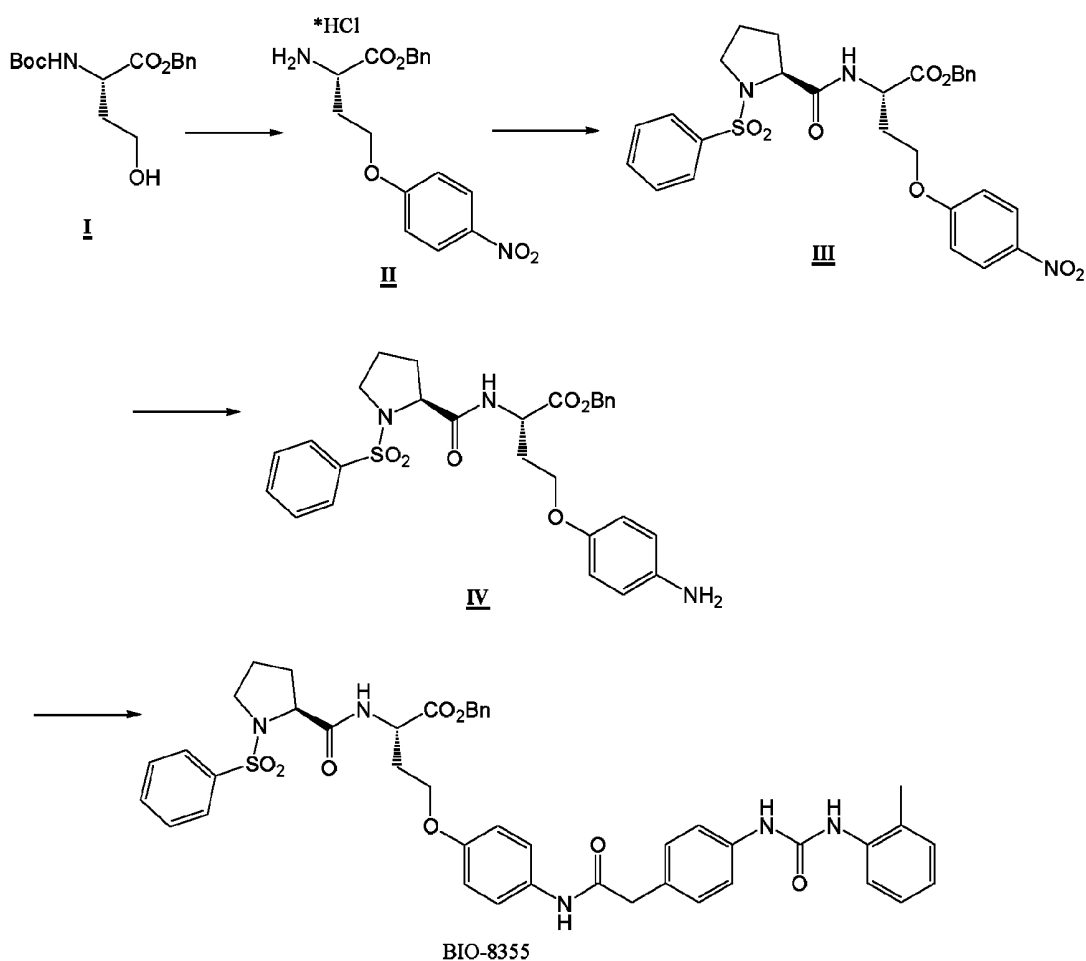
Diarylurea-metylester VI: I en 500 ml RB kolbe ble oppløst 12,1 g (20 mmol) av V i 100 ml DMF med omrøring hvilket gav en lysegul løsning. Til dette ble tilsatt 17,4 ml (100 mmol) av DIEA, deretter 5,68 g (20,0 mmol) Mellomprodukt 1 (oMe-PUPA-OH) og tilslutt 9,12 g (24 mmol) HATU hvilket gav en gul
 30 løsning. Dette ble omrørt over natten, hvoretter HPLC ikke viste noe gjenværende utgangsmateriale. Løsningen ble fortyn-

net med EtOAc (500 ml) og vasket med 1N HCl (2x), 1N NaOH (2x) og saltoppløsning (1x). Den organiske fase ble tørket med MgSO₄ og filtrert, og filtratet ble konsentrert til en gul olje/fast blanding. Kromatografi med 2:1 acetonitril/CH₂Cl₂ på silika gav 11,35 g (15,0 mmol, 75%) av VI som et svakt gult, skumaktig fast stoff (HPLC, >99%). MS: m/z 757 (M+H)⁺, 779 (M+Na⁺).

Aminometylester VII: I et 280 ml høytrykkskar ble oppløst 8,0 g (10,6 mmol) av VI i 50 ml MeOH med omrøring, hvilket gav en svakt gul oppløsning. Karet ble spylt med nitrogen, og ~250 mg (katalytisk mengde) av 10% Pd/C ble tilsatt. Sidene av karet ble vasket med ytterligere MeOH, og karet ble toppet med hydrogeneringshodet. Blandingen ble plassert under 60 psi H₂ med omrøring over natten, hvorefter HPLC ikke viste noe utgangsmateriale. Blandingen ble filtrert gjennom celitt 545, filterputen ble skylt med ytterligere MeOH, og filtratet ble konsentrert hvilket gav 6,6 g (~kvantitativt) av VII som et hvitt fast stoff. Materialet var oppnådd. MS: m/z 623 (M+H)⁺.

Sulfonamidmetylester VIII: I en 500 ml RB kolbe ble oppløst 6,6 g (10,6 mmol) av VII i 100 ml tørt CH₂Cl₂ med omrøring hvilket gav en farveløs løsning. Denne ble avkjølt til 0 grader C (isbad), og 4,2 ml (30 mmol) Et₃N ble tilsatt, etterfulgt av en løsning av 3,68 g (15 mmol) 3,5-diklorbensensulfonfylklorid i 25 ml tørt CH₂Cl₂ tilsatt dråpevis i løpet av 10 minutter. Den resulterende løsning fikk anta RT og ble omrørt i 2 timer, hvorefter HPLC ikke viste noe utgangsmateriale. Løsningen ble fortynnet med ytterligere CH₂Cl₂ og vasket med 1N HCl (2x) og 1N NaOH (2x), deretter tørket over MgSO₄ og filtrert, og filtratet ble konsentrert til et gult fast stoff. Kromatografi med 2:1 CH₂Cl₂/acetonitril på silika gav 6,68 g (8,0 mmol, 75%) av VIII som et hvitt fast stoff (HPLC, >99%). MS: m/z 832/833 (M+H)⁺.

Karboksylsyre IX: I en 500 ml RB kolbe ble oppløst 6,26 g (7,53 mmol) av VIII i 150 ml MeOH med omrøring hvilket gav en farveløs løsning. Denne ble avkjølt til 0 grader C (isbad), og nitrogen ble boblet igjennom den omrørte oppløsning i 30 minutter. Til dette ble tilsatt 19 ml (38 mmol) av nyfremstilt 2M LiOH-oppløsning dråpevis i løpet av 10 minutter, hvorefter løsningen ble omrørt ved 0 grader C under nitrogen mens reaksjonsforløpet ble nøye overvåket ved hjelp av HPLC. Etter tre timer viste HPLC ikke noe gjenværende utgangsmateriale. Løsningen ble konsentrert med minimalt med varme (volumet redusert ~ 50%) og langsomt helt, porsjonsvis, i iskald 1N HCl, hvilket gav en voluminøs, skinnende hvit utfelling. Det faste stoff ble isolert via filtrering, vasket med kaldd destillert vann og lufttørket over natten. Det resulterende fine, hvite stoff ble overført til et glasskar og plassert under høyvakuum i 72 timer. Den avsluttende mengde var 6,02 g (7,36 mmol, 98%) av IX som et hvitt pulver (HPLC, >98%). MS: m/z 818/819 (M+H)⁺, 841 (M+Na⁺).

Eksempel 2:Syntese av Forbindelse XVI

- 5 Homoserin-4-nitrofenyleter-benzylester: Til en løsning av N-Boc-homoserin-benzylester **I** (1,2 g, 3,89 mmol) ble 4-nitrofenol (485 mg, 4,08 mmol) og trifenylyfosfin (1,2 g, 4,66 mmol) i THF (10 ml) dietylazodikarboksyilat (DEAD) (0,74 ml, 4,66 mmol) tilsatt dråpevis, og reaksjonsblandingen ble om-
- 10 rørt ved romtemperatur 12-24h. Etter fullføring av reaksjonen ifølge LC ble løsningsmidlene fjernet, hvilket gav en

viskøs sirup. 4N HCl i dioksan (10 ml) ble tilsatt hurtig, og løsningen ble omrørt ved romstemperatur 3-6 h eller inntil reaksjonen var fullstendig ifølge LC. Reaksjonsblandingen ble konsentrert til $\frac{1}{4}$ volum, og produktet ble utfelt av etyl-
 5 acetat hvilket gav hydrokloridsaltet II (96% rent, LC) som et hvitt fast stoff (867 mg, 2,36 mmol, 61%). ESMS: (M-Cl) = 331.

Til en løsning av Mellomprodukt 4 (117 mg, 0,46 mmol) i DMF (3 ml) ble tilsatt DIPEA (0,27 ml, 1,84 mmol) etterfulgt
 10 sekvensielt av hydrokloridsaltet II (160 mg, 0,48 mmol) og HATU (239 mg, 0,63 mmol). Løsningen ble omrørt ved romstemperatur i 2-4 timer inntil reaksjonen var fullstendig ifølge LC. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med etylacetat (30 ml) og vasket med 5% bikarbonat (10 ml), vann (10 ml),
 15 sitronsyre (10 ml), saltoppløsning (2 x 10 ml) og tørket over natriumsulfat hvilket gav det ubehandlede produkt III som et lysebrunt skum (213 mg, 0,37 mmol, 82%) som ble anvendt direkte.
 ESMS: (M+H) = 568.

Ovennevnte material ble oppløst i etylacetat (15 ml), 10% Pd/C (200 mg) ble tilsatt, og reaksjonen ble utsatt for hydrogenolyse ved $344,8 \cdot 10^3$ Pa i 4-6 timer eller inntil reaksjonen var fullstendig ifølge LC. Filtrering gjennom celitt og konsentrasjon gav det ubehandlede anilin IV (144
 25 mg, 0,32 mmol, 87%) som et lysebrunt skum som ble anvendt umiddelbart.
 ESMS: (M+H) = 448.

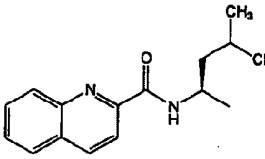
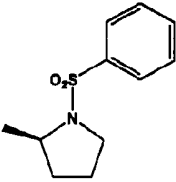
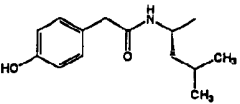
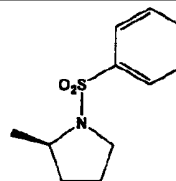
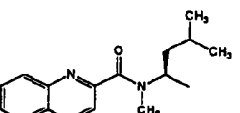
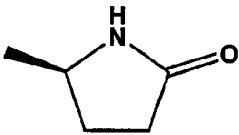
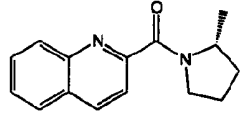
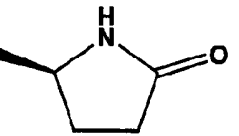
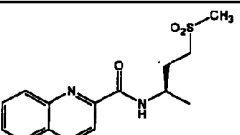
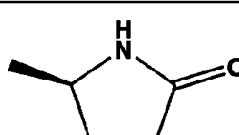
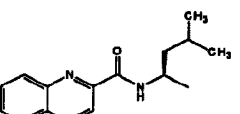
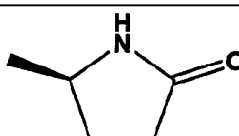
Anilinet (74 mg, 0,17 mmol) oppnådd ovenfor ble oppløst i DMF (3 ml), og oMePUPA (52 mg, 0,18 mmol) ble tilsatt etterfulgt
 30 av DIPEA (0,08 ml, 0,43 mmol) og HATU (69 mg, 0,18 mmol), og reaksjonsblandingen ble omrørt ved romstemperatur i 3-4 timer reaksjonen var fullstendig ifølge LC. Rensing ved hjelp av

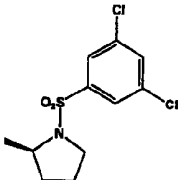
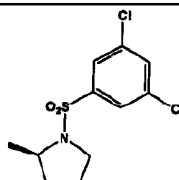
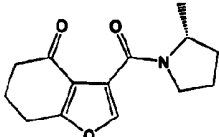
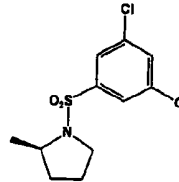
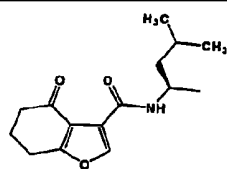
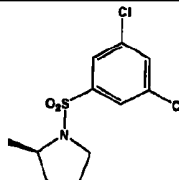
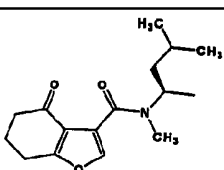
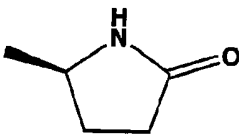
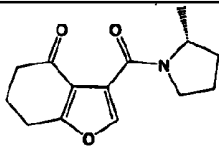
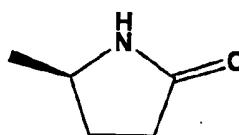
HPLC gav Bio-8355 (39 mg, 0,054 mmol, 30%) som et hvitt fast stoff.

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

5 Forbindelsene ifølge denne oppfinnelse, som vist i de følgende tabeller, ble fremstilt ifølge fremgangsmåten beskrevet ovenfor.

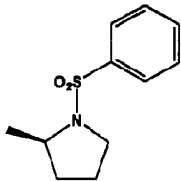
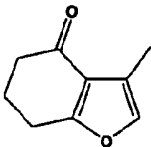
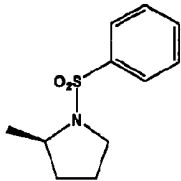
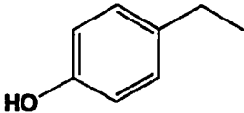
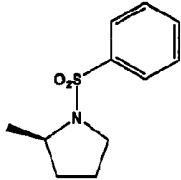
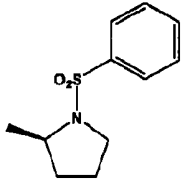
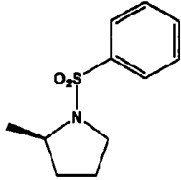
Forbindelser fremstilt ifølge den generelle metode A
omfatter:

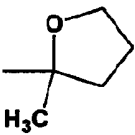
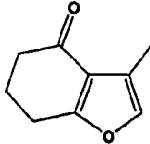
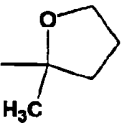
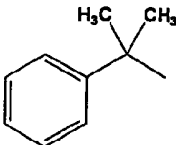
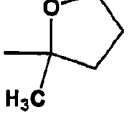
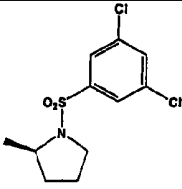
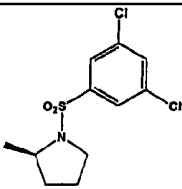
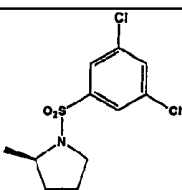
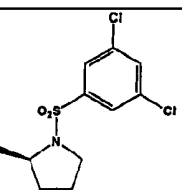
Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
5450			610,7 (M+H ⁺)
5451			589,3 (M+H ⁺)
6668			498,2 (M+H ⁺)
6669			468,1 (M+H ⁺)
6670			534,5 (M+H ⁺)
6671			484,4 (M+H ⁺)

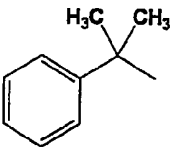
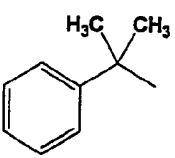
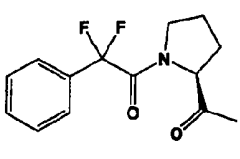
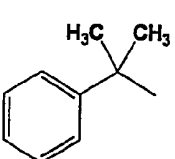
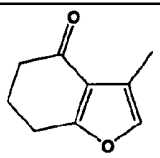
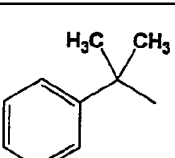
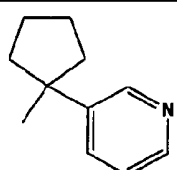
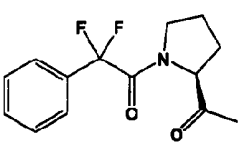
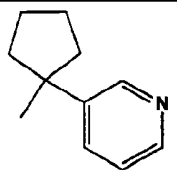
Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
6697	oMePUPA-Pro		774, 3 (M+H ⁺)
6714	oMePUPA-N-MeLeu		804, 4 (M+H ⁺)
6715			670 (M+H ⁺)
6716			686, 4 (M+H ⁺)
7171			505, 2 (M+H ⁺)
7172			475, 2 (M+H ⁺)

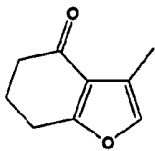
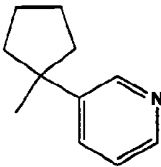
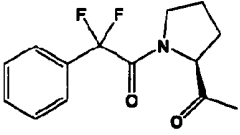
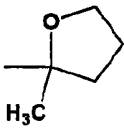
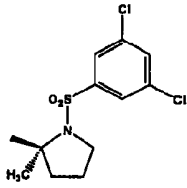
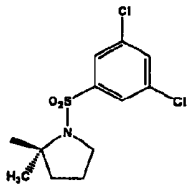
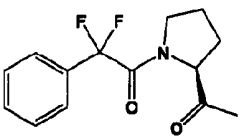
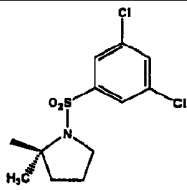
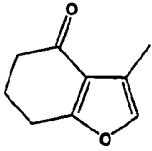
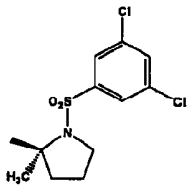
Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
7175			541,3 (M+H ⁺)
7177			491,6 (M+H ⁺)
7514			678,3 (M+H ⁺)
7515			662,4 (M+H ⁺)
7516			692,3 (M+H ⁺)
7517			676,6 (M+H ⁺)

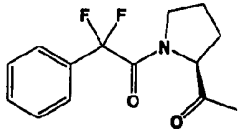
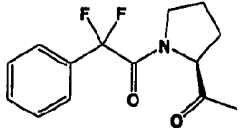
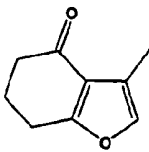
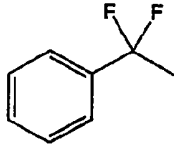
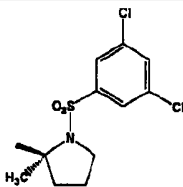
Forbindelser fremstilt ifølge den generelle metode B
omfatter:

Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
7855	oMePUPCH2		664,3 (M+H ⁺)
7856			560,2 (M+H ⁺)
7857			532,1 (M+H ⁺)
8066	CH3		440,0 (M+H ⁺)
8067	Bn		516,0 (M+H ⁺)

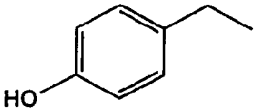
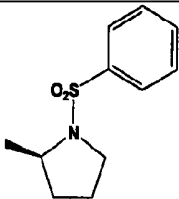
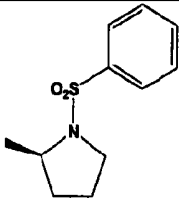
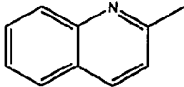
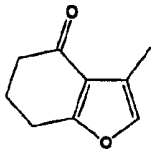
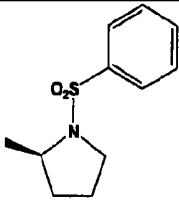
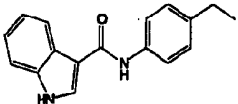
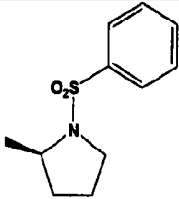
Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
8122	oMePUPCH2		539,5 (M+H ⁺)
8123			435,4 (M+H ⁺)
8147			419,0 (M+H ⁺)
8208	oMePUPCH2	CH3	469,0 (M+H ⁺)
8209	oMePUPCH2	oMePUPCH2	693,1 (M+H ⁺)
8210		CH3	507,9 (M+H ⁺)
8211		oMePUPCH2	732,3 (M+H ⁺)
8212			771,1 (M+H ⁺)

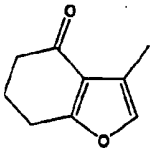
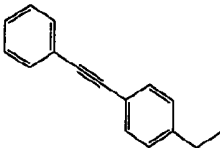
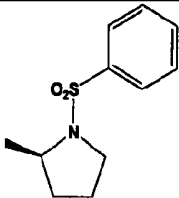
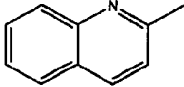
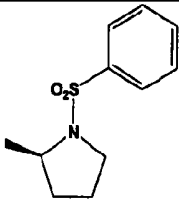
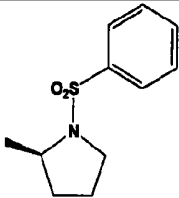
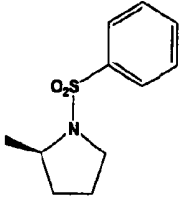
Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
8449	oMePUPCH2		573,0 (M+H ⁺)
8450	Bn		425,0 (M+H ⁺)
8451			557,9 (M+H ⁺)
8452			469,0 (M+H ⁺)
8453	oMePUPCH2		600,0 (M+H ⁺)
8455			585,0 (M+H ⁺)

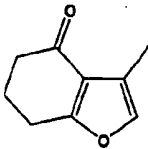
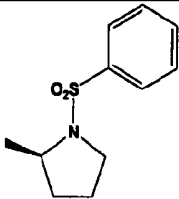
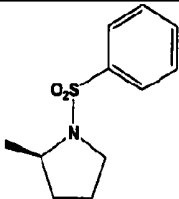
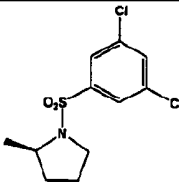
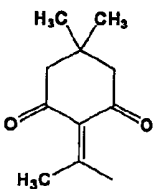
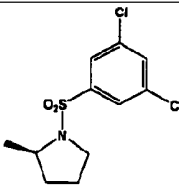
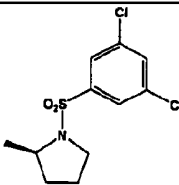
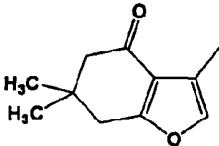
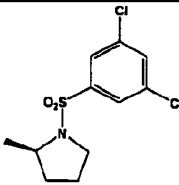
Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
8456			495,9 (M+H ⁺)
8457			546,0 (M+H ⁺)
8458	oMePUPCH2		745,9 (M+H ⁺)
8459	Bn		597,9 (M+H ⁺)
8460			730,9 (M+H ⁺)
8461			641,8 (M+H ⁺)
8462	oMePUPCH2	oMePUPA-Leu	806,1 (M+H ⁺)

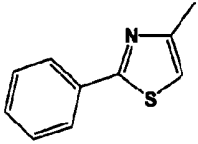
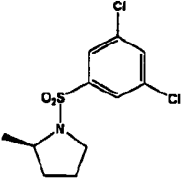
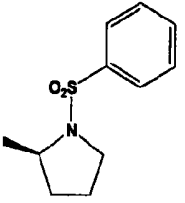
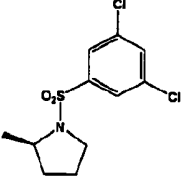
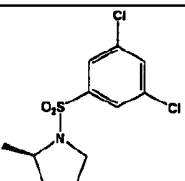
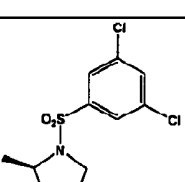
Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
8463	Bn	oMePUPA-Leu	658,1 (M+H ⁺)
8464		oMePUPA-Leu	791,0 (M+H ⁺)
8465		CH3	454,0 (M+H ⁺)
8466		CH3	365,0 (M+H ⁺)
8519			633,8 (M+H ⁺)

Forbindelser fremstilt ifølge den generelle metode C
omfatter:

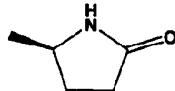
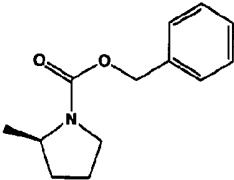
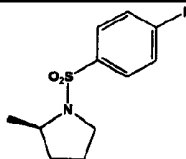
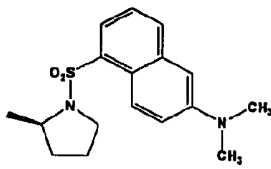
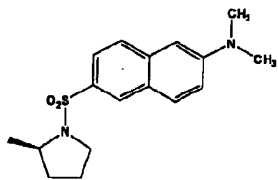
Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
5801			518,0 (M+H ⁺)
5803	oMePUPCH2		650,0 (M+H ⁺)
6655		CH3	344,2 (M+H ⁺)
7081			546,0 (M+H ⁺)
7111			659,7 (M+H ⁺)

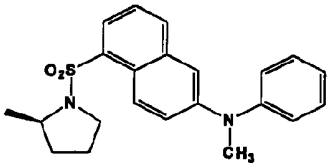
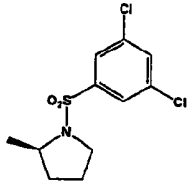
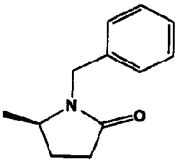
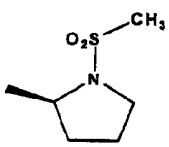
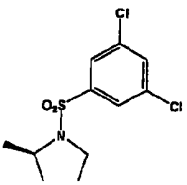
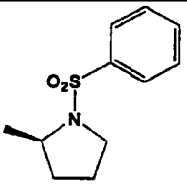
Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
7117		CH3	351,2 (M+H ⁺)
7119	oMePUPCH2	CH3	452,8 (M+H ⁺)
7147			602,2 (M+H ⁺)
7148			539,1 (M+H ⁺)
7150	2-Cl-Bn		642,1 (M+H ⁺)
7156	oMePUPCH2		740,2 (M+H ⁺)

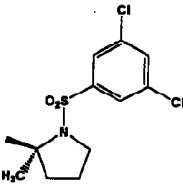
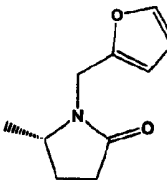
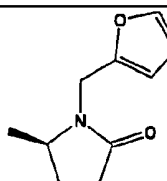
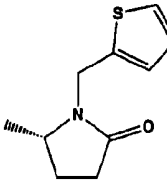
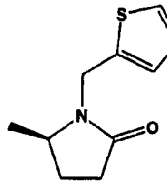
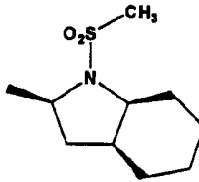
Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
7157			636,1 (M+H ⁺)
7158	CH3		516,2 (M+H ⁺)
7231	H		452,1 (M+H ⁺)
7233			616,1 (M+H ⁺)
7234	oMePUPA-Leu		831,1 (M+H ⁺)
7235			642,0 (M+H ⁺)

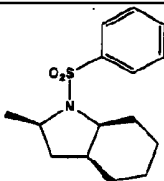
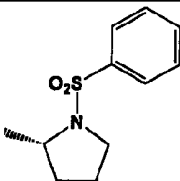
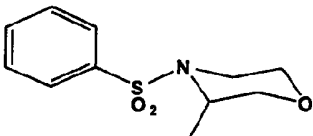
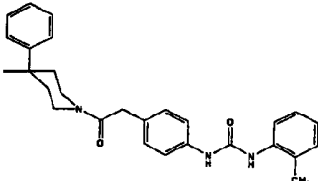
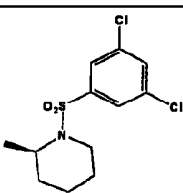
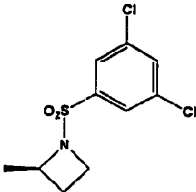
Forbindelse nr.	R3	R1	ESMS m/z
7236			639,0 (M+H ⁺)
7241	oMePUPCH2		664,3 (M+H ⁺)
7255	PhCH2CO-Pro		667,1 (M+H ⁺)
7256	oMePUPA-Pro		815,1 (M+H ⁺)
7257	PhCH2CO-Leu		683,1 (M+H ⁺)

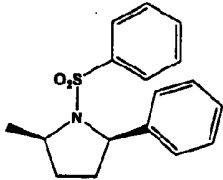
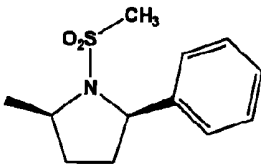
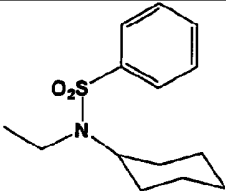
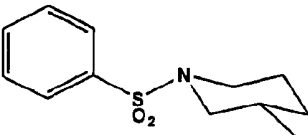
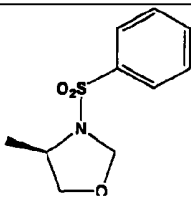
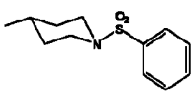
Forbindelser fremstilt ifølge den generelle metode D
omfatter:

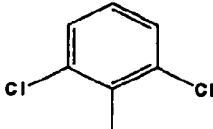
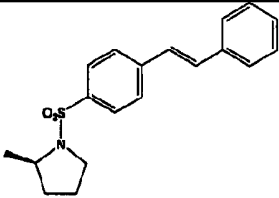
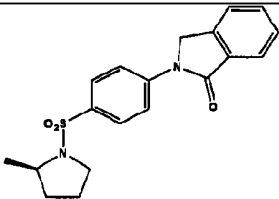
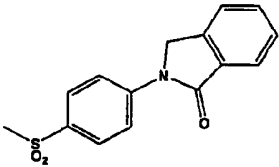
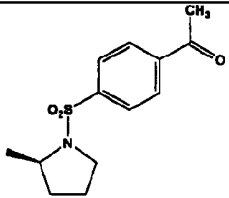
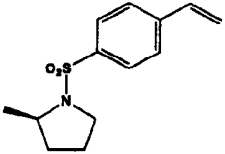
Forbindelse nr.	R1	EMS m/z
5292		620,8 (M+H ⁺)
7080		743,9 (M+H ⁺)
7092		875,8 (M+H ⁺)
7093		843,8 (M+H ⁺)
7109		843,8 (M+H ⁺)

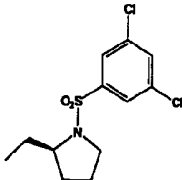
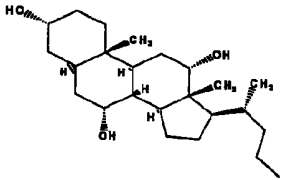
Forbindelse nr.	R1	EMS m/z
7116		905,7 (M+H ⁺)
7181		833,1 (M+H ⁺)
7200		713,4 (M+H ⁺)
7328		685,0 (M+H ⁺)
7398		832,1 (M+H ⁺)
7662		750,1 (M+H ⁺)

Forbindelse nr.	R1	EMS m/z
8221		832,9 (M+H ⁺)
8290		703,1 (M+H ⁺)
8291		703,1 (M+H ⁺)
8294		720,1 (M+H ⁺)
8295		720,1 (M+H ⁺)
8308		741,1 (M+H ⁺)

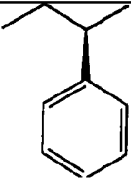
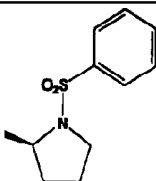
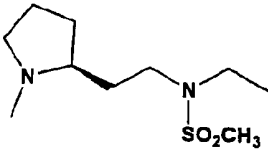
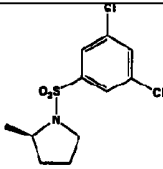
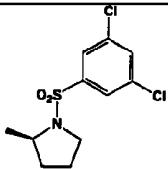
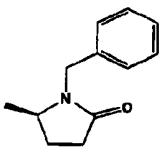
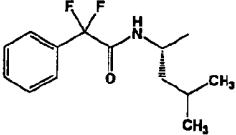
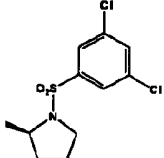
Forbindelse nr.	R1	EMS m/z
8309		803,1 (M+H ⁺)
8341		750,0 (M+H ⁺)
8493		765,9 (M+H ⁺)
8528		966,1 (M+H ⁺)
8555		764,0 (M+H ⁺)
8571		735,2 (M+H ⁺)

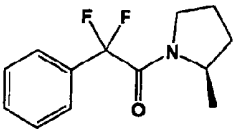
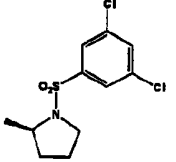
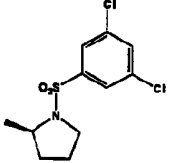
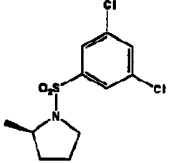
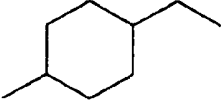
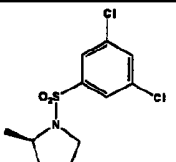
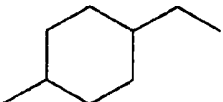
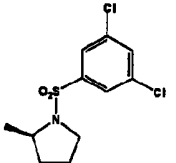
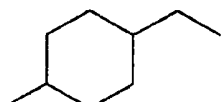
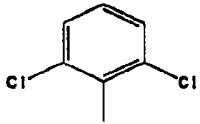
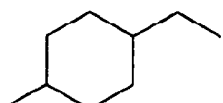
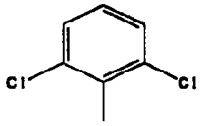
Forbindelse nr.	R1	EMS m/z
8582		826,0 (M+H ⁺)
8583		764,1 (M+H ⁺)
8586		791,1 (M+H ⁺)
8628		763,2 (M+H ⁺)
8642		754,0 (M+H ⁺)
8674		764,1 (M+H ⁺)

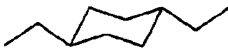
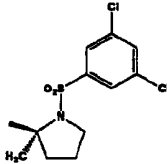
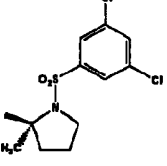
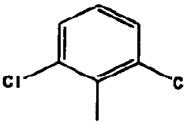
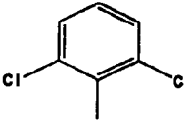
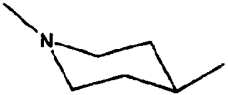
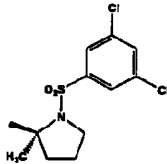
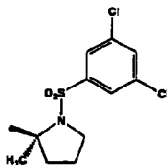
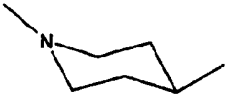
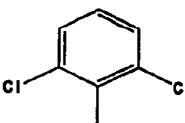
Forbindelse nr.	R1	EMS m/z
8929		686,2 (M+H ⁺)
9120		852,2 (M+H ⁺)
9240	-CH3	554,2 (M+H ⁺)
9169		881,4 (M+H ⁺)
9170		783,3 (M+H ⁺)
9171		791,3 (M+H ⁺)
9182		775,5 (M+H ⁺)

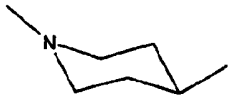
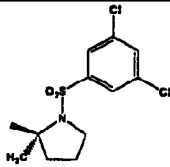
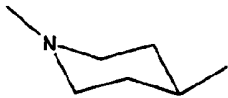
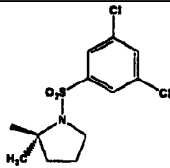
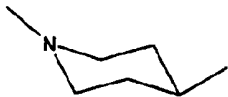
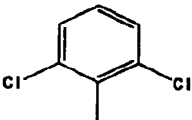
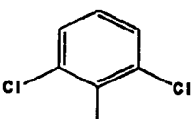
Forbindelse nr.	R1	EMS m/z
9264		764,2 (M+H ⁺)
9437		903,3 (M+H ⁺)

Forbindelser fremstilt ifølge den generelle metode E
omfatter:

Forb nr.	R3	L	R1	ESMS m/z
5800	Ac-Leu			824,7 (M+H ⁺)
7083	oMePUPCH2			850,5 (M+H ⁺)
7155	oMePUPCH2	-(CH2)3-		705,9 (M+H ⁺)
7168	PhCh2CO-N-Me-Leu	-(CH2)2-		565,2 (M+H ⁺)
7528		-(CH2)2-		691,0 (M+H ⁺)

7530		$-(CH_2)_2-$		675,0 ($M+H^+$)
7552	oMePUPA- α -N-Me- ϵ CBz-Lys	$-(CH_2)_2-$		968,1 ($M+H^+$)
7578	oMePUPA-N-Me-Gly	$-(CH_2)_2-$		785,0 ($M+Na^+$)
9232	oMePUPCH2			770,2 ($M+H^+$)
9233	oMePUPA-Leu			883,6 ($M+H^+$)
9234	oMePUPCH2			625,1 ($M+H^+$)
9235	oMePUPA-Leu			738,2 ($M+H^+$)

9236	oMePUPCH2			786, 2 (M+H ⁺)
9237	oMePUPA-Leu			897, 4 (M+H ⁺)
9238	oMePUPCH2			639, 1 (M+H ⁺)
9239	oMePUPA-Leu			750, 1 (M+H ⁺)
9270	oMePUPCH2			742, 1 (M+H ⁺)
9271	oMePUPA-Leu			855, 4 (M+H ⁺)
9273	oMePUPA-Leu			710, 1 (M+H ⁺)

9274	oMePUPCH2			758,1 (M+H ⁺)
9275	oMePUPA-Leu			869,2 (M+H ⁺)
9276	oMePUPCH2			611,0 (M+H ⁺)
9277	oMePUPA-Leu			724,1 (M+H ⁺)

Patentkrav

1. Forbindelse med formelen:



5 hvori

R^1 er (N-C₂₋₁₄ arylsulfonyl)pyrrolidinyl, (N-C₁₋₁₀ alkylsulfonyl)pyrrolidinyl eller (N-C₂₋₁₄-aryl-C₁₋₁₀ alkyl)pyrrolidinyl, hvor pyrrolidinyl er eventuelt substituert med metyl, 1,4-butandiyl, benzyloksykarbonylamino, amino, 6-aminoheksanoylamino, 6-aminoheksanoylamino-mPEG-20K SPA-konjugat, amino-mPEG-20K SPA-konjugat, 3-(4-hydroksy-fenyl)-propionylamino, 6-aminoheksanoylamino-mPEG-30K SPA-konjugat eller 6-aminoheksanoylamino-mPEG-50K SPA-konjugat;

L' er en hydrokarbon-bindingsenhet med 1 karbonatomkjede og

- (i) terminalt bundet til R^1 ved -NHC(=O)- og
- (ii) substituert med -COOH;

L er C₁₋₄alkyl terminalt bundet til R^3 ved -C(=O)NH-; og

R^3 er av formel $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-$ hvor

20 R^6 er hydrogen eller C₁₋₁₀alkyl;

R^5 er hydrogen eller C₁₋₁₀alkyl; eller R^5 og R^6 blir, tatt sammen, -CH₂-CH₂-CH₂- for å danne en heterocyklus med 5 elementer med atomene til hvilke de er bundet;

Y^5 er valgt fra gruppen bestående av -CO-, -O-CO-, -SO₂- og

25 -PO₂-; og

- R^4 er en C_{2-14} -aryl- C_{1-10} -alkylgruppe hvor aryldelen eventuelt er substituert med en til tre substituentter som uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, amino, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, karboksy, karboalkoksy, Ar'-substituert alkyl, Ar'-substituert alkenyl, Ar'-substituert alkynyl, 1,2-dioksymetylen, 1,2-dioksyetylen, alkoksy, alkenoksy, alkynoksy, Ar'-substituert alkoksy, Ar'-substituert alkenoksy, Ar'-substituert alkynoksy, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, Ar'-substituert alkylamino, Ar'-substituert alkenylamino, Ar'-substituert alkynylamino, Ar'-substituert karbonyloksy, alkylkarbonyloksy, alifatisk acyl, aromatisk acyl, Ar'-substituert acyl, Ar'-substituert alkylkarbonyloksy, Ar'-substituert karbonylamino, Ar'-substituert amino, Ar'-substituert oksy, Ar'-substituert karbonyl, alkylkarbonylamino, Ar'-substituert alkylkarbonylamino, alkoksy-karbonylamino, Ar'-substituert alkoksykarbonyl-amino, Ar'-oksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, mono-(Ar'-sulfonyl)amino, bis-(Ar'-sulfonyl)amino, Ar'-substituert alkyl-sulfonylamino, morfolinokarbonylamino, tiomorfolinokarbonylamino, N-alkylguanidino, N-Ar' guanidino, N,N-(Ar',alkyl) guanidino, N,N-(Ar',Ar')guanidino, N,N-dialkyl guanidino, N,N,N-trialkylguanidino, N-alkylurea, N,N-dialkylurea, N-Ar' urea, N,N-(Ar',alkyl)urea og N,N-(Ar')₂ urea;
- hvor Ar' er en karbocyklisk eller heterocyklisk arylgruppe med en til tre substituentter valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, amino, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, 1,2-dioksymetylen, 1,2-dioksyetylen, alkoksy, alkenoksy, alkynoksy, alkylamino, alkenylamino eller alkynylamino, alkylkarbonyloksy, alifatisk eller aromatisk acyl, alkylkarbonylamino, alkoksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, N-alkyl eller N,N-dialkylurea; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er

5192, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5283, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-3-(4-metyl-2S-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylamino}-pentanoylamino)-propionsyre,

6696, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[(1-{2-[4-(3-o-tolylureido)-fenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-butyrsyre,

6697, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-3-[(1-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-propionsyre,

6714, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-3-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-propionsyre,

7234, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-6-(4-metyl-2S-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylamino}-pentanoylamino)-heksansyre,

7256, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-6-[(1-{2-[4-(3-o-tolylureido)-fenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-heksansyre,

7578, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[2-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-acetylamino]-butyrsyre,

7662, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-otolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5 8221, 2S-([1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-2-metyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8308, 2S-[(1-metansulfonyl-oktahydro-4S,9S-indol-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,
10 re,

8309, 2S-[(1-benzensulfonyl-oktahydro-4S,9S-indol-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,
15 re,

8341, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8342, 2R-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,
20

8343, 2R-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

25 8367, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2R-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8368, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2R-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5 8469, 2S-([1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-(4-metyl-2S-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl-amino)-pentanoylamino)-butyrsyre,

8491, 2S-[(1-benzensulfonyl-2-metyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,
10 re,

8554, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[2-(o-tolylamino)-benzimidazol-5-yl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8685, 2S-[(1-benzensulfonyl-4R-benzyloksykarbonylamino-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,
15 amino]-butyrsyre,

8689, 2S-[(4R-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,
20 re,

8690, 2S-([4R-(6-amino-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,
25 amino]-butyrsyre,

8698, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-karbony-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-butyrylamino]-butyrsyre,

8749, 2S-([4S-(6-amino-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-(2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 20K PEG-SPA konjugat,

5 8758, 2S-[(4S-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 20K PEG-SPA konjugat,

8796, 2S-({1-benzensulfonyl-4R-[2-(4-hidroksy-fenyl)-acetylaminol]-pyrrolidin-2S-karbonyl)amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]butyrsyre,

8797, 2S-({1-benzensulfonyl-4R-[3-(4-hidroksy-fenyl)-propionylaminol]-pyrrolidin-2S-karbonyl)amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]butyrsyre,

8809 2S-[(4R-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-(2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 20K PEG-SPA konjugat,

9120, 4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-2S{[1-(4-(E)styryl-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-butyrsyre,

25 9169, 4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-2S-({1-[4-(1-okso-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-benzen sulfonyl]-pyrrolidin-2 S-karbonyl}-amino)-butyrsyre,

9171, 2S-{[1-(4-acetyl-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5 9182, 4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-2S{[1-(4-vinyl-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-butyrsyre,

9227, 2S-{[(4R-(6-amino)-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 30K PEG-SPA konjugat,

9264, 2S-[2-(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-yl)-acetyl-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

15 9315, 2S-{[(4R-(6-amino)-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 50K PEG-SPA konjugat,

9418, 2S-{[(4R-(6-amino)-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 20K PEG-SPA konjugat,

9621, 2S-{[1-(benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-({2-[4-(indol-3-ylkarbonylamino)-3-metoksyfenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

7200, 2S-[(1-benzyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5 7328, 2S-[(1-metansulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

7399, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-(2-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylamino}-acetylamino)-butyrsyre,

10 7855, 3S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-7-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylamino}-heptansyre,

8205, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-7-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylamino}-heptansyre,

15

8290, 2S-[(1-furan-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

20 8291, 2S-[(1-furan-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

25 8294, 2S-[(1-tiofen-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8295, 2R-[(1-tiofen-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5 8582, 2S-[(1-benzensulfonyl-5R-fenyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

10 8583, 2S-[(1-metansulfonyl-5R-fenyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

15 8585, 2S-([1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-[4-metyl-2S-({2-[4(indol-3-yl-karbo-nylamino)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

20 8723, 2S-([4S-(6-amino-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8746, 2S-[(4S-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre eller

25 8929, 2S-(2,6-diklor-benzoylamino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre.

3. Forbindelse ifølge krav 1, hvor forbindelsen er

7200, 2S-[(1-benzyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5 7328, 2S-[(1-metansulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

7399, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-(2-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylaminno}-acetylaminno)-butyrsyre,

10 7855, 3S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-7-{2-[4-(3-o-tolyl-urcido)-fenyl]acetylaminno)-heptansyre,

8205, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-7-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylaminno)-heptansyre,

15 8290, 2S-[(1-furan-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

20 8291, 2S-[(1-furan-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8294, 2S-[(1-tiofen-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

25 8295, 2R-[(1-tiofen-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-(2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8582, 2S-[(1-benzensulfonyl-5R-fenyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl-acetyl]-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8583, 2S-[(1-metansulfonyl-5R-fenyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl]-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8585, 2S-([1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-f4-metyl-2S-({2-[4(indol-3-yl-karbonylamino)-fenyl]-acetyl]-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8723, 2S-([4S-(6-amino-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl]-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8746, 2S-[(4S-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl]-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre eller

8929, 2S-(2,6-diklor-benzoylamino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]acetyl]-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre.

4. Forbindelse ifølge ethvert av kravene 1-3, hvor forbindelsen er modifisert med en polyetylenglykol.

5. Sammensetning omfattende en farmasøytisk bærerforbindelse samt en effektiv mengde av en forbindelse av den følgende formel

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

hvor

R^1 er (N-C₂₋₁₄arylsulfonyl)pyrrolidinyl, (N-C₁₋₁₀alkylsulfonyl)pyrrolidinyl eller (N-C₂₋₁₄-aryl-C₁₋₁₀alkyl)pyrrolidinyl, hvor pyrrolidinyl er eventuelt substituert med metyl, 1,4-butandiyl, benzyloksykarbonylamino, amino, 6-aminoheksanoylamino, 6-aminoheksanoylamino-mPEG-20K SPA-konjugat, amino-mPEG-20K SPA-konjugat, 3-(4-hydroksy-fenyl)-propionylamino, 6-aminoheksanoylamino-mPEG-30K SPA-konjugat eller 6-aminoheksylamino-mPEG-50K SPA-konjugat;

L' er en hydrokarbon-bindingsenhet med 1 karbonatomkjede og er

- (i) terminalt bundet til R^1 ved -NHC(=O)- og
- (ii) substitueret med -COOH;

L er C₁₋₄alkyl terminalt bundet til R^3 ved -C(=O)NH-; og

R^3 er av formel $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-$ hvor

R^6 er hydrogen eller C₁₋₁₀alkyl;

R^5 er hydrogen eller C₁₋₁₀alkyl; eller R^5 og R^6 er, tatt sammen, -CH₂-CH₂-CH₂- for å danne en heterocykel med 5 enheter med atomene til hvilke de er bundet;

Y^5 er valgt fra gruppen bestående av -CO-, -O-CO-, -SO₂- og -PO₂-; og

R^4 er en C₂₋₁₄-aryl-C₁₋₁₀-alkylgruppe hvor aryl delen eventuelt er substitueret med en til tre substituenten som uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, amino, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, karboksy, karboalkoksy, Ar'-substitueret alkyl, Ar'-substitueret alkenyl, Ar'-substitueret alkynyl, 1,2-dioksymetylen, 1,2-dioksyetylen, alkoksy, alkenoksy, alkynoksy, Ar'-substitueret alkoksy, Ar'-substitueret

alkenoksy, Ar'-substituert alkynoksy, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, Ar'-substituert alkylamino, Ar'-substituert alkenylamino, Ar'-substituert alkynylamino, Ar'-substituert karbonyloksy, alkylkarbonyloksy, alifatisk acyl, aromatisk acyl, Ar'-substituert acyl, Ar'-substituert alkylkarbonyloksy, Ar'-substituert karbonylamino, Ar'-substituert amino, Ar'-substituert oksy, Ar'-substituert karbonyl, alkylkarbonylamino, Ar'-substituert alkylkarbonylamino, alkoksy-karbonylamino, Ar'-substituert alkoksykarbonyl-amino, Ar'-oksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, mono-(Ar'-sulfonyl)amino, bis-(Ar'-sulfonyl)amino, Ar'-substituert alkyl-sulfonylamino, morfolinokarbonylamino, tiomorfolinokarbonylamino, N-alkylguanidino, N-Ar' guanidino, N,N-(Ar',alkyl)) guanidino, N,N-(Ar',Ar')guanidino, N,N-dialkyl guanidino, N,N,N-trialkylguanidino, N-alkylurea, N,N-dialkylurea, N-Ar' urea, N,N-(Ar',alkyl)urea og N,N-(Ar')₂ urea;

hvor Ar' er en karbocyklisk eller heterocyklisk arylgruppe med en til tre substituenten valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, amino, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, 1,2-dioksymetylen, 1,2-dioksyetylen, alkoksy, alkenoksy, alkynoksy, alkylamino, alkenylamino eller alkynylamino, alkylkarbonyloksy, alifatisk eller aromatisk acyl, alkylkarbonylamino, alkoksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, N-alkyl eller N,N-dialkylurea; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

6. Sammensetning ifølge krav 5, hvor nevnte forbindelse er

5192, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5283, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-3-(4-metyl-2S-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl-amino}-pentanoylamino)-propionsyre,

5 6696, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzenesulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[(1-{2-[4-(3-o-tolylureido)-fenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-butyrsyre,

6697, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-3-[(1-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-propionsyre,

10 6714, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-3-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-propionsyre,

15 7234, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-6-(4-metyl-2S-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl-amino}-pentanoylamino)-heksansyre,

7256, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-6-[(1-{2-[4-(3-o-tolylureido)-fenyl]-acetyl}-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-heksansyre,

20 7578, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[2-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-acetyl-amino]-butyrsyre,

25 7662, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-otolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8221, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-2-metyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-

(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8308, 2S-[(1-metansulfonyl-oktahydro-4S,9S-indol-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8309, 2S-[(1-benzensulfonyl-oktahydro-4S,9S-indol-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8341, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8342, 2R-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8343, 2R-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8367, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2R-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8368, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2R-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8469, 2S-([1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-(4-metyl-2S-(2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino)-butyrsyre,

5 8491, 2S-[(1-benzensulfonyl-2-metyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8554, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[2-(o-tolylamino)-benzimidazol-5-yl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8685, 2S-[(1-benzensulfonyl-4R-benzyloksykarbonylamino-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

15 8689, 2S-[(4R-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

20 8690, 2S-[(4R-(6-amino-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8698, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-karbonyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-butyrylamino]-butyrsyre,

8749, 2S-[(4S-(6-amino-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(me-

tyl-(2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 20K PEG-SPA konjugat,

8758, 2S-[(4S-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre
5 20K PEG-SPA konjugat,

8796, 2S-({1-benzensulfonyl-4R-[2-(4-hydroksy-fenyl)-acetyl-amino]-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]butyrsyre,
10

8797, 2S-({1-benzensulfonyl-4R-[3-(4-hydroksy-fenyl)-propionyl-amino]-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]butyrsyre,

15 8809 2S-[(4R-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 20K PEG-SPA konjugat,

9120, 4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-2S-{[1-(4-(E)styryl-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-butyrsyre,
20

9169, 4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-2S-({1-[4-(1-okso-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-benzen sulfonyl]-pyrrolidin-2 S-karbonyl)-amino)-butyrsyre,
25

9171, 2S-([1-(4-acetyl-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-

ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

9182, 4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-2S{[1-(4-vinyl-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-butyrsyre,

9227, 2S-{[(4R-(6-amino)-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 30K PEG-SPA konjugat,

9264, 2S-[2-(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-yl)-acetylamino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

9315, 2S-{[(4R-(6-amino)-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 50K PEG-SPA konjugat,

9418, 2S-{[(4R-(6-amino)-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 20K PEG-SPA konjugat,

9621, 2S-{[1-(benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-({2-[4-(indol-3-ylkarbonylamino)-3-metoksyfenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

7200, 2S-[(1-benzyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

7328, 2S-[(1-metansulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5 7399, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-(2-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylamino}-acetylamino)-butyrsyre,

7855, 3S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-7-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylamino}-heptansyre,

10 8205, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-7-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylamino}-heptansyre,

15 8290, 2S-[(1-furan-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

20 8291, 2S-[(1-furan-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8294, 2S-[(1-tiofen-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

25 8295, 2R-[(1-tiofen-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8582, 2S-[(1-benzensulfonyl-5R-fenyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5 8583, 2S-[(1-metansulfonyl-5R-fenyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8585, 2S-([1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-[4-metyl-2S-({2-[4(indol-3-yl-karbo-nylamino)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8723, 2S-([4S-(6-amino-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8746, 2S-[(4S-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre
20 eller

8929, 2S-(2,6-diklor-benzoylamino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre.

7. Sammensetning ifølge krav 5-6, hvor forbindelsen er modifisert med en polyetylenglykol.

8. Anvendelse av en forbindelse ved fremstilling av et medikament som kan inhibere VLA-4-avhengig celleadhesjon, hvor forbindelsen har den følgende formel:



hvor

R^1 er (N-C₂₋₁₄arylsulfonyl)pyrrolidinyll, (N-C₁₋₁₀alkylsulfonyl)pyrrolidinyll eller (N-C₂₋₁₄-aryl-C₁₋₁₀alkyl)pyrrolidinyll, hvor pyrrolidinyll er eventuelt substitu-
 5 ert med metyll, 1,4-butandiyll, benzyloksykarbonylamino, amino, 6-aminoheksanoylamino, 6-aminoheksanoylamino-mPEG-20K SPA-konjugat, amino-mPEG-20K SPA-konjugat, 3-(4-hydroksy-fenyl)-propionylamino, 6-aminoheksanoylamino-mPEG-30K SPA-konjugat
 10 eller 6-aminoheksanoylamino-mPEG-50K SPA-konjugat;

L' er en hydrokarbon-bindingsenhet med 1 karbonatomkjede og er

- (i) terminalt bundet til R^1 ved -NHC(=O)- og
- (ii) substituert med -COOH;

15 L er C₁₋₄alkyl terminalt bundet til R^3 ved -C(=O)NH-; og

R^3 er av formel $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-$ hvor

R^6 er hydrogen eller C₁₋₁₀alkyl;

R^5 er hydrogen eller C₁₋₁₀alkyl; eller R^5 og R^6 er, tatt sam-
 20 men, -CH₂-CH₂-CH₂- for å danne en heterocyklus med 5 enheter med atomene til hvilke de er bundet;

Y^5 er valgt fra gruppen bestående av -CO-, -O-CO-, -SO₂- og -PO₂-; og

R^4 er en C₂₋₁₄-aryl-C₁₋₁₀-alkylgruppe hvor aryldelen eventuelt er substituert med en til tre substituentter som uavhengig av
 25 hverandre er valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halo-gen, hydroksyll, amino, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy,

alkyl, alkenyl, alkynyl, cyano, karboksy, karboalkoksy, Ar'-substituert alkyl, Ar'-substituert alkenyl, Ar'-substituert alkynyl, 1,2-dioksymetylen, 1,2-dioksyetylen, alkoksy, alkenoksy, alkynoksy, Ar'-substituert alkoksy, Ar'-substituert alkenoksy, Ar'-substituert alkynoksy, alkylamino, alkenylamino, alkynylamino, Ar'-substituert alkylamino, Ar'-substituert alkenylamino, Ar'-substituert alkynylamino, Ar'-substituert karbonyloksy, alkylkarbonyloksy, alifatisk acyl, aromatisk acyl, Ar'-substituert acyl, Ar'-substituert alkylkarbonyloksy, Ar'-substituert karbonylamino, Ar'-substituert amino, Ar'-substituert oksy, Ar'-substituert karbonyl, alkylkarbonylamino, Ar'-substituert alkylkarbonylamino, alkoksy-karbonylamino, Ar'-substituert alkoksykarbonylamino, Ar'-oksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, mono-(Ar'-sulfonyl)amino, bis-(Ar'-sulfonyl)amino, Ar'-substituert alkylsulfonylamino, morfolinokarbonylamino, tiomorfolinokarbonylamino, N-alkyl-guanidino, N-Ar' guanidino, N,N-(Ar',alkyl) guanidino, N,N-(Ar',Ar')guanidino, N,N-dialkyl guanidino, N,N,N-trialkylguanidino, N-alkylurea, N,N-dialkylurea, N-Ar' urea, N,N-(Ar',alkyl)urea og N,N-(Ar')₂ urea;

hvor Ar' er en karbocyklisk eller heterocyklisk arylgruppe med en til tre substituenten valgt fra gruppen bestående av hydrogen, halogen, hydroksyl, amino, nitro, trifluormetyl, trifluormetoksy, alkyl, alkenyl, alkynyl, 1,2-dioksymetylen, 1,2-dioksyetylen, alkoksy, alkenoksy, alkynoksy, alkylamino, alkenylamino eller alkynylamino, alkylkarbonyloksy, alifatisk eller aromatisk acyl, alkylkarbonylamino, alkoksykarbonylamino, alkylsulfonylamino, N-alkyl eller N,N-dialkylurea; eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

9. Anvendelse ifølge krav 8, hvor nevnte forbindelse er

5192, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbo-
nyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fe-
nyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5 5283, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbo-
nyl]-amino}-3-(4-metyl-2S-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-ace-
tylamino)-pentanoylamino)-propionsyre,

6696, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbo-
nyl]-amino -4-[(1-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-
pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-butyrsyre,

10 6697, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbo-
nyl]-amino-3-[(1-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-pyr-
rolidin-2S-karbonyl)-amino]-propionsyre,

6714, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbo-
nyl]-amino}-3-[4-metyl-2S(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fe-
15 nyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-propionsyre,

7234, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbo-
nyl]-amino}-6-(4-metyl-2S-{2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-ace-
tylamino)-pentanoylamino)-heksansyre,

20 7256, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbo-
nyl]-amino}-6-[(1-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-
pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-heksansyre,

7578, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbo-
nyl]-amino}-4-[2-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-ace-
tyl)-amino)-acetylamino]-butyrsyre,

25 7662, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-
[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-
amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8221, 2S-([1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-2-metyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5 8308, 2S-[(1-metansulfonyl-oktahydro-4S,9S-indol-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl{2-[4-(3-o-tolyl-urcido)-fenyl]-acetyl]-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8309, 2S-[(1-benzensulfonyl-oktahydro-4S,9S-indol-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

10 8341, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8342, 2R-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

15

8343, 2R-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8367, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2R-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

20

8368, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2R-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-urcido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

25 8469, 2S-([1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-(4-metyl-2S-(2-[4(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl-amino)-pentanoylamino)-butyrsyre,

8491, 2S-[(1-benzensulfonyl-2-metyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8554, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-
5 [4-metyl-2S-(metyl-{2-[2-(o-tolylamino)-benzimidazol-5-yl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8685, 2S-[(1-benzensulfonyl-4R-benzyloksykarbonylamino-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

10 8689, 2S-[(4R-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8690, 2S-{[4R-(6-amino-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,
15 syre,

8698, 2S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-karboksy-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-butyrylamino]-butyrsyre,

20 8749, 2S-{[4S-(6-amino-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre
20K PEG-SPA konjugat,

8758, 2S-[(4S-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-
25 amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 20K PEG-SPA konjugat,

8796, 2S-({1-benzensulfonyl-4R-[2-(4-hydroksy-fenyl)-acetylamino]-pyrrolidin-2S-karbonyl}amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

5 8797, 2S-({1-benzensulfonyl-4R-[3-(4-hydroksy-fenyl)-propionylamino]-pyrrolidin-2S-karbonyl}amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8809 2S-[(4R-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre 20K PEG-SPA konjugat,

10

9120, 4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-2S{[1-(4-(E)styryl-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-butyrsyre,

15

9169, 4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-2S({1-[4-(1-okso-1,3-dihydroisoindol-2-yl)-benzensulfonyl]-pyrrolidin-2S-karbonyl}-amino)-butyrsyre,

20 9171, 2S-([1-(4-acetyl-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

9182, 4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-2S{[1-(4-vinyl-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-butyrsyre,

25

9227, 2S-([4R-(6-amino)-heksanoylamino]-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-

o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyr-
syre 30K PEG-SPA konjugat,

9264, 2S-[2-(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-yl)-acetylamino]-
4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-
5 amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

9315, 2S-{[(4R-(6-amino)-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-
pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-
o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyr-
syre 50K PEG-SPA konjugat,

10 9418, 2S-{[(4R-(6-amino)-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-
pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-
o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyr-
syre 20K PEG-SPA konjugat,

9621, 2S-{[1-(benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-
15 4-[4-metyl-2S-({2-[4-(indol-3-yl-karbonylamino)-3-methoksyfe-
nyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

7200, 2S-[(1-benzyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-
[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-
amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

20 7328, 2S-[(1-metansulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-
[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-
amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

7399, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbo-
nyl]-amino}-4-(2-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylami-
25 no}-acetylamino)-butyrsyre,

7855, 3S-[(1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-7-
{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylamino}-heptansyre,

8205, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-7-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetylamino}-heptansyre,

5 8290, 2S-[(1-furan-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8291, 2S-[(1-furan-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

10 8294, 2S-[(1-tiofen-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2R-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

15 8295, 2R-[(1-tiofen-2-ylmetyl-5-okso-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8582, 2S-[(1-benzensulfonyl-5R-fenyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

20 8583, 2S-[(1-metansulfonyl-5R-fenyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8585, 2S-{[1-(3,5-diklor-benzensulfonyl)-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-({2-[4-(indol-3-yl-karbonylamino)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

25 8723, 2S-{[4S-(6-amino-heksanoylamino)-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl]-amino}-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-

tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl)-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre,

8746, 2S-[(4S-amino-1-benzensulfonyl-pyrrolidin-2S-karbonyl)-amino]-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]-acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre eller

8929, 2S-(2,6-diklor-benzoylamino)-4-[4-metyl-2S-(metyl-{2-[4-(3-o-tolyl-ureido)-fenyl]acetyl}-amino)-pentanoylamino]-butyrsyre.

10. Anvendelse ifølge ethvert av kravene 8-9, hvor forbindelsen er modifisert med en polyetylenglykol.