

[19]中华人民共和国国家知识产权局

[51]Int. Cl⁷

C07K 5/023

A61K 38/05 A61K 38/06

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 98808380.9

[43]公开日 2000年9月20日

[11]公开号 CN 1267306A

[22]申请日 1998.8.14 [21]申请号 98808380.9

[30]优先权

[32]1997.8.23 [33]DE [31]19736772.0

[86]国际申请 PCT/EP98/05161 1998.8.14

[87]国际公布 WO99/10371 德 1999.3.4

[85]进入国家阶段日期 2000.2.22

[71]申请人 默克专利股份有限公司

地址 德国达姆施塔特

[72]发明人 G·霍尔茨曼 S·古德曼

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

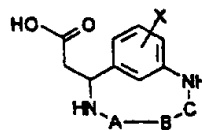
代理人 唐伟杰

权利要求书 4 页 说明书 22 页 附图页数 0 页

[54]发明名称 作为粘着抑制剂的环肽衍生物

[57]摘要

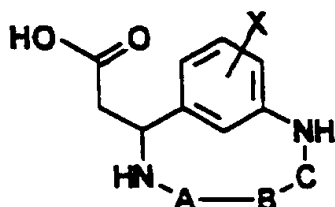
通式 I 化合物及其盐,其中 X,A,B 和 C 具有权利要求 1 中的定义,可用作 整联蛋白抑制剂,特别用于预防和治疗循环疾病,血栓形成,心肌梗塞,冠心病,动脉硬化,以及在血管生成支持或蔓延的病理学过程中的使用,并用于肿瘤治疗。



ISSN 1008-4274

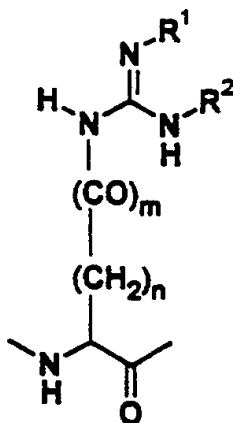
权利要求书

1、通式 I 的化合物及其盐



其中

A 是 Gly, Ala 或 NH-NH-CO, 其中所述氨基酸可以是其衍生物,
B 是通式 II 的残基

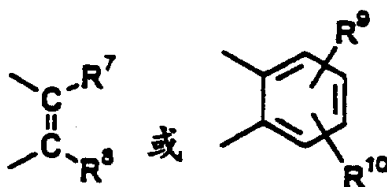


C 是 $-(CO)_p-(CH_2)_q-(CO)_r-$ 或 $-(CO)_p-CH=CH-(CO)_r-$, 在每种情况下, m, p, r 分别是 0 或 1,

n, q 在每种情况下分别是 1, 2, 3, 或 4,

R¹ 和 R² 在每种情况下分别是 H 或烷基,

R¹ 和 R² 还可一起形成



R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰ 在每种情况下分别是 H, 烷基, Ar, OR⁶, Hal, NO₂, NR⁶R^{6'}, NHCOR⁶, CN, NHSO₂R⁶, COOR⁶ 或 COR⁶,



X 是 H, Hal, 烷基或 Ar,

Ar 是苯基, 它可以是未取代的或被 R^3 , R^4 , 或 R^5 单, 二或三取代, 或是未取代的萘基,

R^3 , R^4 , 或 R^5 在每种情况下分别是 R^6 , OR^6 , Hal, NO_2 , $NR^6R^{6'}$, $NHCOR^6$, CN , $NHSO_2R^6$, $COOR^6$ 或 COR^6 ,

R^6 , $R^{6'}$ 在每种情况下分别是 H, 烷基, 苯基或苄基, 且

Hal 是 F, Cl, Br 或 I,

且如果存在光学活性的氨基酸残基和氨基酸衍生物, D 和 L 形式都包括。

2、按照权利要求 1 的通式化合物的对映体或非对映异构体。

3、按照权利要求 1 的通式 I 化合物:

a) (8S, 14S)-2-(8-(3-胍基丙基)-3, 6, 9, 12-四氧-2, 7, 10, 13-四氮杂双环[13.3.1]十九碳-16, 18, 19-三烯-14-基)乙酸;

b) (9S, 15S)-2-(9-(3-胍基丙基)-3, 7, 10, 13-四氧-2, 8, 11, 14-四氮杂双环[14.3.1]二十碳-17, 19, 20-三烯-15-基]乙酸;

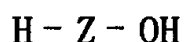
c) (8S, 14S)-(8-(3-胍基丙基)-18-甲基-3, 6, 9, 12-四氧-2, 7, 10, 13-四氮杂双环[13.3.1]十九碳-1(18), 15(19), 16-三烯-14-基]乙酸;

d) (6S, 12S)-(6-(3-胍基丙基)-4, 7, 10-三氧-2, 5, 8, 11-四氮杂双环[11.3.1]十七碳-1(17), 13, 15-三烯-12-基)乙酸;

和它们的盐。

4、制备权利要求 I 的通式 I 化合物及其盐的方法, 其特征在于:

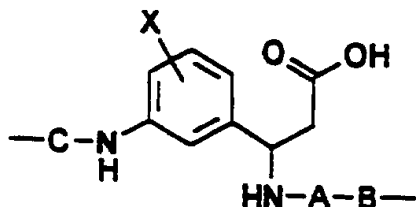
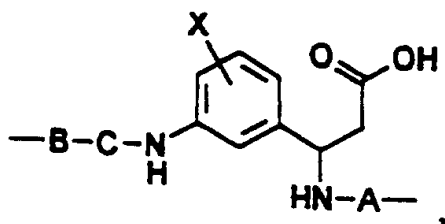
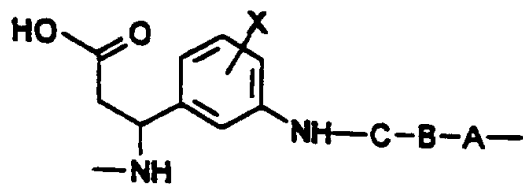
(a) 通式 III 化合物



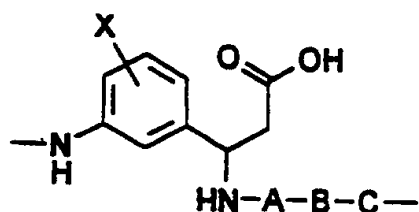
III

其中

Z 是



或



且 X, A, B 和 C 具有权利要求 1 中的定义,

或通式 III 化合物的反应活性衍生物用环化剂处理,

或

b) 通式 I 化合物用溶剂分解剂或氢解剂处理使其从功能性衍生物转化为游离形式, 和/或用酸或碱处理碱性或酸性的通式 I 化合物将其转化为它们的盐。

5、制备药物制剂的方法, 其特征在于, 将权利要求 1 的通式 I 化合物和/或一种其生理上可接受的盐与至少一种固体, 液体或半液体赋形剂或助剂一起制成合适的剂量形式。

6、药物制剂, 其特征在于含有至少一种权利要求 1 的通式 I 化合物和/或一种其生理上可接受的盐。



7、权利要求 1 的通式 I 化合物将其生理上可接受的盐用作整联蛋白抑制剂用于控制循环疾病，血栓形成，心肌梗塞，冠心病，动脉硬化，中风，心绞痛，肿瘤，骨质疏松症，炎症，感染和血管成形术后的再狭窄等疾病。

8、权利要求 1 通式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐在血管生成支持或蔓延的病理学过程中的应用。

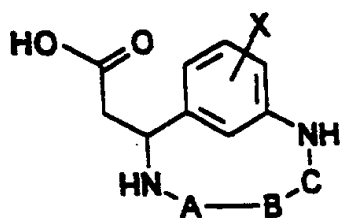
9、权利要求 1 的通式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐用于制备药物。

10、权利要求 1 的通式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐在控制疾病中的应用。

说明书

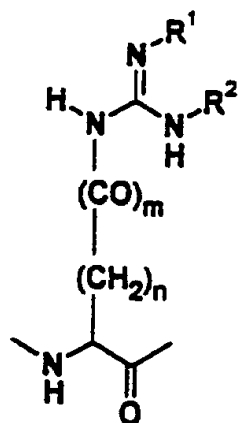
作为粘着抑制剂的环肽衍生物

本发明涉及通式 I 的化合物及其盐



其中

A 是 Gly, Ala 或 NH-NH-CO, 其中所述氨基酸可以是其衍生物,
B 是通式 II 的残基



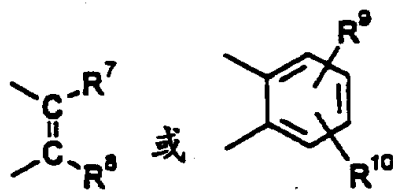
C 是 $-(CO)_p-(CH_2)_q-(CO)_r-$ 或 $-(CO)_p-CH=CH-(CO)_r-$, 在每种情况下, m,

p, r 分别是 0 或 1,

n, q 在每种情况下分别是 1, 2, 3, 或 4,

R¹ 和 R² 在每种情况下分别是 H 或烷基,

R¹ 和 R² 还可一起形成





R^7, R^8, R^9, R^{10} 在每种情况下分别是 H, 烷基, Ar, OR^6 , Hal, NO_2 , $NR^6R^{6'}$, $NHCOR^6$, CN, $NHSO_2R^6$, $COOR^6$ 或 COR^6 ,

X 是 H, Hal, 烷基或 Ar,

Ar 是苯基, 它可以是未取代的或被 R^3, R^4 , 或 R^5 单, 二或三取代, 或是未取代的萘基,

R^3, R^4 , 或 R^5 在每种情况下分别是 R^6, OR^6 , Hal, NO_2 , $NR^6R^{6'}$, $NHCOR^6$, CN, $NHSO_2R^6$, $COOR^6$ 或 COR^6 ,

$R^6, R^{6'}$ 在每种情况下分别是 H, 烷基, 苯基或苄基, 且

Hal 是 F, Cl, Br 或 I,

且如果存在光学活性的氨基酸残基和氨基酸衍生物, 则 D 和 L 形式都包括。

在例如 DE4310643 或 EP0683173 中公开了类似的环状肽。

本发明的目的是基于发现了具有有价值性质的新化合物, 特别是它们可用于制药。

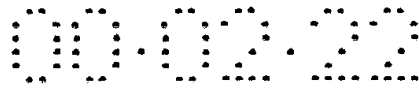
已发现通式 I 化合物及其盐具有有价值的药理学性质和良好的耐受性。它们尤其可作为整联蛋白抑制剂, 特别是抑制 α_v - β_3 -或 β_5 -整联蛋白受体与配体之间的相互作用, 例如抑制血纤蛋白原与 β_3 整联蛋白受体的结合。该化合物在整联蛋白 $\alpha_v\beta_1, \alpha_v\beta_3, \alpha_v\beta_5, \alpha_{IIb}\beta_3$ 和 $\alpha_v\beta_6$ 和 $\alpha_v\beta_8$ 情况下显示出特别的活性。

该作用可使用, 例如, J.W. Smith 等在 J. Biol. Chem. 265, 12267-12271(1990)中描述的方法证明。

P.C. Brooks, R.A. Clark 和 D.A. Cheresh 在 Science 264, 569-71(1994)中描述了血管生成起源与血管整联蛋白和细胞外基质蛋白之间相互作用的依赖关系。

P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier 和 D.A. Cheresh 在 Cell 79, 1157-64(1994)中描述了抑制该相互作用的可能性和因此用环肽起始血管生成性血管细胞的程序死亡(程序化细胞死亡)。

通式 I 化合物可阻断整联蛋白和配体之间的相互作用, 例如, 血



纤蛋白原与血纤蛋白原受体（糖蛋白 IIb/IIIa）之间的相互作用，作为 GPIIb/IIIa 拮抗剂防止通过迁移产生的肿瘤细胞的扩散。这可以通过下面的试验证实：

通过由肿瘤细胞与血小板之间的相互作用形成微聚体 (microaggregates) (microthrombi) 使得肿瘤细胞从局部肿瘤扩散到血管系统中。肿瘤细胞在微聚体保护下被筛选，因此不能被免疫系统识别。

微聚体可固定到血管壁上，通过进一步的渗透加速了肿瘤细胞进入组织。

由于小血栓的形成是通过血纤蛋白原结合到活化血小板上的血纤蛋白原受体上介导的，因此 GPIIa/IIIb 拮抗剂可看作有效的迁移抑制剂。

通式 I 化合物可用作人类和兽医用药的药物活性化合物，特别用于预防和/或治疗下列疾病：循环疾病，血栓形成，心肌梗塞，动脉硬化，发炎，中风，心绞痛，肿瘤，骨质溶解疾病如骨质疏松症，病理性生成血管疾病，如，炎症，眼科疾病，糖尿病视网膜炎，视网膜黄斑变性，近视，眼网状内皮细胞真菌病 (ocular histoplasmosis)，类风湿性关节炎，骨关节炎，潮红青光眼，溃疡性结膜炎，克罗恩氏病，血管成形术后再狭窄，病毒性感染，细菌性感染，真菌感染，急性肾衰竭和支撑修复过程的伤口修复。

通式 I 化合物可作为具有抗微生物活性的物质用于使用生物材料，植入物，导管或心脏起搏器的手术中。

它们在这里具有抗菌剂的作用。抗微生物活性的效果可通过 P. Valentin-Weigund 等，在 *Infection and Immunity*, 2851-2855 (1988) 中描述的方法证明。

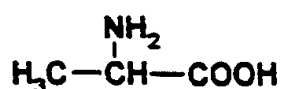
由于通式 I 化合物是血纤蛋白原结合抑制剂并因此是血小板上的血纤蛋白原的配体，它们可在体内用作诊断试剂用于检测和定位血管系统中的血栓，条件是它们被取代，例如，被放射活性或 UV-可检测的残基取代。



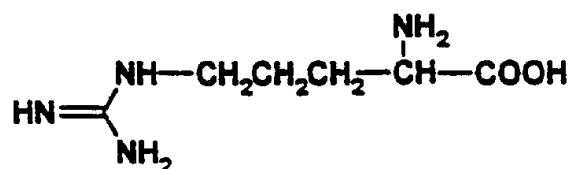
通式 I 化合物可用作血纤蛋白原结合抑制剂和研究血小板在不同活化阶段中的新陈代谢的有效辅助剂或血纤蛋白原受体分子内信号机理。插入“标记”的可检测单元机制，例如，用 ^3H 标记的同位素，可在结合受体后，调查所述机制。

上述和下面所列的氨基酸残基的缩写代表下列氨基酸：

Ala 丙氨酸



Arg 精氨酸



Gly 甘氨酸



另外，下列缩写具有下述意义：

Ac 乙酰基

Boc 叔丁氧羰基

CBZ 或 Z 苄氧羰基

DCCI 二环己基碳化二亚胺

DMAP 4-二甲基氨基吡啶

DMF 二甲基甲酰胺

EDCI N-乙基-N,N'-(二甲基氨基丙基)碳化二亚胺

Et 乙基

FCA 荧光素羧酸

Fmoc 9-芴基甲氧羰基

HOBt 1-羟基苯并三唑

HONSu N-羟基琥珀酰亚胺

MBHA 4-甲基二苯甲胺



Me	甲基
Mtr	4-甲氧-2, 3, 6-三甲基苯磺酰基
NMM	N-甲基吗啉
Obzl	苄基酯
Oct	辛酰基
OEt	乙基酯
OMe	甲基酯
OtBu	叔丁基酯
POA	苯氧基乙酰基
Sal	水杨酰基
TFA	三氟乙酸
Trt	三苯甲基

如果上述氨基酸可存在多种对映异构体形式，则上述和下述的，例如，作为通式 I 化合物的组分，包括所有这些形式和它们的混合物（例如，DL 形式）。另外，氨基酸，例如作为通式 I 化合物的组分时，也可在已知的相应保护基保护下存在。

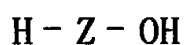
所述前药衍生物也包括在本发明的化合物中，即，用在体内可迅速清除而转化为本发明活性化合物的基团，例如，烷基或乙酰基，糖或寡肽修饰的通式 I 化合物。

这些还包括本发明化合物的生物可降解衍生物，例如，在 Int. J. Pharm. 115, 61-67(1995)中描述的那些。

具有非特异构型的氨基酸是指它们具有(S)或(L)构型。

本发明还涉及权利要求 1 的通式 I 化合物及其盐的制备方法，其特征在于

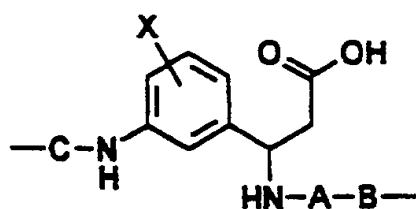
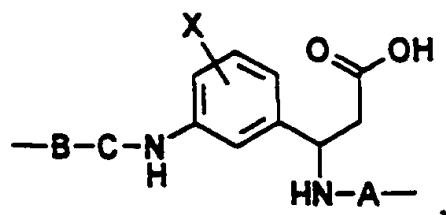
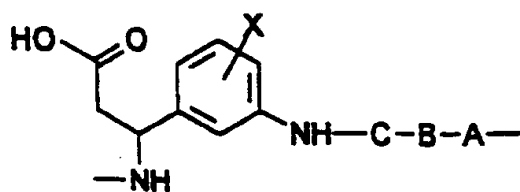
(a)通式 III 化合物



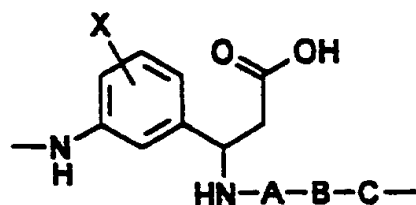
III

其中

Z 是



或



且 X, A, B 和 C 具有权利要求 1 中的定义,

或通式 III 化合物的反应活性衍生物用环化剂处理,

或

b) 通式 I 化合物用溶剂分解剂或氢解剂处理使其从它的一种功能性衍生物变为游离形式, 和/或用酸或碱处理碱性或酸性的通式 I 化合物将其转化为它们的盐。

在上文和下文中, 除非另有说明, 残基 X, A, B, C, R¹, R², m, n, p, q 和 z 具有通式 I, II 和 III 中的定义。

在上述通式中, X 优选为 H, Hal 或烷基, 特别是 H, Cl 或 CH₃。

在上述通式中, 烷基具有 1-6 个碳原子, 且优选甲基, 乙基, 丙

基, 异丙基, 丁基, 异丁基, 仲丁基或叔丁基, 且还包括戊基, 1-, 2-, 3-甲基丁基, 1, 1-, 1, 2-或, 2, 2-二甲基丙基, 1-乙基丙基, 己基, 1-, 2-, 3-或 4-甲基戊基, 1, 1-, 1, 2-, 1, 3-, 2, 2-, 2, 3- 或 3, 3-二甲基丁基, 1-或 2-乙基丁基, 1-乙基-1-甲基丙基, 1-乙基-2-甲基丙基, 1, 1, 2-或 1, 2, 2-三甲基丙基. 烷基特别优选甲基.

R^7 , R^8 , R^9 和 R^{10} 优选 H.

所述氨基酸和氨基酸残基可以是衍生的, 优选 N-甲基, N-乙基, N-丙基, N-苄基或 C_{α} -甲基衍生物.

另外, 还特别优选羧基侧链的甲基, 乙基, 丙基, 丁基, 叔丁基, 新戊基或苄基酯, 进一步优选精氨酸衍生物, 其可在 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 基团上被乙酰基, 苯甲酰基, 甲氧羰基或乙氧羰基残基取代.

R^6 和 $R^{6'}$ 优选, 例如, H, 甲基或乙基, 且进一步优选苄基或苯基.

OR^6 优选, 例如, 羟基或甲氧基.

COR^6 是烷酰基, 且优选甲酰基, 乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 戊酰基或己酰基.

Ar 是苯基, 它可以是未取代的, 优选如前所述, 单取代的, 特别优选苯基, 邻-, 间-或对-甲苯基, 邻-, 间-或对-乙基苯基, 邻-, 间-或对-丙基苯基, 邻-, 间-或对-异丙基苯基, 邻-, 间-或对-叔丁基苯基, 邻-, 间-或对-三氟甲基苯基, 邻-, 间-或对-羟基苯基, 邻-, 间-或对-硝基苯基, 邻-, 间-或对-氨基苯基, 邻-, 间-或对-(N-甲基氨基)苯基, 邻-, 间-或对-乙酰氨基苯基, 邻-, 间-或对-(三氟甲氧基)苯基, 邻-, 间-或对-氟基苯基, 邻-, 间-或对-甲氧基苯基, 邻-, 间-或对-乙氧基苯基, 邻-, 间-或对-羧基苯基, 邻-, 间-或对-甲氧羰基苯基, 邻-, 间-或对-乙氧羰基苯基, 邻-, 间-或对-苄氧羰基苯基, 邻-, 间-或对-(羧甲氧基)苯基, 邻-, 间-或对-(甲氧羰基甲氧基)苯基, 邻-, 间-或对-(甲氧羰基乙氧基)苯基, 邻-, 间-或对-(N, N-二甲基氨基)苯基, 邻-, 间-或对-(N-乙基氨基)苯基, 邻-, 间-或对-(N, N-二乙基氨基)苯基, 邻-, 间-或对-氟苯基, 邻-, 间-或对-溴苯基, 邻-, 间-或对-氯苯基, 邻-, 间-或对-(二氟甲氧基)苯基, 邻-, 间-或

对-(氟甲氧基)苯基, 邻-, 间-或对-乙酰基苯基, 邻-, 间-或对-乙酰基苯基, 邻-, 间-或对-丙酰基苯基, 邻-, 间-或对-丁酰基苯基, 邻-, 间-或对-戊酰基苯基, 邻-, 间-或对-(甲磺酰氨基)苯基, 邻-, 间-或对-苯氧基苯基, 邻-, 间-或对-甲硫基苯基, 邻-, 间-或对-甲基亚磺酰基苯基, 邻-, 间-或对-甲磺酰基苯基或萘基。

氨基保护基优选指乙酰基, 丙酰基, 丁酰基, 苯基乙酰基, 苯甲酰基, 甲苯酰基, POA, 甲氧羰基, 乙氧羰基, 2,2,2-三氯乙氧羰基, Boc, 2-碘乙氧羰基, CBZ(苯酯基), 4-甲氧苄氧羰基, Fmoc, Mtr 或苄基。

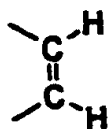
通式 I 化合物具有至少两个手性中心, 并因此存在多个立体异构体形式。通式 I 化合物包括所有这些形式。

因此, 本发明特别涉及那些通式 I 化合物, 其中至少一个所述残基具有上述优选定义的化合物。化合物的一些优选基团可用下面子通式 Ia, Ib, 和 Ic 表示, 其相应于通式 I, 且其中

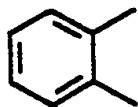
在 Ia 中, X 是 H, 烷基或 Hal,
 R^1, R^2 是 H,
 m 是 0,
 n 是 3,
 p, r 是 1, 且
 q 是 2 或 3, 且

在 Ib 中, X 是 H, 烷基或 Hal,
 R^1, R^2 是 H,
 m 是 0,
 n 是 3,
 p 是 1,
 r 是 0, 且
 q 是 1, 且

在 Ic 中, X 是 H, 烷基或 Hal,
R¹, R² 一起形成,



或



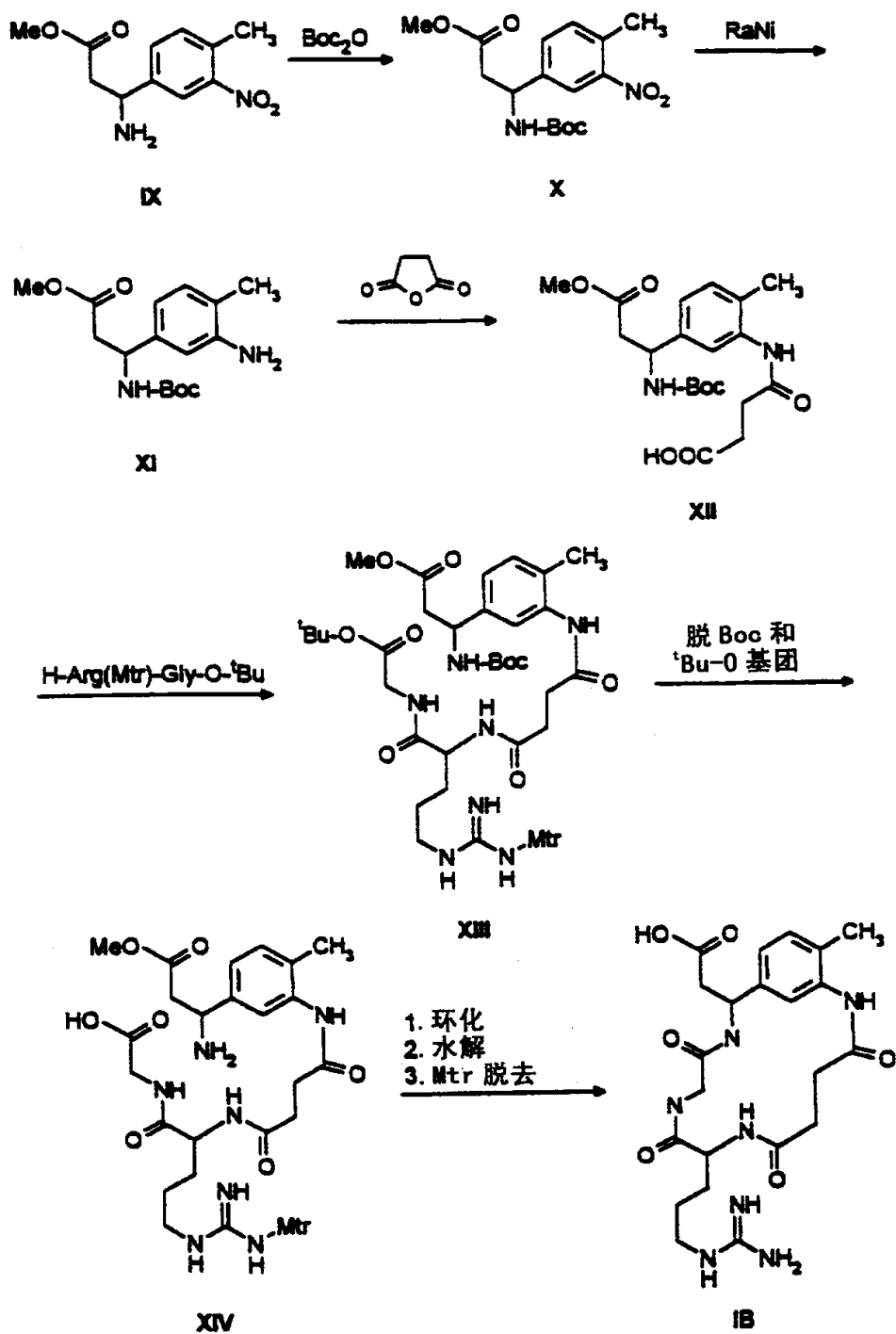
m 是 1,
n 是 2,
p, r 是 1, 且
q 是 2.

通式 I 化合物及其制备起始物可用别的已知方法制备, 例如在文献中描述的方法 (例如, 在标准操作如 Houben-Weyl, methoden der Organischen Chemie [methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), 即在已知且适合于所述反应的反应条件下进行反应来制备。在这种情况下, 用法可有各种不同, 它们是已知的且在这里不再详述。

如果需要, 起始物可原地生成, 即不需将它们从反应混合物中分离出来, 而是立刻进行下一步反应得到通式 I 化合物。

通式 I 化合物, 例如可按照下面路线 1 和 2 制备:

路线 2:





路线 1 中重要的 3-氨基-3-(3-硝基苯基)-丙酸单元按照 J. Org. Chem. 25, 1785 (1960) 中描述的方法从 3-硝基苯甲醛, 丙二酸和乙酸铵制备。在合成类似的化合物时使用相应的硝基苯甲醛衍生物。

通式 I 化合物优选在肽合成条件下环化通式 III 化合物获得。在这种情况下, 该反应可按照肽合成的常规方法方便地进行, 例如, 在 Houben-Weyl, l. c., Volume 15/II, 1-806 页 (1974) 中描述的方法。

反应优选在脱水剂存在下进行, 例如, 碳化二亚胺, 如 DCCI 或 EDCI, 另外如丙烷磷酸酐 (参见, Angew. Chem. 92, 129 (1980)), 二苯基磷酰叠氮化物或 2-乙氧-N-乙氧羰基-1, 2-二氢喹啉, 在惰性溶剂中, 例如, 卤代烃如四氢呋喃或二噁烷, 酰胺如 DMF 或二甲基乙酰胺, 腈如乙腈, 在二甲基亚砷或这些溶剂存在下, 在约 -10 至 40, 优选 0 - 30°C 温度范围内反应。为了加速用于分子间肽结合的分子内环化, 优选在稀溶液中进行反应。

根据所使用的反应条件, 反应时间在几分钟至 14 天之间。

除了使用通式 III 化合物, 也可以使用通式 III 化合物的衍生物, 优选使用预先活化的羧酸, 或羧酸卤化物, 对称的或混合酸酐或活性酯。此类在一般酰化反应中活化羧基的基团在文献中有描述 (例如, 在标准操作如 Houben-Weyl, methoden der Organischen Chemie [methods of Organic Chemistry], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart)。活化酯很容易在原地形成, 例如, 加入 HOBt 或 N-羧基琥珀酰亚胺。

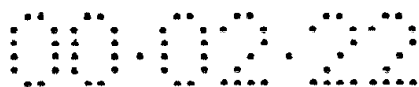
通常, 反应在惰性溶剂中进行, 当使用羧酸卤化物时在酸结合剂存在下进行, 优选有机碱如三乙胺, 二甲基苯胺, 吡啶或喹啉。

还优选加入碱金属或碱土金属氢氧化物, 碱金属或碱土金属的碳酸盐或碳酸氢盐或其他弱酸盐, 优选钾, 钠, 钙或铯。

通常, 通式 III 起始物是新的。它可用已知的肽合成方法制备。

式 I 化合物也可通过溶剂分解, 尤其是水解, 或氢解将它们从其官能性衍生物游离出来来得到。

优选的用于溶剂分解或氢解的起始物是那些代替一个或多个游离



氨基和/或羟基，含有相应的保护的氨基和/或羟基的化合物，优选那些，代替 H 原子与 N 原子相连的带有用氨基保护基的化合物，例如，通式 I 中代替 NH₂ 的含有 NHR' 基团（其中 R' 是氨基保护基，例如，Boc 或 CBZ）的化合物。

起始物进一步优选那些，代替羟基中的 H 原子的带有羟基保护基的化合物，例如，通式 I 中代替羟基苯基的含有 R''-邻-苯基基团的（其中 R'' 是羟基保护基）。

在起始物分子中可存在多个相同或不同的保护氨基和/或羟基。如果存在的保护基不同，在多数情况下可选择除去。

术语“氨基保护基”是通常已知的且是那些适于保护（用于阻断）氨基进行化学反应，但在分子中其他部分进行完所需化学反应之后容易除去的基团。一般这类基团有，优选未取代或取代的酰基，芳基，芳烷氧甲基或芳烷基。由于氨基保护基在所需反应（或反应顺序）完成后除去，因此对它们的性质和大小没有特别的要求；但是，优选它们含有 1-20 个，更优选具有 1-8 个碳原子。术语“酰基”在本发明反应中应解释为最大的范围。它包括衍生自脂肪族，芳香脂肪族，芳香族或杂环羧酸或磺酸的酰基，而且还包括，特别是，烷氧羰基，芳氧羰基和特别是芳烷氧羰基。此类型的酰基的例子有烷酰基如乙酰基，丙酰基，丁酰基；芳烷酰基如苯基乙酰基；芳酰基如苯甲酰基或甲苯甲酰基；芳氧烷酰基如 POA；烷氧羰基如甲氧羰基，乙氧羰基，2,2,2-三氯乙氧羰基，Boc，2-碘乙氧羰基；芳烷氧羰基如 CBZ（“苯酯基”），4-甲氧苄氧羰基，Fmoc；芳基磺酰基如 Mtr。优选的氨基保护基为 Boc 和 Mtr，且还包括 CBZ，Fmoc，苄基和乙酰基。

术语“羟基保护基”也是通常已知的且是那些适于防止羟基进行化学反应，但在分子中其他部分进行完所需化学反应之后容易除去的基团。一般这类基团有上述未取代或取代的芳基，芳烷基或酰基，另外还包括烷基。由于羟基保护基在所需反应或反应顺序完成后除去，因此对它们的性质和大小没有特别的要求；但是，优选它们含有 1-20 个，更优选具有 1-10 个碳原子。羟基保护基的例子有，苄基，对



-硝基苯甲酰基，对-甲苯磺酰基，叔丁基和乙酰基，特别优选苄基和叔丁基。COOH 优选以其叔丁基酯的形式被保护。

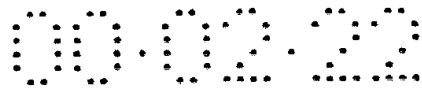
根据所使用的保护基，例如可使用强酸，方便地使用 TFA 或高氯酸，但也可使用其他无机强酸如盐酸或硫酸，其他强有机羧酸如苯-或对甲苯磺酸将通式 I 化合物从其功能性衍生物中游离出来。可以加入惰性溶剂，但不是必须的。合适的惰性溶剂优选是有机溶剂，例如羧酸如乙酸，醚如四氢呋喃或二噁烷，酰胺如 DMF，卤代烃如二氯甲烷，和醇如甲醇，乙醇或异丙醇，还有水。另外，上述溶剂的混合物也是合适的。在不加入另外的溶剂时，优选使用过量的 TFA，高氯酸以乙酸与 70% 高氯酸比为 9:1 的混合物形式使用。裂解的反应在约 0 - 约 50℃ 的温度范围内可容易的进行，优选 15 - 30℃ (室温)。

基团 Boc, OtBu 和 Mtr 可以，例如，优选使用 TFA 在二氯甲烷或使用约 3 - 5N HCl 在二噁烷中在 15-30℃ 除去，Fmoc 基团可使用约 5 - 50% 二甲胺，二乙胺或吡啶于 DMF 中的溶液在 15 - 30℃ 除去。

三苯甲基用于保护氨基酸组氨酸，天冬酰胺，谷酰胺和半胱氨酸。根据所需最终产物进行消除反应，使用 TFA/10% 苯硫酚，可除去所有所述氨基酸的三苯甲基，当使用 TFA/苯甲醚或 TFA/硫代苯甲醚时，只有组氨酸，天冬酰胺，谷酰胺的三苯甲基被除去，而半胱氨酸侧链上的三苯甲基仍保留。

氢解可消除的保护基 (例如，CBZ 或苄基)，例如可用氢气在催化剂存在下 (例如，贵金属催化剂如钯在炭上) 处理除去。这里合适的溶剂是上述那些溶剂，特别是，例如，醇如甲醇或乙醇或酰胺如 DMF。通常，氢解在约 0 - 100℃ 和约 1 - 200bar 的压力下进行，优选在 20 - 30℃ 和 1 - 10bar。CBZ 基团的氢解很容易进行，例如，在 5 - 10% Pd/C 在甲醇中或使用甲酸铵 (代替氢) 在 Pd/C 上在甲醇/DMF 于 20 - 30℃ 条件下进行。

通式 I 化合物的碱可使用酸转化为相关的酸加成盐，例如在惰性溶剂中如乙醇使用等当量的碱与酸反应然后蒸发溶剂。特别是，可得到生理学上的可接受盐的酸是适用于该反应的。因此可使用无机酸，



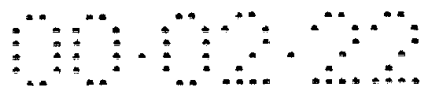
例如硫酸，硝酸，氢卤酸如盐酸或氢溴酸，磷酸如正磷酸，氨基磺酸，另外，还可使用有机酸，特别是脂肪族，脂环族，芳香脂肪族，芳香族或杂环单或多元羧酸，磺酸或硫酸，例如，甲酸，乙酸，丙酸，新戊酸，二乙基乙酸，丙二酸，琥珀酸，庚二酸，富马酸，马来酸，乳酸，酒石酸，苹果酸，柠檬酸，葡糖酸，抗坏血酸，烟酸，异烟酸，甲-或乙磺酸，乙二磺酸，2-羟基乙磺酸，苯磺酸，对甲苯磺酸，萘单-和二磺酸，月桂基硫酸。非生理上可接受的酸盐，例如，苦味酸盐，可用于分离和/或纯化通式 I 化合物。

另外，通式 I 化合物的酸可通过与碱反应转化为生理上可接受的金属或铵盐。在此情况下合适的盐有，特别是，钠，钾，镁，钙和铵盐，且还包括取代的铵盐，例如，二甲基-，二乙基或二异丙基铵盐，单乙醇-，二乙醇-或二异丙基铵盐，环己基-或二环己基铵盐，二苄基亚乙基二铵盐，另外，还包括，例如与精氨酸或赖氨酸形成的盐。

本发明还涉及使用通式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐制备药物制剂，特别是通过非化学途径。在这里，可通过与至少一种固体，液体和/或半液体赋形剂或助剂，且如果需要，与一种或多种其他活性化合物结合制成合适的剂量形式。

本发明还涉及至少含有一种通式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐的药物制剂。

这些制剂可用作人类用药或兽医用药。合适的赋形剂有有机或无机物质，它们适于肠道(例如，口服)或非肠道给药，局部使用或以吸入喷雾形式给药，且它们不与新化合物反应，例如水，植物油，苄基醇，亚烷基二醇，聚乙二醇，三乙酸甘油酯，明胶，糖类如乳糖或淀粉，硬脂酸镁，滑石，凡士林。特别是，片剂，药丸，包衣片剂，胶囊，粉剂，颗粒剂，糖浆，液汁(juices)或滴剂用于口服给药，栓剂用于直肠给药，溶液，优选油性或含水溶液，还包括悬浮液，乳液或植入物用于肠胃外给药，且软膏，乳膏或粉剂用于局部给药。新化合物也可以被冷冻干燥并可例如，用于制备注射制剂。所得制剂是灭菌的和/或可含有助剂如润滑剂，防腐剂，稳定剂和/或润湿剂，乳化剂，



用于影响渗透压的盐，缓冲物质，着色剂，矫味剂和/或一种或多种其他活性物质，例如，一种或多种维生素。

对于吸入喷雾给药，可使用含有活性化合物溶于或悬浮于推进剂或推进剂混合物（例如，CO₂或氯氟烃）中的物质喷雾。方便地，在此情况下，活性化合物可以微粒化形式使用，也可以存在一种或多种另外的生理上可接受的溶剂，例如，乙醇。可借助常规吸入器用吸入溶液给药。

通式 I 化合物及其生理上可接受的盐可用作整联蛋白抑制剂用于控制疾病，特别用于控制循环疾病，血栓形成，心肌梗塞，冠心病，动脉硬化，中风，心绞痛，肿瘤，骨质疏松症，炎症，感染和血管成形术后的再狭窄等疾病。

权利要求 1 的通式 I 化合物和/或其生理上可接受的盐也用于血管生成支持或蔓延的病理学过程，特别用于肿瘤或类风湿性关节炎。

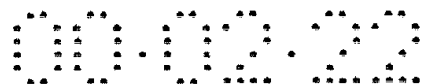
在这种情况下，本发明的物质可按照类似于其他商业可得的方法给药，特别是类似于 US-A-4472305 中描述的化合物，优选在约 0.05-500mg 范围的剂量给药，更优选 0.5-100mg 每剂量单位的范围内给药。日剂量优选在约 0.01-2mg/kg 体重之间。对于每一个具体患者的具体剂量，应考虑到各种因素，例如，所使用具体化合物的效能，患者的年龄，体重，健康一般状况，性别，饮食，给药时间和途径，排泄率，联合用药情况和要治疗疾病的严重程度。优选肠胃外给药。

通式 I 化合物还可用作整联蛋白配体用于制备亲和色谱柱，该柱用于制备整联蛋白的纯形式。

配体，即通式 I 化合物，在此情况下通过锚(anchor)功能基，例如，游离羧基，共价偶合到聚合物载体上。

合适的聚合物载体有聚合物固体相，优选具有亲水性，这在肽化学中是已知的，例如，交联的多糖如纤维素，琼脂糖或交联葡聚糖[®]，丙烯酰胺，基于聚乙二醇或 Tentakel polymers[®]的聚合物。

用于整联蛋白纯化的亲和色谱的材料是按照如常规已知的氨基酸缩合条件制备的。



通式 I 化合物含有至少两个手性中心且因此可以外消旋或光学活性的形式存在。可用已知的物理或化学方法将所得外消旋混合物分为对映异构体。优选地，使用外消旋混合物与光学活性拆分剂反应形成非对映异构体。合适的拆分剂有，例如，光学活性的酸，例如，D 和 L 形式的酒石酸，二乙酰基酒石酸，二苯甲酰基酒石酸，苦杏仁酸，苹果酸，乳酸或各种光学活性的樟脑磺酸如 β -樟脑磺酸。另外，还优选借助带有光学活性拆分剂（例如，二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸）的柱子进行对映异构体拆分；合适的洗脱剂有，例如，己烷/异丙醇/乙腈，例如以 82:15:3 体积比的混合物。

当然，也可通过使用已经是光学活性的起始物使用上述方法得到光学活性的通式 I 化合物。

上文及下文中，所有温度都是指 $^{\circ}\text{C}$ 。室温指 22°C 。在下面的实施例中，“常规后处理”是指：如果需要，加入水，如果需要，将混合物调至 pH 在 2-10 之间，根据最终产物的组成，用醚或二氯甲烷萃取，分出有机相，用硫酸钠干燥，过滤，蒸发，剩余物用硅胶柱色谱和/或结晶纯化。RT = 在 HPLC 上的保留时间(分钟)，系统条件如下：

柱子：Lichrosorb[®]RP 18(250 \times 4; 5 μm)

洗脱剂 A: 0.1%TFA 水溶液

洗脱剂 B: 0.1%TFA 于 90%乙腈，10% 水溶液

流速: 1ml/分钟

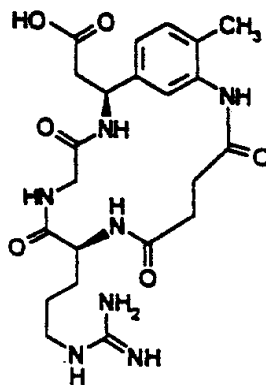
梯度: 20 - 95% B/50 分钟

在 215nm 检测。

非对映异构体的分离在所述条件下进行。

质谱(MS): FBA (快速原子轰击) (M+H)⁺

实施例 1



8S, 14S-IB

合成环化化合物

按照路线 1 的类似方法合成 (3R, S)-3-氨基-3-(4-甲基-3-硝基-苯基)丙酸甲酯 (3R, S-IX)。将该酯用已知方法分为对映体, 且将 (3S)-3-氨基-3-(4-甲基-3-硝基-苯基)丙酸甲酯 (3S-IX) 按照路线 2 的类似方法反应得到 Mtr-保护的化合物 3S-氨基-3-(3-{3-[1-(羧甲基氨基甲酰基)-4-胍基-1S-丁基-氨基甲酰基]丙酰氨基}-4-甲基苯基)丙酸甲酯 (S, S-XIV)。

环化

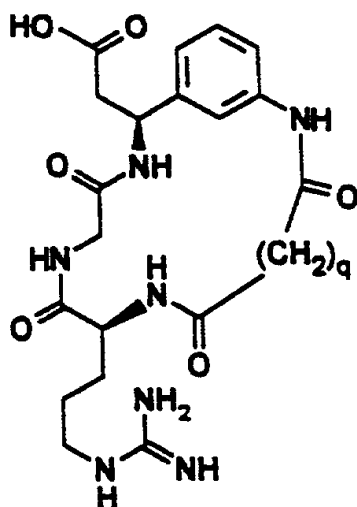
将 616mg Mtr-保护的化合物 3S-氨基-3-(3-{3-[1-(羧甲基氨基甲酰基)-4-胍基-1S-丁基-氨基甲酰基]丙酰氨基}-4-甲基苯基)丙酸甲酯 (S, S-XIV) 溶于 80ml DMF 并用 800ml 二氯甲烷稀释。将化合物冷却至 -20°C 并向其中加入 300mg EDCI, 98mg DMAP 和 0.176ml NMM, 然后搅拌过夜。将溶液浓缩并将剩余物在 200ml 半饱和的 NaHCO_3 溶液中搅拌。抽滤沉淀并洗涤。得到 400mg 物质, 用制备 HPLC 纯化。色谱纯化后, 得到 44mg Mtr-保护的环状化合物 (8S, 14S)-[8-(3-胍基丙基)-18-甲基-3, 6, 9, 12-四氧-2, 7, 10, 13-四氮杂双环 [13.3.1] 十九碳 1(18), 15(19), 16-三烯-14-基]乙酸甲酯, RT 26.1; FAB 716。

水解并除去 Mtr 保护基

通过在 KOH/甲醇中水解得到 Mtr-保护的环状化合物 (8S, 14S)-[8-(3-胍基丙基)-18-甲基-3, 6, 9, 12-四氧-2, 7, 10, 13-四氮杂双环 [13.3.1] 十九碳 1(18), 15(19), 16-三烯-14-基]乙酸。将 25mg 该化合

物溶于 4.3ml 浓度为 98% 的三氟乙酸中并在室温搅拌过夜。将溶液在旋转蒸发仪中浓缩，且剩余物用制备性 HPLC 纯化。得到 9.5mg (8S, 14S)-[8-(3-胍基丙基)-18-甲基-3, 6, 9, 12-四氧-2, 7, 10, 13-四氮杂双环 [13. 3. 1] 十九碳 1(18), 15(19), 16-三烯-14-基] 乙酸 (8S, 14S-IB)。RT 20.2; FAB 490。

实施例 2-3:



实施例 2 (q=2):

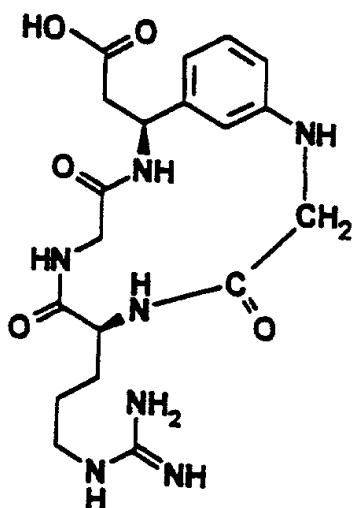
从 85mg Mtr-保护的化合物 (8S, 14S)-2-[8-(3-胍基丙基)-3, 6, 9, 12-四氧-2, 7, 10, 13-四氮杂双环 [13. 3. 1] 十九碳-16, 18, 19-三烯-14-基] 乙酸开始，按照实施例 1 的类似方法与 14.7ml 的 98% 三氟乙酸反应，得到 13mg 的 (8S, 14S)-2-[8-(3-胍基丙基)-3, 6, 9, 12-四氧-2, 7, 10, 13-四氮杂双环 [13. 3. 1] 十九碳-16, 18, 19-三烯-14-基] 乙酸；RT 17.2; FAB 476。

实施例 3 (q=3)

从 300mg Mtr-保护的化合物 (9S, 15S)-2-[9-(3-胍基丙基)-3, 7, 10, 13-四氧-2, 8, 11, 14-四氮杂双环 [14. 3. 1] 二十碳-17, 19, 20-三烯-15-基] 乙酸开始，按照实施例 1 的类似方法，得到 74mg 的 (9S, 15S)-2-[9-(3-胍基丙基)-3, 7, 10, 13-四氧-2, 8, 11, 14-四氮杂

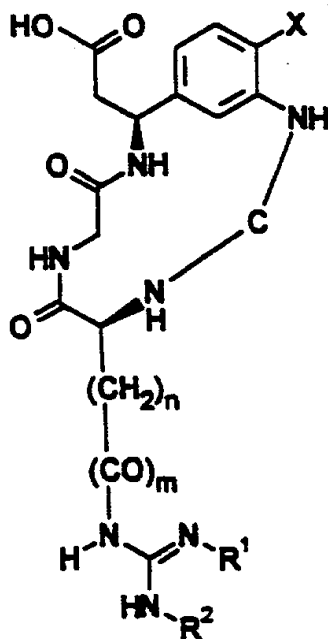
双环[14.3.1]二十碳-17,19,20-三烯-15-基]乙酸; RT 18.3; FAB 490.

实施例 4

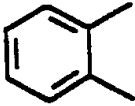
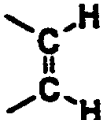


从 Mtr-保护的化合物 (6S, 12S)-[6-(3-胍基丙基)-4,7,10-三氧-2,5,8,11-四氮杂双环[11.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯-12-基]乙酸开始, 按照实施例 1 的类似方法, 得到 (6S, 12S)-[6-(3-胍基丙基)-4,7,10-三氧-2,5,8,11-四氮杂双环[11.3.1]十七碳-1(17),13,15-三烯-12-基]乙酸。

实施例 5-8:



按照实施例 1 的类似方法合成了下列化合物:

实施例号	X	C	m	n	R ¹ 和 R ²
5	H	-C 邻-CH=CH-C 邻-0		3	H
6	Cl	-C 邻-CH ₂ -CH ₂ -C 邻 0		3	H
		-			
7	CH ₃	-C 邻-CH ₂ -CH ₂ -CO	1	2	
8	H	-C 邻-CH ₂ -CH ₂ -CO	1	2	

下列实施例涉及药物制剂:

实施例 A: 注射小瓶

在 3L 双蒸馏水中, 将含有 100g 通式 I 活性化合物和 5g 磷酸氢二钠的溶液用 2N 盐酸调至 pH 6.5, 无菌过滤, 分装入注射小瓶, 在无菌条件下冷冻干燥并灭菌封闭。每个注射小瓶中含有 5mg 活性化合物。

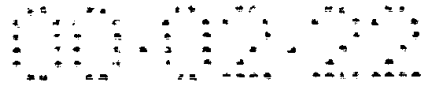
实施例 B: 栓剂

将 20g 通式 I 活性化合物的混合物与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可脂熔融, 倒入模子中使其冷却。每支栓剂含有 20mg 活性化合物。

实施例 C: 溶液

从 1g 通式 I 活性化合物, 9.38g NaH₂PO₄ · 2H₂O, 28.48g Na₂HPO₄ · 12H₂O 和 0.1g 氯化苄烷铵在 940ml 双蒸馏水中制成溶液。将其调至 pH 6.8, 并补偿至 11, 然后辐射灭菌。该溶液可以滴眼液的形式使用。

实施例 D: 软膏



将 500mg 通式 I 活性化合物与 99.5g 凡士林在无菌条件下混合。

实施例 E: 片剂

将 1kg 通式 I 活性化合物, 4kg 乳糖, 1.2kg 马铃薯淀粉, 0.2kg 滑石和 0.1kg 硬脂酸镁的混合物按照常规方法压片, 得到每片含 10mg 活性化合物的片剂。

实施例 F: 包衣片剂

类似于实施例 E, 压片后, 按照常规方法使用蔗糖, 马铃薯淀粉, 滑石, 西黄蓍胶和着色剂包衣。

实施例 G: 胶囊

按照常规方法将 2kg 通式 I 活性化合物分装于硬明胶胶囊中, 使每个胶囊中含有 20mg 活性化合物。

实施例 H: 安瓿

将 1kg 通式 I 活性化合物在 60L 双蒸馏水中的溶液灭菌, 分装入安瓿, 在无菌条件下冷冻干燥, 并灭菌封闭。每支安瓿含有 10mg 活性化合物。

实施例 I: 吸入喷雾剂

将 14g 通式 I 活性化合物溶于 10L 等渗 NaCl 溶液中, 并将该溶液分装入商业上可得的带有泵装置的喷雾容器中。溶液可喷入嘴或鼻子。一次喷射(约 0.1ml)相当于约 0.14mg 的剂量。