

Клеточная адгезия представляет собой процесс, посредством которого клетки связываются друг с другом, мигрируют к специфической мишени или локализуются во внеклеточном матриксе. Как таковая, клеточная адгезия составляет один из фундаментальных механизмов, лежащих в основе многих биологических явлений. Например, клеточная адгезия ответственна за слипание гематopoэтических клеток с эндотелиальными клетками и последующую миграцию таких гематopoэтических клеток из кровеносных сосудов в область повреждения. Как таковая, клеточная адгезия играет определенную роль в патологиях, таких как воспаление и иммунные реакции у млекопитающих.

Исследования клеточной адгезии на молекулярной основе показывают, что различные макромолекулы на поверхности клеток, все вместе известные как факторы клеточной адгезии или рецепторы, опосредуют взаимодействия клетка-клетка и клетка-матрикс. Например, белки подсемейства, называемого "интегринами", являются ключевыми медиаторами при адгезионных взаимодействиях между гематopoэтическими клетками и окружающей их микросредой (M.E. Hemler, "VLA Proteins in Integrin Family: Structures, Functions, and Their Role on Leukocytes", Ann. Rev. Immunol., 8, p.365 (1990)). Интегрины являются нековалентными гетеродимерными комплексами, состоящими из двух субъединиц, называемых α и β . Существует по меньшей мере 12 различных субъединиц α (α 1- α 6, α -L, α -M, α -X, α -IIB, α -V и α -E) и по меньшей мере 9 различных субъединиц β (β 1- β 9). Каждую молекулу интегрина распределяют в подсемейство на основании типа компонентов субъединиц α и β .

Интегрин α 4 β 1, также известный как очень поздний антиген-4 ("VLA-4") CD49d/CD29, представляет собой лейкоцитный рецептор клеточной поверхности, принимающий участие в широком ряде как адгезионных взаимодействий клетка-клетка, так и адгезионных взаимодействий клетка-матрикс (M.E. Hemler, Ann. Rev. Immunol., 8, p. 365 (1990)). Он служит в качестве рецептора для цитокининдуцируемого белка поверхности эндотелиальных клеток, фактора адгезии 1 сосудистых клеток ("VCAM-1"), а также для белка внеклеточного матрикса фибронектина ("FN") (Ruegg et al., J. Cell Biol., 177, p.179 (1991); Wayner et al., J. Cell Biol. , 105, p.1873 (1987); Kramer et al., J. Cell Biol., 264, p.4684 (1989); Gehlsen et al. Science, 24, p.1228 (1988)). Показано, что моноклональные антитела против VLA-4 ("mAb's") ингибируют VLA-4-зависимые адгезионные взаимодействия как *in vitro*, так и *in vivo* (Ferguson et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 88, p.8072 (1991); Ferguson et al., J. Immunol., 150, p.1172 (1993)). Результаты экспериментов *in vivo* позволяют предположить, что такое ингибирование VLA-4-зависимой клеточной адгезии может предотвращать или ингибировать некоторые воспалительные и аутоиммунные патологии (R.L. Lobb et al., "The Pataphysiologic Role of α 4 Integrins In Vivo", J. Clin. Invest., 94, pp. 1722-28 (1994)).

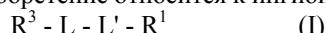
Несмотря на указанные достижения, остается потребность в небольших специфических ингибиторах VLA-4-зависимой клеточной адгезии. В идеале, такие ингибиторы можно будет вводить перорально. Такие соединения должны обеспечить полезные средства для лечения, предупреждения или подавления различных патологий, опосредуемых клеточной адгезией и связыванием VLA-4.

Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение относится к новым непептидным соединениям, специфически ингибирующим связывание лигандов с VLA-4. Такие соединения полезны для ингибирования, предупреждения и подавления опосредованной VLA-4 клеточной адгезии и патологий, связанных с такой адгезией, таких как воспаление и иммунные реакции. Соединения данного изобретения можно применять одни или в сочетании с другими лечебными или профилактическими средствами для ингибирования, предупреждения или подавления клеточной адгезии. Данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения данного изобретения, и к способам применения соединений и композиций изобретения для ингибирования клеточной адгезии.

Согласно одному из вариантов воплощения данного изобретения указанные новые соединения, композиции и способы выгодно применять для лечения воспалительных и иммунных заболеваний. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений данного изобретения и промежуточных соединений для них.

В одном своем аспекте данное изобретение относится к ингибиторам клеточной адгезии формулы (I)

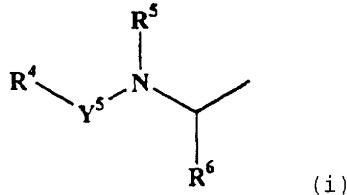


R^1 представляет собой H, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, Cy, Cy-C₁₋₁₀алкил, Cy-C₂₋₁₀алкенил или Cy-C₂₋₁₀алкинил.

L' представляет собой углеводородную линкерную группу с 1-5 атомами углерода в цепи и (i) необязательно прерываемую, или заканчивающуюся присоединенными одной или несколькими (например, 1, 2 или 3) группами из ряда -C(O)-, -O-C(O)-, C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)-NR^d-, -NR^c-C(O)-O-, -O-C(O)-NR^c-, -S(O)_m-, -SO₂-NR^c-, -NR^c-SO₂-, -NR^c-C(NR^m)-, -O-, -NR^c- и -Cy; или (ii) необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными независимо среди R^b .

L представляет собой углеводородную линкерную группу с 1-14 атомами углерода в цепи и (i) необязательно прерываемую, или заканчивающуюся присоединенными, одной или несколькими (например, 1-5, 1-4 или 1-3) группами из ряда -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)-NR^d-, -NR^c-C(O)-O-, -O-C(O)-NR^c-, -S(O)_m-, -SO₂-NR^c-, -NR^c-SO₂-, -O-, -NR^c- и -Cy, или (ii) необязательно замещенную одним или несколькими заместителями, выбранными независимо среди R^b .

R^3 представляет собой алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, сконденсированный с арилом, циклоалкенил, арил, аралкил, арилзамещенный алкенил или алкинил, циклоалкилзамещенный алкил, циклоалкенилзамещенный циклоалкил, биарил, алкенокси, алкинокси, аралкокси, арилзамещенный алкенокси, арилзамещенный алкинокси, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, арилзамещенный алкиламино, арилзамещенный алкениламино, арилзамещенный алкиниламино, арилокси, ариламино, гетероциклик, гетероциклизамещенный алкил, гетероциклизамещенный амино, карбоксиалклизамещенный аралкил или арил, сконденсированный с оксокарбоциклилом; или R^3 представляет собой группу формулы (i)



Y^5 представляет собой $-CO-$, $-O-CO-$, $-SO_2-$ или $-PO_2-$.

Каждый из R^4 и R^6 представляет собой независимо алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, сконденсированный с арилом, циклоалкенил, арил, аралкил, арилзамещенный алкенил или алкинил, циклоалклизамещенный алкил, циклоалкенилзамещенный циклоалкил, биарил, алкенокси, алкинокси, аралкокси, арилзамещенный алкенокси, арилзамещенный алкинокси, алкиламино, алкениламино, алкиниламино, арилзамещенный алкиламино, арилзамещенный алкениламино, арилзамещенный алкиниламино, арилокси, ариламино, гетероциклик, гетероциклизамещенный алкил, гетероциклизамещенный амино, карбоксиалклизамещенный аралкил, арил, сконденсированный с оксокарбоциклилом, или боковую цепь аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из аргинина, аспарагина, глутамина, S-метилцистеина, метионина и их соответствующих сульфоксидных и сульфоновых производных, циклогексилаланина, лейцина, изолейцина, аллоизолейцина, трет-лейцина, норлейцина, фенилаланина, фенилглицина, тирозина, триптофана, пролина, аланина, орнитина, гистидина, глутамина, норвалина, валина, треонина, серина, бета-цианоаланина, 2-аминомасляной кислоты и аллореонина.

R^5 представляет собой водород, арил, алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или арилзамещенный алкил. Следует отметить, что R^5 и R^6 могут быть взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, с образованием 5-7 членного гетероцикла.

Каждый из вышеуказанных Су представляет циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклик, арил или гетероарил. Каждый вышеуказанный алкил, алкенил и алкинил, необязательно, замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^a . Кроме того, каждый вышеуказанный циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклик, арил и гетероарил, необязательно, замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^b .

R^a выбирают из группы, состоящей из Су (который, необязательно, замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^b), $-OR^c$, $-NO_2$, $-$ галогена, $S(O)_mR^c$, $-SR^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-O(CR^eR^f)_nNR^eR^d$, $-C(O)R^d$, $-CO_2R^c$, $-P(O)-(OR^c)(OR^d)$, $-P(O)(R^c)(OR^d)$, $-S(O)_mOR^c$, $-C(O)NR^cR^i$, $-CO_2(CR^eR^f)_nCON-R^cR^d$, $-OC(O)R^c$, $-CN$, $-NR^cC(O)R^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^c-C(O)NR^dR^e$, $-CR^c(NOR^d)$, $-CF_3$, $-OCF_3$ и оксо.

R^b представляет собой группу, выбранную среди R^a , C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, арил- C_{1-10} алкил или гетероарил- C_{1-10} алкил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, арил и гетероарил, необязательно, замещен группой, выбранной независимо среди R^g .

Каждый из R^c , R^d , R^e и R^f выбирают независимо среди H , C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, Су и Су- C_{1-10} алкила, где каждый алкил, алкенил, алкинил и Су, необязательно, замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^g .

R^g представляет собой галоген, амино (включая $-NH_2$, моно-или диалкиламино, моно- или диалкениламино, моно- или диалкиниламино, моно- или дициклоалкениламино, моно- или дигетероциклизаминио, моно- или диариламино и моно- или дигетероариламино), карбокси, $-COO-C_{1-4}$ алкил, $-P(O)(OH)_2$, $-P(O)(OH)(O-C_{1-4}$ алкил), $-P(O)(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-P(O)-(OH)(C_{1-4}$ алкил), $-P(O)(O-C_{1-4}$ алкил)(C₁₋₄алкил), $-SO_2-C_{1-4}$ алкил, $-CO-NH_2$, $-CO-NH(C_{1-4}$ алкил), $-CO-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $-C_{1-4}$ алкил, $-C_{1-4}$ алкокси, арил, арил- C_{1-4} алкокси, гидрокси, CF_3 и арилокси.

R^m представляет собой H , C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, Су, Су- C_{1-10} алкил, C_{1-10} ацил, C_{1-10} алкисульфонил или C_{1-10} алкокси.

R^j представляет собой H , C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, циано, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил или $-SO_2R^{11\wedge}$ (где R^k представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил или арил).

R^c и R^d могут быть взяты вместе с атомами, к которым они присоединены, и образовать, необязательно, 5-7 членный гетероцикл, содержащий 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных независимо среди О, N и S. Подобным образом, R^e и R^f могут быть взяты вместе с атомами, к которым они присое-

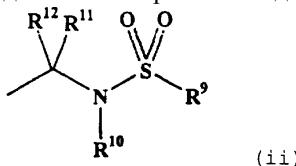
динены, с образованием, необязательно, 5-7 членного цикла, содержащего 0-2 дополнительных гетероатома, выбранных независимо среди O, S и N.

m равен 0, 1 или 2; и n равен целому числу от 1 до 10.

Следует отметить, что когда L является насыщенным (например, C_{1-4} алкиленовой цепью) и содержит 1-4 атома углерода в цепи, тогда L должен содержать гетероатом, выбранный среди O, S и N; или R^3 должен содержать группу о-метилфенилуреидофенил-CH₂-; или R^1 должен содержать только одну циклическую группу (например, циклоалкил, циклоалкенил, гетероциклик, арил или гетероарил).

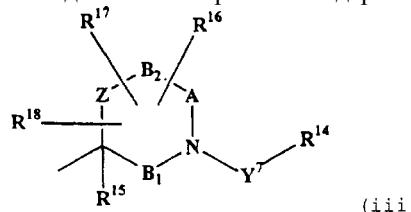
В одном из вариантов соединения данного изобретения содержат R^1 формулы $Z^1-L^a-Z^2$, где Z^1 представляет собой циклоалкил, циклоалкил- C_{1-10} алкил, циклоалкенил, циклоалкенил- C_{1-10} алкил, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-10} алкил, гетероарил или гетероарил- C_{1-10} алкил; L^a представляет собой -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)-NR^d-, -NR^c-C(O)-O-, -O-C(O)-NR^c-, -S(O)_m-, SO₂-NR^c-, -NR^c-SO₂-, -O-, -NR^c- или связь (m , R^c и R^d имеют значения, указанные выше); и Z^2 представляет собой циклоалкил, циклоалкил- C_{1-10} алкил, циклоалкенил, циклоалкенил- C_{1-10} алкил, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-10} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил или связь. В одном из вариантов Z^1 представляет собой циклоалкил, циклоалкил- C_{1-10} алкил, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-10} алкил, гетероарил или гетеро- арил- C_{1-10} алкил; L^a представляет собой -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -SO₂-, SO₂-NR^c-, -NR^c-SO₂-, -O-, -NR^c- или связь; и Z^2 представляет собой арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-10} алкил или связь. В одном из вариантов Z^1 представляет собой арил, арил- C_{1-5} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-5} алкил, гетероарил или гетероарил- C_{1-5} алкил; L^a представляет собой -O-C(O)-, C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -SO₂- или связь; и Z^2 представляет собой генил, необязательно замещенный Cy, -CO-R^d, галогеном, оксо, арил-замещенным алкенилом; L^a представляет собой -O-C(O)-, -C(O)-O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)- или -SO₂-; и Z^2 представляет собой гетероциклик или связь.

В одном из вариантов соединения данного изобретения содержат R^1 формулы (ii)

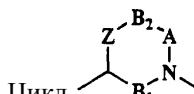


где R^9 представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, Cy, Cy- C_{1-10} алкил, Cy- C_{2-10} алкенил или Cy- C_{2-10} алкинил; каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой независимо водород, арил, алкил, алкенил или алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или арилзамещенный алкил; и R^{12} представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероарил или гетероарил- C_{1-10} алкил. Cy имеет значения, указанные выше. Каждый алкил, алкенил и алкинил, необязательно, замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^a , и арил и гетероарил, необязательно, замещены одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^b . R^a и R^b имеют значения, указанные выше. Следует отметить, что R^{11} , R^{12} и атом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно 3-7 членноеmono- или бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, выбранных среди N, O и S.

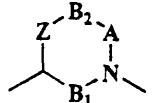
В одном из вариантов соединения данного изобретения содержат R^1 формулы (iii)



где R^{14} представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, Cy, Cy- C_{1-10} алкил, Cy- C_{2-10} алкенил или Cy- C_{2-10} алкинил; R^{15} представляет собой H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероарил или гетероарил- C_{1-10} алкил; каждый из R^{16} , R^{17} и R^{18} представляет собой независимо H, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, Cy, Cy- C_{1-10} алкил, Cy- C_{2-10} алкенил, Cy- C_{2-10} алкинил или группу, выбранную среди R^a . Cy имеет значения, указанные выше (т.е. Cy представляет циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил), необязательно замещенный одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^b или одной из групп NR^cC(O)NR^cSO₂R^d, -NR^cS(O)_mR^d, -OS(O)₂OR^c или -OP(O)(OR^c)₂. R^b имеет значения, указанные выше. Два заместителя из числа R^{16} , R^{17} и R^{18} , когда они присоединены к общему атому цикла, вместе с общим атомом цикла образуют, необязательно, 5-7-членное насыщенное или ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее от нуля до трех гетероатомов, выбранных среди N, O или S. Два заместителя из числа R^{16} , R^{17} и R^{18} , когда они присоединены к двум соседним атомам цикла, вместе с указанными двумя соседними атомами цикла образуют необязательно 5-7-членное насыщенное или ненасыщенное моноциклическое кольцо, содержащее от нуля до трех гетероатомов, выбранных среди N, O или S.



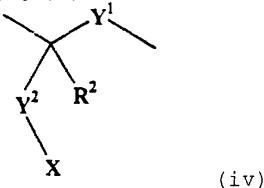
Цикл представляет 3-7-членный насыщенный или ненасыщенный гетероциклик или гетероарил, где каждый из Z, A, B₁ и B₂ представляет собой независимо связь, -C-, -C-C-, -C=C-, гетероатом, выбранный из группы, состоящей из N, O и S, или -S(O)_m- (где m равен 0, 1 или 2). Y⁷ представляет собой -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)NR^c-, -S(O)₂-, -P(O)(OR^c) или -C(O)-C(O)-. R^c имеет значения, указанные выше. Каждый алкил, алкенил и алкинил, необязательно, замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^a, и каждый Cy, необязательно, замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^b. R^a и R^b имеют значения, указанные выше. В одном из вариантов цикл



в формуле (ii), приведенной выше, представляет азетидин, пиррол, пирролидин, имидазол, пиразол, триазол, пиридин, пиперидин, пиразин, пиперазин, пиридинин, оксазол, тиазол или морфолин. В одном из вариантов вышеуказанный цикл представляет азетидин, пиррол, пирролидин, имидазол, пиперидин или морфолин. В одном из вариантов вышеуказанный цикл представляет пирролидин. В одном из вариантов R¹⁵ представляет собой H или C₁₋₅алкил. В одном из вариантов каждый из R¹⁶, R¹⁷ и R¹⁸ представляет собой независимо H, C₁₋₁₀алкил, Cy, -OR^c, -галоген, -S(O)_mR^c, -NR^cR^d, -NR^c-C(O)R^d, -NR^cC(O)OR^d, -NR^cC(O)NR^dR^e или оксо (каждый R^c, R^d, R^e и m имеет значения, указанные выше). В одном из вариантов Y⁷ представляет собой -O-C(O)-, -C(O)O- или -SO₂- (например, Y⁷ представляет собой -SO₂-). В одном из вариантов R¹⁴ представляет собой Cy или Cy-C₁₋₅алкил (например, R¹⁴ представляет собой фенил).

В одном из вариантов соединения данного изобретения содержат L', содержащий 2-4 (например, 2 или 3) атома углерода в цепи.

В одном из вариантов L' имеет формулу (iv)

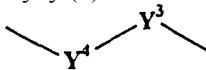


(iv)

где Y¹ представляет собой -C(O)-, -O-C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NR^c-, -NR^c-C(O)-, -NR^c-C(O)NR^d-, -NR^c-C(O)O-, -O-C(O)NR^c-, -S(O)_m-, -S(O)₂-NR^c-, -NR^c-S(O)₂-, -NR^c-C-(NR^m)-, -O- или -NR^c- (R^c, R^d, R^m и m имеют значения, указанные выше); R² представляет собой H, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, Cy, Cy-C₁₋₁₀алкил, Cy-C₂₋₁₀алкенил, Cy-C₂₋₁₀алкинил; Y² представляет собой связь или -C(R^h)(Rⁱ)-, где каждый из R^h и Rⁱ представляет собой независимо H, C₁₋₁₀алкил, C₂₋₁₀алкенил, C₂₋₁₀алкинил, арил, арил-C₁₋₁₀алкил, гетероарил или гетероарил-C₁₋₁₀алкил, и R^h и Rⁱ могут быть взяты вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, с образованием 3-7-членного цикла, содержащего 0-2 гетероатома, выбранных среди N, O и S; X представляет собой -C(O)OR^c-, -P(O)(OR^c)(OR^d), -P(O)(R^c)(OR^d), -S(O)_mOR^c, -C(O)NR^cR^j или -5-тетразолил. m имеет значения, указанные выше. Каждый указанный алкил, алкенил и алкинил, необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^a; каждый арил и гетероарил необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^b; и Cy представляет собой циклоалкил, гетероциклик, арил или гетероарил. R^a и R^b имеют значения, указанные выше. Следует отметить, что Y² не является связью, X представляет собой -COOH, -COO- C₁₋₄алкил, -P(O)(OH)₂, P(O)(OH)(O-C₁₋₄алкил), -P(O)(C₁₋₄алкил)₂, -P(O)(OH)(C₁₋₄алкил), -P(O)(O-C₁₋₄алкил)(C₁₋₄алкил), -SO₂-C₁₋₄алкил, -CO-NH₂, -CO-NH(C₁₋₄алкил), -CO-N(C₁₋₄алкил)₂ или 5-тетразолил. В одном из вариантов Y¹ представляет собой -NR^c-C(O)-, -NR^c-, -NR^c-S(O)₂- или -NR^c-C-(NR^m)-. В одном из вариантов Y¹ представляет собой -NR^c-C(O)- (например, -NH-CO- или -N(C₁₋₄алкил)-CO; причем карбонильная группа присоединяется к Rⁱ). В одном из вариантов R² представляет собой H или C₁₋₅алкил. В одном из вариантов R² представляет собой H. В одном из вариантов Y² представляет собой связь или -C(R^h)(Rⁱ)-, где каждый из R^h и Rⁱ представляет собой независимо H или C₁₋₅алкил. В одном из вариантов Y² представляет собой связь или -CH₂- . В одном из вариантов X представляет собой -C(O)OR^c (например, -COOH или -COO-C₁₋₅алкил, такой как -COO-CH₃ или -COO-CH₂CH₃) или C(O)NR^cR^j- . В одном из вариантов Y¹ представляет собой -NR^c-C(O)- (например, -NH-CO-); R² представляет собой H или C₁₋₅алкил (например, H); Y² представляет собой связь или -CH₂- (например, связь); и X представляет собой -C(O)OR^c где каждый R^c представляет собой независимо H или C₁₋₅алкил.

В одном из вариантов соединения данного изобретения содержат L, содержащий 4-10 (например, 4-8 или 4-6) атомов углерода в цепи.

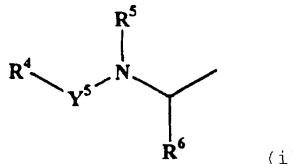
В одном из вариантов L имеет формулу (v)



(v)

где Y^3 представляет собой связь, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, арил, арил- $C1$ -ю-алкил, гетероарил или гетероаркл- C_{1-10} алкил; и Y^4 представляет собой связь, $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)NR^c$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d$, $-NR^c-C(O)-O$, $-O-C(O)-NR^c$, $-S(O)_m$, $-S(O)_2NR^c$, $-NR^c-S(O)_2$, $-NR^c-C(NR^d)$, $-O-$ или $-NR^c-$ (R^c , R^d и т.имеют значения, указанные выше). Каждый алкил, алкенил и алкинил необязательно содержит (прерывается или заканчивается) один-четыре гетероатома, выбранных среди N, O, S и $-S(O)_m$; и каждый алкил, алкенил и алкинил, необязательно, замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^a . Каждый арил и гетероарил, необязательно, замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^b . R^a , R^b , R^c , R^d и т.имеют значения, указанные выше. Следует отметить, что каждый из Y^3 и Y^4 одновременно связями не являются. В одном из вариантов Y^3 представляет собой связь, C_{1-5} алкил или C_{2-5} лакенил (например, Y^3 представляет собой связь или C_{1-5} алкил); и Y^4 представляет собой связь, $-C(O)-NR^c$, $-C(O)-$, $-NR^c-$ или $-O-$, где R^c представляет собой H или C_{1-5} алкил (например, Y^4 представляет собой $-C(O)-NH-$).

В одном из вариантов соединения данного изобретения содержат R^3 формулы $Z^3-L^b-Z^4$, где Z^3 представляет собой Cy , $Cy-C_{1-10}$ алкил, $Cy-C_{2-10}$ алкенил или $Cy-C_{2-10}$ алкинил; L^b представляет собой $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d$, $-NR^c-C(O)-O$, $-O-C(O)-NR^c$, $-S(O)_m$, SO_2NR^c , $-NR^c-SO_2$, $-O-$, $-NR^c-$ или связь (R^c , R^d и т.имеют значения, указанные выше); и Z^4 представляет собой циклоалкил, циклоалкил- C_{1-10} алкил, циклоалкенил, циклоалкенил- C_{1-10} алкил, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-10} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил или связь; или R^3 представляет собой группу формулы (i)



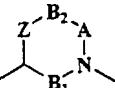
каждый из m , R^c , R^d , R^4 , R^5 , R^6 и Y^5 имеет значения, указанные в п.1 формулы изобретения. В одном из вариантов R^4 представляет собой $Z^5-L^c-Z^6$, где Z^5 представляет собой Cy , $Cy-C_{1-10}$ алкил, $Cy-C_{2-10}$ алкенил или $Cy-C_{2-10}$ алкинил; L^c представляет собой $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d$, $-NR^c-C(O)-O$, $-O-C(O)-NR^c$, $-S(O)_m$, SO_2NR^c , $-NR^c-SO_2$, $-O-$, $-NR^c-$ или связь; и Z^6 представляет собой циклоалкил, циклоалкил- C_{1-10} алкил, циклоалкенил, циклоалкенил- C_{1-10} алкил, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-10} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил или связь. R^c , R^d и т.имеют значения, указанные выше. В одном из вариантов Z^3 и Z^5 представляют собой независимо арил, арил- C_{1-10} алкил, арил- C_{2-10} алкенил, арил- C_{2-10} алкинил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил, гетероарил- C_{2-10} алкенил или гетероарил- C_{2-10} алкинил; каждый из L^b и L^c представляет собой независимо $-C(O)-$, $S(O)_m$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d$, $-SO_2NR^c$, $-NR^c-SO_2$, $-O-$, $-NR^c-$ или связь; и каждый из Z^4 и Z^6 представляет собой независимо арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-10} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил или связь. В одном из вариантов каждого из Z^3 и Z^5 представляет собой независимо арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероарил или гетероарил- C_{1-10} алкил; каждый из L^b и L^c представляет собой независимо $-C(O)-$, $-SO_2$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$ или $-NR^c-C(O)-NR^d$, где каждый из R^c и R^d представляет собой независимо H или C_{1-5} алкил; и каждый из Z^4 и Z^6 представляет собой независимо арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-10} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил или связь. В одном из вариантов каждого из Z^3 и Z^5 представляет собой независимо арил (например, фенил); каждый из L^b и L^c представляет собой независимо $-NR^c-C(O)-NR^d$ (например, $-NH-CO-NH$, $-N(\text{метил})-CO-NH$ или $-NH-CO-N(\text{метил})-$); и каждый из Z^4 и Z^6 представляет собой независимо арил (например, фенил или нафтил). В одном из вариантов Y^5 представляет собой $-CO-$ или $-O-CO-$ (например, $-CO-$). В одном из вариантов R^5 представляет собой H или C_{1-5} алкил (например, H, метил или этил). В одном из вариантов R^6 представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из циклогексилаланина, лейцина, изолейцина, аллоизолейцина, трет-лейцина, норлейцина, фенилаланина, фенилглицина, аланина, норвалина, валина и 2-аминомасляной кислоты. В одном из вариантов R^6 представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из лейцина, изолейцина, аллоизолейцина, трет-лейцина, норлейцина, аланина, норвалина, валина и 2-аминомасляной кислоты. В одном из вариантов R^6 представляет собой боковую цепь лейцина или изолейцина.

В одном из вариантов воплощения изобретения соединения формулы (I) содержит R^1 формулы $Z^1-L^a-Z^2$, где Z^1 представляет собой арил (например, фенил), необязательно замещенный Cy , $CO-R^d$, галогеном, оксо или арилзамещенным аленилом; L^a представляет собой $-O-C(O)-$, $-C(O)-O$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$ или $-SO_2$ (например, $-SO_2-$); и Z^2 представляет собой связь, гетероарил или гетероциклик (например, азетидин, пиррол, пирролидин, имидазол, пиперидин или морфолин); L^1 формулы (iv), приведенной выше, где Y^1 представляет собой $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-$, $-NR^c-S(O)_2$ или $-HR^c-C(NR^d)-$; R^2 представляет собой H или C_{1-5} алкил; Y^2 представляет собой связь или $-C(R^h)(R^i)-$; и X представляет собой $-C(O)OR^c$, где каждый R^c , R^h и R^i представляет собой независимо H или C_{1-5} алкил (например, Y^1 представляет собой $-NH-C(O)-$; R^2 представляет собой H; Y^2 представляет собой связь; и X представляет собой $-C(O)OH$); L фор-

мулы (v), приведенной выше, где Y^3 представляет собой связь, C_{1-5} алкил или C_{2-5} алкенил; и Y^4 представляет собой связь, $-C(O)-NR^c$, $C(O)-$, $-NR^c-$ или $-O-$, где R^c представляет собой H или C_{1-5} алкил (например, Y^3 представляет собой связь или C_{1-5} алкил, и Y^4 представляет собой $-C(O)-NH-$); и R^3 формулы $Z^3-L^b-Z^4$ или формулы (i), приведенной выше. Когда R^3 имеет формулу (i), R^4 представляет собой $Z^5-L^c-Z^6$, где Z^5 представляет собой арил, арил- C_{1-10} алкил, арил- C_{2-10} алкенил, арил- C_{2-10} алкинил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил, гетероарил- C_{2-10} алкенил или гетероарил- C_{2-10} алкинил; L^c представляет собой $-C(O)-$, $-S(O)_m-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d$, $-SO_2-NR^c$, $-NR^c-SO_2-$, $-O-$, $-NR^c-$ или связь, причем R^c и R^d представляют собой независимо H или C_{1-5} алкил; и Z^6 представляет собой арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-10} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил или связь. В одном из вариантов Z^5 представляет собой арил (например, фенил или нафтил); L^c представляет собой $-NR^c-C(O)-NR^d$ (например, $-NH-CO-NH-$ или $-NH-CO-N$ (метил)-); и Z^6 представляет собой арил (например, фенил или нафтил). В одном из вариантов R^4 представляет собой о-метилфенилуреидофенил- CH_2- . В одном из вариантов Y^5 представляет собой $-CO-$ или $-O-CO-$ (например, $-CO-$). В одном из вариантов R^5 представляет собой H или C_{1-2} алкил. В одном из вариантов R^6 представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из лейцина, изолейцина, аллоизолейцина, трет-лейцина, норлейцина, аланина, норвалина, валина и 2-аминомасляной кислоты (например, лейцина или изолейцина).

В одном из вариантов воплощения изобретения соединения формулы (I) содержат R^1 формулы (ii), приведенной выше, где R^9 представляет собой C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, Cy , $Cy-C_{1-10}$ алкил, $Cy-C_{2-10}$ алкенил или $Cy-C_{2-10}$ алкинил (например, арил или гетероарил); каждый из R^{10} и R^{11} представляет собой независимо водород, арил, алкил, алкенил или алкинил, циклоалкил, циклоалкенил или арилзамещенный алкил (например, H , алкил, циклолалкил, гетероциклик, арил или гетероарил); и R^{12} представляет собой H , C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероарил или гетероарил- C_{1-10} алкил (например, H , алкил, алкенил, алкинил, гетероциклик или арил). Cy имеет значения, указанные выше. Каждый алкил, алкенил и алкинил, необязательно, замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^a , и арил и гетероарил необязательно замещены одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^b (например, галогеном). R^a и R^b имеют значения, указанные выше. Следует отметить, что R^{11} , R^{12} и атом углерода, к которому они присоединены, образуют, необязательно, 3-7-членноеmono- или бициклическое кольцо, содержащее 0-2 гетероатома, выбранных среди N , O и S . В данном варианте соединения также содержат L' формулы (iv), приведенной выше, где Y^1 представляет собой $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-$, $-NR^c-S(O)_2-$ или $-NR^c-C(NR^d)-$; R^2 представляет собой H или C_{1-5} алкил; Y^2 представляет собой связь или $-C(R^h)(R^i)-$; и X представляет собой $-C(O)OR^c$; где каждый R^c , R^h и R^i представляет собой независимо H или C_{1-5} алкил (например, Y^1 представляет собой $-NH-C(O)-$; R^2 представляет собой H ; Y^2 представляет собой связь; и X представляет собой $-C(O)OH$); и L формулы (v), приведенной выше, где Y^3 представляет собой связь, C_{1-5} алкил или C_{2-5} алкенил; и Y^4 представляет собой связь, $-C(O)-NR^c$, $-C(O)-$, $-NR^c-$ или $-O-$, где R^c представляет собой H или C_{1-5} алкил (например, Y^3 представляет собой связь или C_{1-5} алкил, и Y^4 представляет собой $-C(O)-NH-$); и R^3 формулы $Z^3-L^b-Z^4$ или формулы (i), приведенной выше. Когда R^3 имеет формулу (i), R^4 представляет собой $Z^5-L^c-Z^6$, где Z^5 представляет собой арил, арил- C_{1-10} алкил, арил- C_{2-10} алкенил, арил- C_{2-10} алкинил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил, гетероарил- C_{2-10} алкенил или гетероарил- C_{2-10} алкинил; L^c представляет собой $-C(O)-$, $-S(O)_m-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d$, $-SO_2-NR^c$, $-NR^c-SO_2-$, $-O-$, $-NR^c-$ или связь, причем R^c и R^d представляют собой независимо H или C_{1-5} алкил; и Z^6 представляет собой арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-10} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил или связь. В одном из вариантов Z^5 представляет собой арил (например, фенил или нафтил); L^c представляет собой $-NR^c-C(O)-NR^d$ (например, $-NH-CO-NH-$ или $-NH-CO-N$ (метил)-); и Z^6 представляет собой арил (например, фенил или нафтил). В одном из вариантов R^4 представляет собой о-метилфенилуреидофенил- CH_2- . В одном из вариантов Y^5 представляет собой $-CO-$ или $-O-CO-$ (например, $-CO-$). В одном из вариантов R^5 представляет собой H или C_{1-2} алкил. В одном из вариантов R^6 представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из лейцина, изолейцина, аллоизолейцина, трет-лейцина, норлейцина, аланина, норвалина, валина и 2-аминомасляной кислоты (например, лейцина или изолейцина).

В одном из вариантов воплощения изобретения соединения формулы (I) содержат R^1 формулы (iii), приведенной выше, где R^{14} представляет собой Cy или $Cy-C_{1-5}$ алкил (например, R^{14} представляет собой фенил); R^{15} представляет собой H или C_{1-5} алкил; каждый из R^{16} , R^{17} и R^{18} представляет собой независимо H , C_{1-10} алкил, Cy , $-OR^c$, галоген, $-S(O)_mR^c$, $-NR^cCR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)-OR^d$, $-NR^cC(O)NR^dR^e$ или оксо (два заместителя из числа R^{16} , R^{17} и R^{18} , когда они присоединены к двум соседним атомам цикла, вместе с указанными двумя атомами цикла образуют, необязательно, 5-7-членный циклоалкил, гетероциклик,



арил или гетероарил); цикл представляет азетидин, пиррол, пирролидин, имидазол, пиперидин или морфолин (например, пирролидин); Y^7 представляет собой $-O-C(O)-$, $-C(O)O-$ или $-SO_2-$ (например, Y^7 представляет собой $-SO_2-$). Соединения также содержат L' формулы (iv), приведенной выше, где Y^1 представляет собой $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-$, $-NR^c-S(O)_2-$ или $-NR^c-C(NR^d)-$; R^2 представляет собой H или

C_{1-5} алкил; Y^2 представляет собой связь или $-C(R^h)(R^i)-$; и X представляет собой $-C(O)OR^c$; где каждый R^c , R^h и R^i представляет собой независимо H или C_{1-5} алкил (например, Y^1 представляет собой $-NH-C(O)-$; R^2 представляет собой H ; Y^2 представляет собой связь; и X представляет собой $-C(O)OH$); и L формулы (v), приведенной выше, где Y^3 представляет собой связь, C_{1-5} алкил или C_{2-5} алкенил; и Y^4 представляет собой связь, $-C(O)-NR^c$, $-C(O)-$, $-NR^c$ - или $-O-$, где R^c представляет собой H или C_{1-5} алкил (например, Y^3 представляет собой связь или C_{1-5} алкил, и Y^4 представляет собой $-C(O)-NH-$); и R^3 формулы $Z^3-L^b-Z^4$ или формулы (i), приведенной выше. Когда R^3 имеет формулу (i), R^4 представляет собой $Z^5-L^c-Z^6$, где Z^5 представляет собой арил, арил- C_{1-10} алкил, арил- C_{2-10} алкенил, арил- C_{2-10} алкинил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил, гетероарил- C_{2-10} алкенил или гетероарил- C_{2-10} алкинил; L^c представляет собой $-C(O)-$, $-S(O)_{m-}$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d$, $-SO_2-NR^c$, $-NR^c-SO_2-$, $-O-$, $-NR^c$ - или связь, причем R^c и R^d представляют собой независимо H или C_{1-5} алкил; и Z^6 представляет собой арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероциклик, гетероциклик- C_{1-10} алкил, гетероарил, гетероарил- C_{1-10} алкил или связь. В одном из вариантов Z^5 представляет собой арил (например, фенил или нафтил); L^c представляет собой $-NR^c-C(O)-NR^d$ (например, $-NH-CO-NH-$ или $-NH-CO-N(метил)-$); и Z^6 представляет собой арил (например, фенил или нафтил). В одном из вариантов R^4 представляет собой о-метилфенилуреидофенил- CH_2- . В одном из вариантов Y^5 представляет собой $-CO-$ или $-O-CO-$ (например, $-CO-$). В одном из вариантов R^5 представляет собой H или C_{1-2} алкил. В одном из вариантов R^6 представляет собой боковую цепь аминокислоты, выбранной из группы, состоящей из лейцина, изолейцина, аллоизолейцина, трет-лейцина, норлейцина, аланина, норвалина, валина и 2-аминомасляной кислоты (например, лейцина или изолейцина).

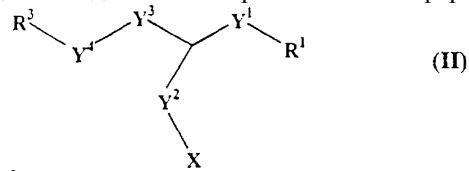
В одном из вариантов соединения изобретения имеют формулу (I), где R^1 представляет собой арил или гетероциклик- SO_2 -арил (например, пирролидин- SO_2 -фенил, необязательно замещенный алкилом или галогеном, таким как хлор, бром или иод); L' имеет формулу (iv), приведенную выше, где Y^1 представляет собой $-NH-C(O)-$, $-NH-$ или $-NH-C(NR^m)-NH-$, R^2 представляет собой H , Y^2 представляет собой связь или $-CH_2-$, и X представляет собой $COOH$; L имеет формулу (v), приведенную выше, где Y^3 представляет собой $-(CH_2)_{0-5-}$, и Y^4 представляет собой $-CO-NH-$; и R^3 представляет собой о-метилфенилуреидофенил- CH_2- или имеет формулу (i), приведенную выше, где R^4 представляет собой о-метилфенилуреидофенил- CH_2- , Y^5 представляет собой $-CO-$ или $-O-CO-$ (например, $-CO-$), R^5 представляет собой H или метил, и R^6 представляет собой боковую цепь лейцина или изолейцина.

В одном из вариантов соединения изобретения содержит L' и L в качестве линкерной группы, предпочтительно, включающих цепь, содержащую атомы C, O, S или N, которая соединяет R^1 и R^3 и позволяет как R^1 , так и R^3 взаимодействовать, предпочтительно - связываться, с молекулой VLA-4.

В одном из вариантов соединения изобретения содержат две расположенные на концах группы формулы $Z^\alpha-L^\alpha-Z^\beta$. Каждый из Z^α и Z^β представляет собой независимо необязательно замещенный Cy, а L^α представляет собой связь или линкерную группу, соединяющую Z^α и Z^β , и может содержать $-C(O)-$, $-O-C(O)-$, $-C(O)-O-$, $-C(O)-NR^c$, $-NR^c-C(O)-$, $-NR^c-C(O)-NR^d$, $-NR^c-C(O)-O-$, $-O-C(O)-NR^c$, $-S(O)_{m-}$, $-S(O)_2-NR^c$, $-NR^c-S(O)_2$, $-NR^c-C(NR^d)$, $-O-$ или $-NR^c$. "Расположенная на конце" означает, что группа присоединена к остатку молекулы одновалентной связью.

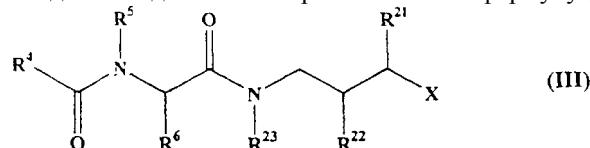
В одном из вариантов соединения изобретения имеют IC_{50} 5 нМ или менее, 2 нМ или менее, 1 нМ или менее или 0,5 нМ или менее. Величины IC_{50} можно определить с помощью анализов на связывание, как описано ниже, или другими известными обычными способами. В одном из вариантов соединения изобретения имеют % связывания с Mn-активированной формой молекул VLA-4 5С% или более, 75% или более, 90% или более или 95% или более. В одном из вариантов соединения изобретения имеют % связывания с Ca/Mg-активированной формой молекул VLA-4 50% или более, 75% или более, 90% или более или 95% или более. Процент (%) связывания с молекулами VLA-4 можно определить с помощью биологических анализов, как описано ниже.

В одном из вариантов соединения данного изобретения имеют формулу (II)



где R^1 , Y^1 , Y^2 , X , Y^3 , Y^4 и R^3 имеют значения, указанные выше.

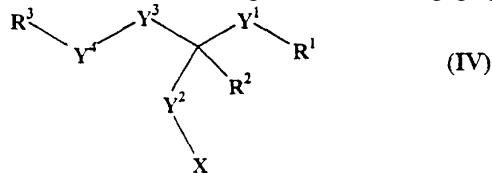
В одном из вариантов соединения данного изобретения имеют формулу (III)



Каждый из R^{21} и R^{22} представляет собой независимо Cy, $-OR^c$, $-NO_2$, -галоген, $-S(O)_mR^c$, $-SR^c$, $-S(O)_2OR^c$, $-S(O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-O(CR^eR^f)_nNR^cR^d$, $-C(O)R^c$, $-CO_2P^c$, $-CO_2(CR^eR^f)_nCONR^cR^d$, $-O-C(O)R^c$, $-CN$, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-OC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-R^c-C(O)NR^dR^e$, $-CR^c(NOR^d)$, $-CF_3$, $-OCF_3$,

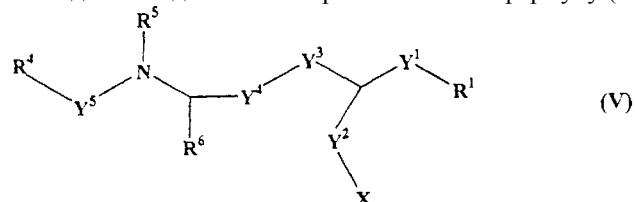
оксо, C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, арил- C_{1-10} алкил или гетероарил- C_{1-10} алкил, где каждый алкил, алкенил, алкинил, арил, гетероарил, приписываемый R^{21} или R^{22} , необязательно замещен группой, выбранной независимо среди R^g . R^{23} представляет собой H , C_{1-10} алкил, C_{2-10} алкенил, C_{2-10} алкинил, арил, арил- C_{1-10} алкил, гетероарил или гетероарил- C_{1-10} алкил, где каждый алкил, алкенил, и алкинил, приписываемый R^{23} , необязательно замещен одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^a , и арил и гетероарил замещены необязательно одним-четырьмя заместителями, выбранными независимо среди R^b . R^a , R^b и R^g имеют значения, указанные выше.

В одном из вариантов соединения данного изобретения имеют формулу (IV)



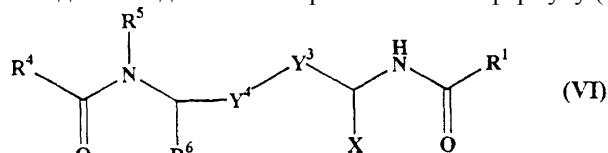
где R^1 , Y^1 , R^2 , Y^2 , X , Y^3 , Y^4 и R^3 имеют значения, указанные выше.

В одном из вариантов соединения данного изобретения имеют формулу (V):



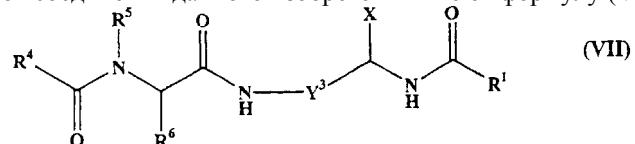
где R^1 , Y^1 , Y^2 , X , Y^3 , Y^4 , R^6 , R^5 , Y^5 и R^4 имеют значения, указанные выше.

В одном из вариантов соединения данного изобретения имеют формулу (VI):



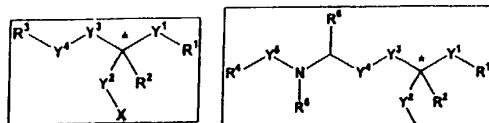
где R^1 , X , Y^3 , Y^4 , R^6 , R^5 и R^4 имеют значения, указанные выше.

В одном из вариантов соединения данного изобретения имеют формулу (VII):

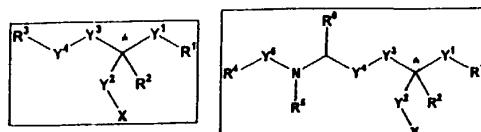


где R^1 , X , Y^3 , R^6 , R^5 и R^4 имеют значения, указанные выше.

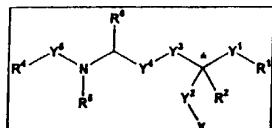
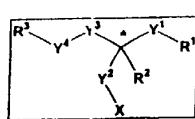
Далее приводятся некоторые примеры соединения данного изобретения. Для удобства атом азота и атом углерода в колонке " $N(R^5)-CH(R^6)$ " представляют атомы α -азота и α -углерода аминокислоты, которая указана. Например, если написано "Leu", то это доказывает, что R^5 представляет собой H , а R^6 представляет собой изобутил.



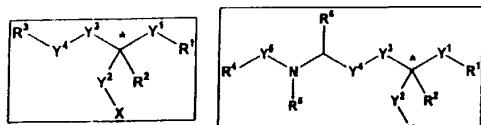
сод.	R3/R4	Y5	N(R5)CH(R6)	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Род.
5182	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-[CH2]2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5241	iBu	-OC(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-[CH2]2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5247		-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-[CH2]2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5262	CH3	-	-	-C(O)NH-	-[CH2]2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5283	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5286	CH3	-	-	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5282	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-[CH2]2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5310	Bn	-	-	-OC(O)NH-	-CH2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5357	Bn	-	-	-OC(O)NH-	-CH2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S



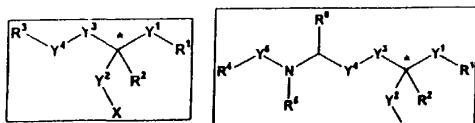
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con _{le}
5358	OMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHC(O)-	H	CH3	CO2H	S
5420	CH3	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-[CH2]2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5430	Bn	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-[CH2]2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5450		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5451		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5743	2-Cl-Bn	-	-	-OC(O)NH-	-[CH2]4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5750	Bn	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-[CH2]2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5751		-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-[CH2]2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
5752	CH3	-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S



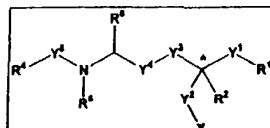
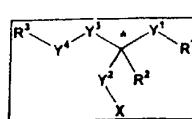
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	%Con in
5788	CH3	-	-	_C(O)NH-	_CH2A-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
5800	CH3	_C(O)-	Leu	_C(O)NH-		-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
5801		-	-	_C(O)NH-	_CH2A-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
5803	oMePUPCH2	-	-	_C(O)NH-	_CH2A-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
6855		-	-	_C(O)NH-	_CH2A-	-	_NHC(O)-	H	CH3	CO2H	S
6868		_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	_CH2-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
6869		_C(O)-	Pro	_C(O)NH-	_CH2-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
6870		_C(O)-	MeO2	_C(O)NH-	_CH2-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
6871		_C(O)-	Leu	_C(O)NH-	_CH2-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S



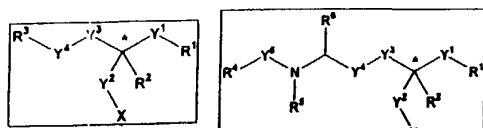
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	¹³ C Con _{ab}
6696	oMePUPCH2	—C(O)·	Pro	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
6697	oMePUPCH2	—C(O)·	Pro	—C(O)NH·	—CH2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
6714	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—CH2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
6715		—C(O)·	Pro	—C(O)NH·	—CH2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
6716		—C(O)·	Leu	—C(O)NH·	—CH2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7080	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7081		—	—	—C(O)NH·	—(CH2)4·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7083	oMePUPCH2	—	—	—CO·		—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7092	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S



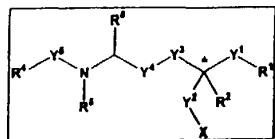
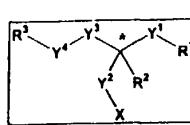
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	*Con _{le}
7093	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7108	oMePUPCH2	—C(O)·	Dansyl-Lys	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7109	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7111		—	—	—C(O)NH·	—(CH2)4·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7116	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7117		—	—	—C(O)NH·	—(CH2)4·	—	—NHC(O)·	H	CH3	CO2H	S
7118	oMePUPCH2	—	—	—C(O)NH·	—(CH2)4·	—	—NHC(O)·	H	CH3	CO2H	S
7147		—	—	—C(O)NH·	—(CH2)4·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7148		—	—	—C(O)NH·	—(CH2)4·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S



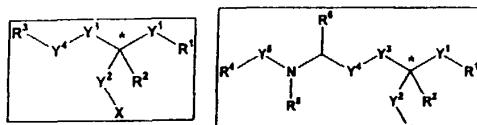
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	¹⁴ Con In
7150	2-Cl-Bn	-	-	—OC(O)NH-	—(CH ₂) ₄ —	-	—NHC(O)·	Bn		CO ₂ H	S
7155	oMePUPCH ₂	-	-	—C(O)NH-	—(CH ₂) ₃ —	-	—NHC(O)·	H		CO ₂ H	S
7158	oMePUPCH ₂	-	-	—C(O)NH-	—(CH ₂) ₄ —	-	—NHC(O)·	Bn		CO ₂ H	R/S
7157		-	-	—C(O)NH-	—(CH ₂) ₄ —	-	—NHC(O)·	Bn		CO ₂ H	R/S
7158	CH ₃	-	-	—C(O)NH-	—(CH ₂) ₄ —	-	—NHC(O)·	Bn		CO ₂ H	R/S
7188	Bn	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH-	—(CH ₂) ₂ —	-	—NHC(O)·	H		CO ₂ H	S
7171		—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH-	—CH ₂ —	-	—NHC(O)·	H		CO ₂ H	S
7172		—C(O)·	Pro	—C(O)NH-	—CH ₂ —	-	—NHC(O)·	H		CO ₂ H	S
7175		—C(O)·	MetO ₂	—C(O)NH-	—CH ₂ —	-	—NHC(O)·	H		CO ₂ H	S



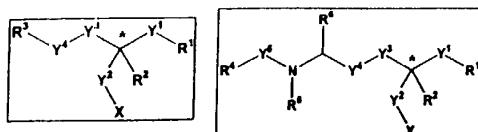
CPD#	R3/R4	Y5	N(R8)CHR8	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con ts
7177		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7181	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2CH3	S
7200	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7231	H	-	-	-NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7233		-	-	-NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7234	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7235		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7236		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7241	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-N(CH3)C(O)-	H		CO2H	S



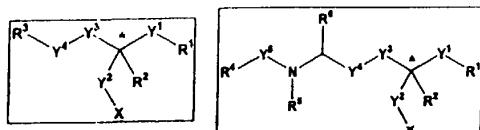
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR8	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con _{tg}
7255	Bn	-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7256	oMePUPCH2	-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7257	Bn	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7328	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7375	Bn	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7398	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CONHCH3	S
7399	oMePUPCH2	-C(O)-	Gly	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7514		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7515		-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-CH2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S



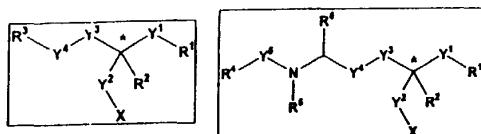
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CH(R6)	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con ^{fg}
7516		—C(O)·	Leu	—C(O)NH·	—CH2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7517		—C(O)·	Pro	—C(O)NH·	—CH2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7528		—C(O)·	Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7530		—C(O)·	Pro	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7552	oMePUPCH2	—C(O)·	α-N-Me-Cbz-Lys	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7578	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Gly	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7662	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7788	oMePUPCH2	—	—	—C(O)NH·		—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
7796	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CH2OH	S



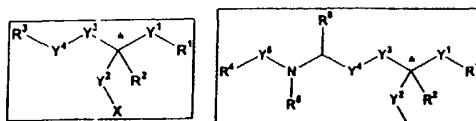
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CH(R6)	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con ^{tr}
7855	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7856		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
7857		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8066	CH3	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8067	Bn	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8122	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8123		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8147		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8205	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	(CH2)5-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S



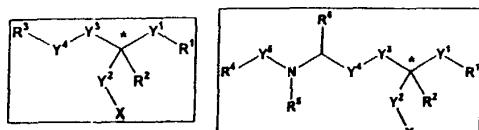
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	¹³ Con Ig
8208	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	CH3	CO2H	S
8209	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	oMePUPCH2	CO2H	S
8210		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	CH3	CO2H	S
8211		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	oMePUPCH2	CO2H	S
8212		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8221	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8290	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8291	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8294	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S



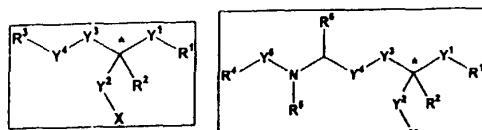
CPD#	R3/R4	Y3	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con tg.
8295	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8304	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8308	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8309	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8341	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8342	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R
8343	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R
8345	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NH-	H	H	CO2H	S
8348	oMePUPCH2	-C(O)-	D-N Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R



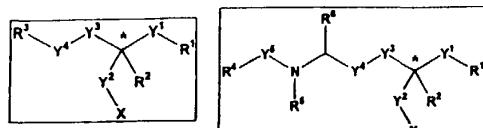
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CH(R6)	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	¹³ Con In
8349	oMePUPCH2	—C(O)·	D-N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	R
8352	oMePUPCH2	—	—	—C(O)NH·	—(CH2)4·	—	—NHC(O)O·	H	iBu	CO2H	S
8354	4-oMePUP	—	—	—O·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	R
8355	oMePUPCH2	—	—	—C(O)NH·		—	—NHC(O)·	H		CO2H	R
8367	oMePUPCH2	—C(O)·	D-N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
8368	oMePUPCH2	—C(O)·	D-N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
8399		—	—	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
8446	oMePUPCH2	—	—	—C(O)NH·	—(CH2)4·	—	—NHC(O)O·	H	Bn	CO2H	S
8449	oMePUPCH2	—	—	—C(O)NH·	—(CH2)4	CH2	—NHC(O)·	H		CO2H	S



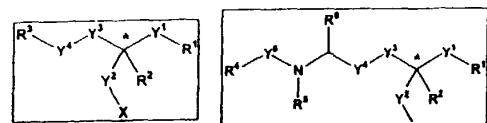
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con _{tg}
8450	Bn	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8451		-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8452		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8453	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8455		-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8456		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8457		-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8458	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8459	Bn	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S



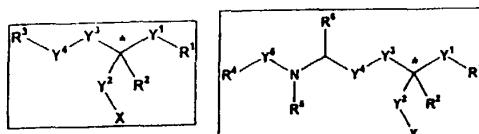
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con _{tg}
8460		-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8461		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8462	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	oMePUPA-Leu	CO2H	S
8463	Bn	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	oMePUPA-Leu	CO2H	S
8464		-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	oMePUPA-Leu	CO2H	S
8465		-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	CH3	CO2H	S
8466		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	CH2	-NHC(O)-	H	CH3	CO2H	S
8469	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8485	2-oMePUP	-	-	-O-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S



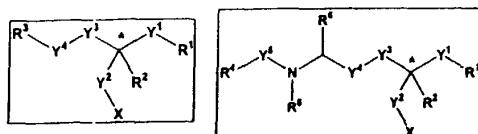
CPD#	R3/R4	Y5	M(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con _{ig.}
8488	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8491	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8493	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-CH2-2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8494	oMePUPCH2	-C(O)-	D-N-Me-Leu	-C(O)NH-	-CH2-2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R
8513		-	-	-C(O)NH-	-CH2-4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8514		-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8515		-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8516		-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8519		-	-	-C(O)NH-	-CH2-4-	CH2	-NHC(O)-	H		CO2H	S



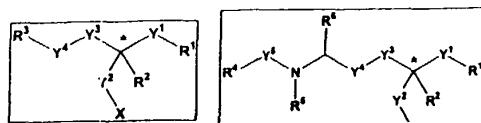
CPD#	R3/R4	Y3	N(R3)CH(R8)	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con _{sp}
8520		-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8528	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-CH2-2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8532		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8533		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8554		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8555	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-CH2-2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8557	oMePUP(CH2)2	-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8558	oMePUP(CH2)2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8559	oMePUP(CH2)3	-C(O)-	Leu	C(O)NH	-CH2-2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S



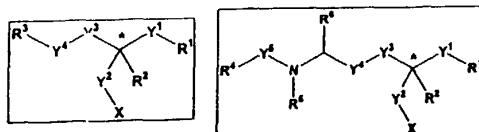
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con tg.
8566		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8567		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8571	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8582	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8583	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8585		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8586	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8606	Bn	-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8607	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S



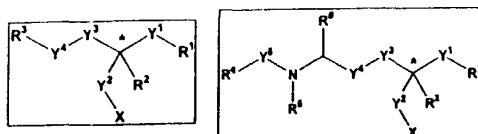
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	%Con in
8620		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R
8621	OMePUPCH2	-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R
8628	OMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8629	OMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R
8630	OMePUPCH2	-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R
8632	Bz	-C(O)-	Pro	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R
8637		-	-	-C(O)NH-	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R
8638	Bn	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-(CH2)4	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R
8639	Bn	-C(O)-	Leu	-C(O)NH	-(CH2)4-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	R



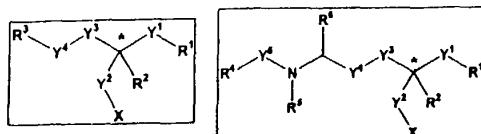
CDP#	R3/R4	Y3	N(R5)CH(R6)	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con tg
8642	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
8643	oMePUPCH2	—C(O)·	Asp	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
8648	oMePUPCH2	—	—	—C(O)NH·		—CH2·	—NHC(O)·	H		CO2H	S
8656	oMePUPCH2	—	—	—C(O)NH·	—(CH2)4·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	R
8674	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
8684	oMePUPCH2	—	—	—C(O)NH·		—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
8685	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
8689	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S
8690	oMePUPCH2	—C(O)·	N-Me-Leu	—C(O)NH·	—(CH2)2·	—	—NHC(O)·	H		CO2H	S



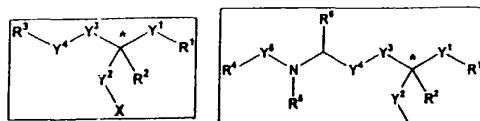
CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Confg.
8696	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Glu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8723	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8748	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8749	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8758	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8798	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8707	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8809	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-(CH2)2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
8905	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-	-	-	H		CO2H	R/S



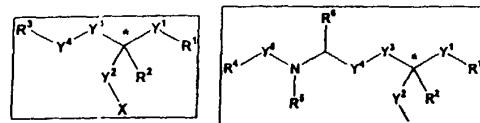
CPD#	R3/R4	Y3	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con ^{ig.}
8006	oMePUPCH2	_C(O)-	Pro	_C(O)NH-	_CH2-	-	-	H		CO2H	R/S
8929	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	-(CH2)2-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
9120	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	-(CH2)2-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
9140	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	-(CH2)2-	-	_NHC(O)-	H	_CH3	CO2H	S
9169	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	-(CH2)2-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
9170	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	-(CH2)2-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
9171	oMePUPCH2	_C(O)-	N-Me-Leu	_C(O)NH-	-(CH2)2-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
9182	oMePUPCH2	_C(O)-	N Me-Leu	_C(O)NH-	-(CH2)2-	-	_NHC(O)-	H		CO2H	S
9227	oMePUPCH2	_C(O)-	N Me-Leu	C(O)NH	-(CH2)2-		_NHC(O)-	H		CO2H	S



CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con tg.
9232	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
9233	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
9234	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
9235	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
9236	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
9237	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
9238	oMePUPCH2	-	-	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
9239	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)NH-		-	-NHC(O)-	H		CO2H	S
9264	oMePUPCH2	-C(O)-	N Me-Leu	-C(O)NH	-[CH2]2-	-	-NHC(O)-	H		CO2H	S



CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con _{tg}
9270	oMePUPCH2	-	-	-C(O)-		-	-C(O)-	H		CO2H	S
9271	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)-		-	-C(O)-	H		CO2H	S
9273	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)-		-	-C(O)-	H		CO2H	S
9274	oMePUPCH2	-	-	-C(O)-		-	-C(O)-	H		CO2H	S
9275	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)-		-	-C(O)-	H		CO2H	S
9276	oMePUPCH2	-	-	-C(O)-		-	-C(O)-	H		CO2H	S
9277	oMePUPCH2	-C(O)-	Leu	-C(O)-		-	-C(O)-	H		CO2H	S
9315	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-CH2-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
9418	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-CH2-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S



CPD#	R3/R4	Y5	N(R5)CHR6	Y4	Y3	Y2	Y1	R2	R1	X	Con _{tg}
9437	oMePUPCH2	-C(O)-	N-Me-Leu	-C(O)NH-	-CH2-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S
9621		-C(O)-	Leu	-C(O)NH-	-CH2-CH2-	-	-NHCO-	H		CO2H	S

В другом аспекте данное изобретение относится к применению одного или нескольких описанных выше ингибиторов или их солей для изготовления лечебного средства для лечения вышеуказанных расстройств.

В другом аспекте данное изобретение относится к композиции, содержащей фармацевтический носитель и эффективное количество соединения формулы (I), приведенной выше.

Еще в одном аспекте данное изобретение относится к способу ингибирования VLA-4-зависимой клеточной адгезии, включающему введение пациенту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (I), приведенной выше.

Способность соединений данного изобретения выступать антагонистами к действию VLA-4 делает их полезными для предупреждения, лечения или восстановления при симптомах, расстройствах или заболеваниях, вызываемых связыванием VLA-4 со своими лигандами. Таким образом, такие антагонисты будут ингибировать процессы клеточной адгезии, включая активацию клеток, миграцию, пролиферацию и дифференциацию. Соответственно, в другом своем аспекте настоящее изобретение относится к способам лечения, предупреждения, облегчения или подавления болезней или расстройств, опосредуемых каскадом реакций VLA-4. К таким болезням и расстройствам относятся, например, астма, рассеянный склероз, аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, воспалительные болезни легких, ревматоидный артрит, септический артрит, диабет типа I, отторжение трансплантата, воспаление кишечника и другие болезни.

Соединения изобретения содержат один или несколько асимметрических центров и, таким образом, могут встречаться в виде рацематов и рацемических смесей, отдельных энантиомеров, смесей диастереомеров и отдельных диастереомеров. Настоящее изобретение охватывает все такие изомерные формы соединений изобретения.

Данное изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли соединений формулы I. Термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к солям, полученным из фармацевтически приемлемых нетоксичных оснований или кислот, в том числе неорганических или органических оснований и неорганических или органических кислот. К солям, полученным из неорганических оснований, относятся алюминиевые, аммониевые, кальциевые соли, соли меди, железа(3) и железа(2), литиевые, магниевые соли, соли марганца(3) и марганца(2), калия, натрия, цинка и т.п. Особенно предпочтительными являются аммониевые, кальциевые, магниевые, калиевые и натриевые соли.

К солям, образованным фармацевтически приемлемыми органическими нетоксичными основаниями, относятся соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая встречающиеся в природе замещенные амины, циклических аминов и основных ионообменных смол, таких как аргинин, бетаин, кофеин, холин, N,N'-дibenзилэтидиендиамин, диэтиламин, 2-диэтиламиноэтанол, 2-диметиламиноэтанол, этаноламин, этилендиамин, N-этилморфолин, N-этилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, гистидин, гидрабамин, изопропиламина, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиамины, прокайн, пурины, теобромин, триэтиламин, трипропиламин, трометамин и т.п.

Когда соединение настоящего изобретения является основным, можно получить соли с фармацевтически приемлемыми нетоксичными кислотами, в том числе с неорганическими и органическими кислотами. К таким кислотам относятся уксусная, бензосульфоновая, бензойная, камфорсульфоновая, лимонная, этансульфоновая, фумаровая, глюконовая, глутаминовая, бромоводородная, хлороводородная, изэтионовая, молочная, малеиновая, яблочная, миндальная, метансульфоновая, слизевая, азотная, памовая, пантотеновая, фосфорная, янтарная, серная, винная, *p*-толуолсульфоновая кислота и подобные кислоты. Особенно предпочтительными являются лимонная, бромоводородная, хлороводородная, малеиновая, фосфорная, серная и винная кислоты.

Используемый в описании термин "алкил", один или в сочетании, относится к алкильному радикалу с линейной или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 10, предпочтительно -от 1 до 6, и предпочтительнее - от 1 до 4, атомов углерода. Примерами таких радикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил, гексил, децил и т.п.

Термин "алкенил", один или в сочетании, относится к алкенильному радикалу с линейной или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 10, предпочтительно от 2 до 6 и предпочтительнее от 2 до 4, атомов углерода. Примерами таких радикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, этинил, Е- и Z-пропенил, изопропенил, Е- и Z-бутенил, Е- и Z-изобутенил, Е- и Z-пентенил, деценил и т.п.

Термин "алкинил", один или в сочетании, относится к алкинильному радикалу с линейной или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 10, предпочтительно от 2 до 6 и предпочтительнее от 2 до 4, атомов углерода. Примерами таких радикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, этинил (ацетиленил), пропинил, пропаргил, бутинил, гексинил, децинил и т.п.

Термин "углеводородная линкерная группа" относится к алкиленовой группе, которая может содержать одну или несколько двойных или тройных связей. Например, L может представлять собой 3-метилоктилен (т.е., радикал с линейной цепью, содержащей 8 атомов углерода), прерываемый или оканчивающийся амидной связью (-NH-CO-).

Термин "циклоалкил", один или в сочетании, относится к циклическому алкильному радикалу, содержащему от 3 до 8, предпочтительно от 3 до 6, атомов углерода. Примерами таких циклоалкильных радикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

Термин "циклоалкенил", один или в сочетании, относится к карбоциклическому радикалу, содержащему от 4 до 8, предпочтительно - 5 или 6, атомов углерода и одну или несколько двойных связей. Примерами таких циклоалкенильных радикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, циклопентенил, циклогексенил, циклопентадиенил и т.п.

Термин "арил" относится к карбоциклической ароматической группе, выбранной из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, азуленила, флуоренила и антраценила; или к гетероциклической ароматической группе, выбранной из группы, состоящей из фурила, тиенила, пиридила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, 2-пиразолинила, пиразолидинила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,3,4-тиадиазолила, пиридазинила, примидинила, пиразинила, 1,3,5-триазинила, 1,3,5-тритианила, индолизинила, индолила, изоиндолила, 3Н-индолила, индолинила, бензо[b]фуранила, 2,3-дигидробензофуранила, бензо[b]тиофенила, 1Н-индазолила, бензимидазолила, бентиазолила, пуринила, 4Н-хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила, птеридинила, карбазолила, акридинила, феназинила, фенотиазинила и феноксазинила.

"Арильные" группы, по определению в данной заявке, могут содержать независимо один-три заместителя, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, алкила, алкенила, алкинила, циано, карбокси, карбоалкокси, Ar'-замещенного алкила, Ar'-замещенного алкенила или алкинила, 1,2-диоксиметиlena, 1,2-диоксизтилена, алкокси, алкенокси или алкинокси, Ar'-замещенного алкокси, Ar'-замещенного алкенокси или алкинокси, алкиламино, алкениламино или алкиниламино, Ar'-замещенного алкиламино, Ar'-замещенного алкениламино или алкиниламино, Ar'-замещенного карбонилокси, алкилкарбонилокси, алифатического или ароматического ацила, Ar'-замещенного ацила, Ar'-замещенного алкилкарбонилокси, Ar'-замещенного карбониламино, Ar'-замещенного аммино, Ar'-замещенного окси, Ar'-замещенного карбонила, алкилкарбониламино, Ar'-замещенного алкилкарбониламино, алcoxискарбониламино, Ar'-замещенного алкокси-карбониламино, Ar'-замещенного оксикарбониламино, алкилсульфониламино, моно- или бис(Ar'-сульфонил)амино, Ar'-замещенного алкилсульфониламино, морфолинокарбониламино, тиоморфолино-карбониламино, N-алкилгуанидино, N-Ar'-гуанидино, N,N-(Ar', алкил)гуанидино, N,N-(Ar', Ar')гуанидино, N,N-диалкилгуанидино, N,N,N-триалкилгуанидино, N-алкилмочевины, N,N-диалкилмочевины, N-Ar'-мочевины, N,N-(Ar', алкил)мочевины и N,N-(Ar')₂мочевины, где "Ar'" представляет собой карбоциклическую или гетероциклическую арильную группу, имеющую значения, указанные выше, с одним-тремя заместителями, выбранными из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, алкила, алкенила, алкинила, 1,2-диоксиметиlena, 1,2-диоксизтилена, алкокси, алкенокси, алкинокси, алкиламино, алкениламино или алкиниламино, алкилкарбонилокси, алифатического или ароматического ацила, алкилкарбониламино, алcoxискарбониламино, алкилсульфониламино, N-алкил- или N,N-диалкилмочевины.

Термин "алкокси", один или в сочетании, относится к простому алкилэфирному радикалу, где термин "алкил" имеет значения, указанные выше. Примерами подходящих простых алкилэфирных радикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т.п.

Термин "алкенокси", один или в сочетании, относится к радикалу формулы алкенил-O-, где термин "алкенил" имеет значения, указанные выше, при условии, что радикал не является простым енольным эфиром. Примерами подходящих алкенокси-радикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, аллилокси, Е- и Z- 3-метил-2-пропенокси и т.п. Термин "алкинилокси", один или в сочетании, относится к радикалу формулы алкинил-O-, где термин "алкинил" имеет значения, указанные выше, при условии, что радикал не является простым инольным эфиром. Примерами подходящих алкиноксирадикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, пропаргилокси, 2-бутинилокси и т.п.

Термин "тиоалкокси" относится к радикалу простого тиоэфира формулы алкил-S-, где алкил имеет значения, указанные выше.

Термин "алкиламино", один или в сочетании, относится к моно- или диалкилзамещенному аминорадикалу (т.е. радикалу формулы алкил-NH- или (алкил)₂-N-), где термин "алкил" имеет значения, указанные выше. Примерами подходящих алкиламино-радикалов являются, но не ограничиваются перечисленным, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, третбутиламино, N,N-диэтиламино и т.п.

Термин "алкениламино", один или в сочетании, относится к радикалу формулы алкенил-NH- или (алкенил)₂-N-, где термин "алкенил" имеет значения, указанные выше. Примером таких алкениламино-радикалов является радикал аллиламино.

Термин "алкиниламино", один или в сочетании, относится к радикалу формулы алкинил-NH- или (алкинил)₂-N-, где термин "алкинил" имеет значения, указанные выше. Примером таких алкиниламино-радикалов является радикал пропаргиламино.

Термин "арилокси", один или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-O-, где арил имеет значения, указанные выше. Примерами арилоксирадикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, фенокси, нафтилокси, пиридилокси и т.п.

Термин "ариламино", один или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-NH-, где арил имеет значения, указанные выше. Примерами ариламино-радикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, фениламино (анилидо), нафтиламино, 2-, 3- или 4-пиридиламино и т.п.

Термин "биарил", один или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-арил-, где термин "арил" имеет значения, указанные выше.

Термин "тиоарил", один или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-S-, где термин "арил" имеет значения, указанные выше. Примером тиоарилрадикала является радикал тиофенил.

Термин "циклоалкил, сконденсированный с арилом", один или в сочетании, относится к радикалу циклоалкилу, у которого два соседних атома являются общими с арильным радикалом, где термины "циклоалкил" и "арил" имеют значения, указанные выше. Примером радикала циклоалкила, сконденсированного с арилом, является радикал циклобутил, сконденсированный с бензольным кольцом.

Термин "алифатический ацил", один или в сочетании, относится к радикалам формул алкил-CO-, алкенил-CO- и алкинил-CO-, образованным от алкан-, алкен- или алкинкарбоновых кислот, где термины "алкил", "алкенил" и "алкинил" имеют значения, указанные выше. Примерами таких алифатических ацилрадикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, ацетил, пропионил, бутирил, валерил, 4-метилвалерил, акрилоил, кротил, пропиолил, метилпропиолил и т.п.

Термин "ароматический ацил", один или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-CO-, где термин "арил" имеет значения, указанные выше. Примерами подходящих ароматических ацилрадикалов являются, но не ограничиваются перечисленными, бензоил, 4-галогенбензоил, 4-карбоксибензоил, нафтоил, пиридинкарбонил и т.п.

Термины "мофролинокарбонил" и "тиомофролинокарбонил", одни или в сочетании с другими терминами, относятся к радикалам N-карбонилированному морфолино и N-карбонилированному тиоморфолино, соответственно.

Термин "алкилкарбониламино", один или в сочетании, относится к радикалу формулы алкил-CO NH, где термин "алкил" имеет значения, указанные выше.

Термин "алкоксикарбониламино", один или в сочетании, относится к радикалу формулы алкил-OCONH-, где термин "алкил" имеет значения, указанные выше.

Термин "алкилсульфониламино", один или в сочетании, относится к радикалу формулы алкил-SO₂NH-, где термин "алкил" имеет значения, указанные выше.

Термин "арилсульфониламино", один или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-SO₂NH-, где термин "арил" имеет значения, указанные выше.

Термин "N-алкилмочевина", один или в сочетании, относится к радикалу формулы алкил-NH-CO-NH-, где термин "алкил" имеет значения, указанные выше.

Термин "N-арилмочевина", один или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-NH-CO-NH-, где термин "арил" имеет значения, указанные выше.

Термин "галоген" обозначает фтор, хлор, бром или иод.

Термин "удаляемая группа", как правило, относится к группам, которые легко заменяются нуклеофилом, таким как амин, или спиртовым или тиольным нуклеофилом. Такие удаляемые группы хорошо известны, и к ним относятся группы карбоксилатные, N-гидроксисукциниминные, N-гидроксибензотриазольные, галогено (галогениды), трифлатные, тозилатные, мезилатные, алкокси, тиоалкокси и т.п.

Термины "активированное производное подходящим образом защищенной α -аминокислоты" и "активированное производное замещенной фенилуксусной кислоты" относятся к соответствующим ацилгалогенидам (например, фторангидриду кислоты, хлорангидриду кислоты и бромангидриду кислоты), соответствующим активированным эфирам (например, нитрофенилэфиру, эфиру 1-гидроксибензотриазола НОВТ или эфиру гидроксисукцинида HOSu) и другим обычным для специалиста в данной области техники производным.

Используемый в данной заявке термин "пациент" относится к млекопитающим, включая человека. И термин "клетка" относится к клеткам млекопитающих, включая клетки человека.

С учетом определений, приведенных выше, специалисты в данной области техники могут легко понять другие химические термины, используемые в данной заявке. Термины могут использоваться одни или в любом их сочетании. Во всех таких сочетаниях применяются радикалы с предпочтительной и более предпочтительной длиной цепи.

Другие особенности и преимущества настоящего изобретения станут очевидны из дальнейшего подробного описания некоторых вариантов воплощения изобретения, а также из прилагаемой формулы изобретения.

Подробное описание

Соединения данного изобретения можно синтезировать с использованием обычным методов, примеры которых приводятся в данном описании. Предпочтительно, такие соединения синтезируют химически из легко доступных исходных веществ, таких как α -аминокислоты и их функциональные эквиваленты. Также предпочтительны модульные и конвергентные способы синтеза таких соединений. При конвергентном подходе, например, на последних стадиях синтеза соединяют вместе большие части конечного продукта, а не осуществляют пошаговое добавление небольших участков к растущей молекулярной цепи.

Соединения изобретения $R^3-L-L'-R^1$, согласно одному из вариантов, можно представить в виде $R^3-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1-R^1$. Данное соединение можно рассматривать как дипептидное производное с R^1 в качестве аминокислотного остатка или его производного; Y^1 в качестве амидной связи между двумя остатками или ее производного; X в качестве карбоксилата или его производного; С в качестве α -углеродного атома второго остатка; и $R^3-Y^4-Y^3$ в качестве боковой цепи второго остатка.

В общем способе, иллюстрированном ниже, соединение $R^3-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1-R^1$ получают путем первого сочетания должным образом защищенного $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ с должным образом защищенным R^3 . Y^3 и X имеют значения, указанные выше. Y^4 , Y^1 и R^3 являются предшественниками Y^4 , Y^1 и R^3 , соответственно.

Соединения формулы $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ доступны коммерчески или их можно получить согласно способам, известным рядовому специалисту в данной области техники. Например, если Y^1 представляет собой аминогруппу, X представляет собой карбоксилат, и Y^4-Y^3 -представляет собой $NH_2-(CH_2)_3-$, соединение $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ представляет собой орнитин. Другой пример: если Y^1 представляет собой аминогруппу, X представляет собой карбоксилат, и Y^4-Y^3 -представляет собой 4- NH_2 -фенил- CH_2 -, соединение $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ представляет собой 4-аминофенилаланин, который можно получить восстановлением коммерчески доступного 4-нитрофенилаланина. Дополнительное восстановление фенильной группы дает соединение, где Y^1 представляет собой аминогруппу, X представляет собой карбоксилат, и Y^4-Y^3 -представляет собой 4- NH_2 -циклогексил- CH_2 -, или 4-аминоциклогексилаланин, доступный коммерчески в виде смеси цис- и трансизомеров. Как указывалось выше, соответствующие защитные группы нужны для того, чтобы уберечь определенные функциональные группы от вступления в нежелательные реакции. Если взять в качестве примера орнитин, то Y^1 и X являются функциональными группами, которые не участвуют в первой реакции сочетания и должны быть защищены обычными аминозащитными группами, такими как карбаматные (например, трет-бутилкарбаматная (BOC) и бензилкарбаматная (CBZ)), и обычными карбоксилзащитными группами, такими как в замещенных эфирах (например, в этиловом эфире и метоксиметиловом эфире). О более подходящих защитных группах см. T.W. Greene, Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1981, и ссылки, цитированные в указанной работе.

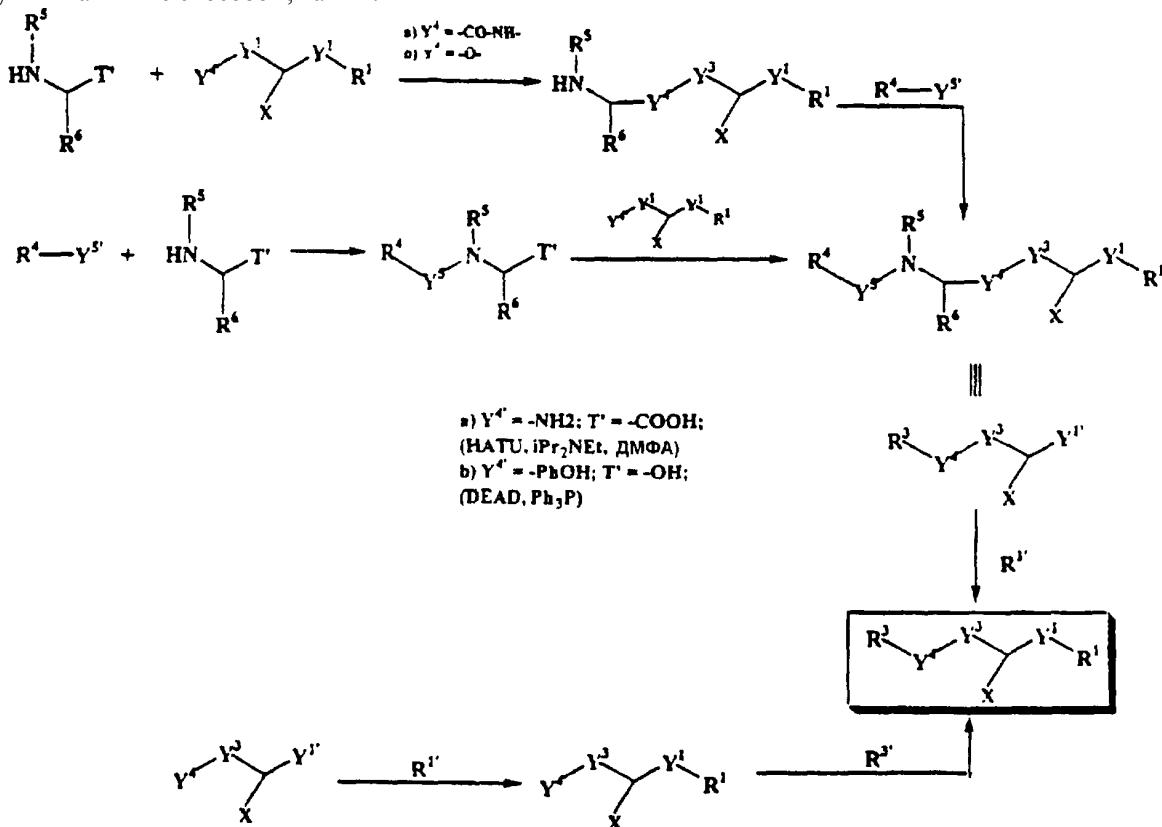
Соединение R^3 можно представить формулами $Z^3-L^b-Z^4-T$ или $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-T'$. Каждый T и T' является функциональной группой, соединяющейся с Y^4 с образованием Y^4 . Например, если нужный Y^4 представляет собой амидную связь, его можно получить посредством взаимодействия аминогруппы (Y^4) с карбоксильной группой (T или T') в присутствии обычного реагента сочетания, такого как гексафторфосфат бензотриазол-1-илокситрис(диметиламино)фосфония (BOP) или гексафторфосфат О-бензотриазол-1-ил- N,N,N',N' -тетраметилурония (HBTU). Другой пример: если нужный Y^4 представляет собой простой арилэфир, его можно получить посредством взаимодействия фенола со спиртом в присутствии диэтилазодикарбоксилата (DEAD) и трифенилфосфина.

Когда R^3 имеет формулу $Z^3-L^b-Z^4-T$, соединение доступно коммерчески или его можно получить способами, известными рядовому специалисту в данной области техники. Например, когда Z^3 представляет собой 2-метилфенил, Z^4 представляет собой фенилметил, L^b представляет собой $-NH-CO-NH-$, и T представляет собой $-COOH$, R^3 представляет собой о-метилфенилуреидофенилуксусную кислоту, которую можно получить взаимодействием 4-аминофенилуксусной кислоты с 2-метилфенилизоцианатом. Другой пример: когда Z^3 представляет собой индол, Z^4 представляет собой фенилметил, L^b представляет собой $-CO-NH-$, и T представляет собой $-COOH$, R^3 представляет собой 3-индолкарбоксамидофенилуксусную кислоту, которую можно получить взаимодействием 4-аминофенилуксусной кислоты с 3-карбонилхлоридом.

Когда R^3 имеет формулу $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-T'$, $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ можно соединить с $NH(R^5)-CH(R^6)-T'$ с образованием промежуточного соединения $NH(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ перед дальнейшим сочетанием с R^4-Y^5 с образованием $R^5-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$. Y^5 представляет собой функциональную группу, которая, после вступления в дальнейшие реакции сочетания, дает начало функциональной группе Y^5 . Следует отметить, что соединение $NH(R^5)-CH(R^6)-T'$ может представлять собой производное аминокислоты, доступное коммерчески, и может быть получено с использованием обычных способов, известных рядовому специалисту в данной области техники. Например, когда T' представляет собой карбоксил, R^6 представляет собой изобутил, и R^5 представляет собой метил, соединение $NH(R^5)-CH(R^6)-T'$ представляет собой N-метиллейцин. R^4-Y^5 можно соединить с $NH(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ широко используемыми способами синтеза. Например, если Y^5 представляет собой карбоксил, полученный Y^5 представляет собой амидную связь и может быть получен с использованием обычных реагентов пептидного синтеза, указанных выше. Другой пример: если Y^5 представляет собой галогенид или сульфонат, полученный Y^5 представляет собой вторичный или третичный амин, образующийся при алкилировании исходного амина. С другой стороны, для получения соединения $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ $NH(R^5)-CH(R^6)-T'$ можно сначала соединить с R^4-Y^5 с образованием промежуточного соединения $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-T'$ перед дальнейшим сочетанием с $Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$. Ниже в примере 1 приводится подробная процедура, где R^3 имеет формулу $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-$.

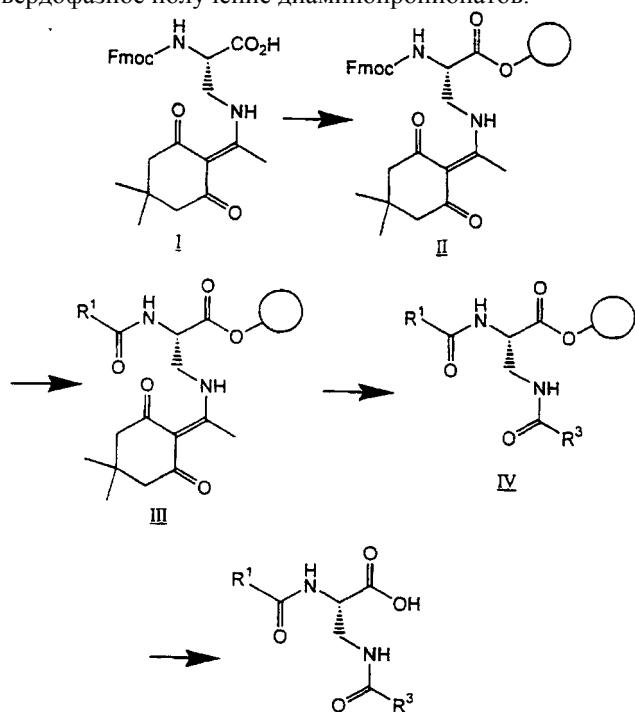
С другой стороны, когда R^3' имеет формулу $Z^3-L^b-Z^4-T$, оно может взаимодействовать с $Y^4'-Y^3-$
 $CH(X)-Y^1$ с образованием $Z^3-L^b-Z^4-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$. См. пример 2.

Конечный продукт $R^3-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ затем можно получить взаимодействием или $R^4-Y^5-N(R^5)-$
 $CH(R^6)-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ или $Z^3-L^b-Z^4-Y^4-Y^3-CH(X)-Y^1$ с R^1 (предшественник R^1). Группу Y^1 можно полу-
 чить таким же способом, как Y^4 .



Ингибитор клеточной адгезии по изобретению можно очистить обычными способами, такими как хроматография или кристаллизация.

Ниже приводятся пять общих способов получения соединения данного изобретения.
 Общий способ А. Твердофазное получение диаминопропионатов.



Ортогональное введение защитных групп Fmoc/Dde в смолу Wang (II).

К смоле Wang (7,88 г, 0,64 ммоль/г, 100-200 меш) присоединяют S-N- α -Fmoc-N- β -Dde-
 диаминопропионовую кислоту I (4,95 г, 10,1 ммоль) при взаимодействии с 2,6-дихлорбензоилхлоридом

(1,45 мл, 10,1 ммоль) и сухим пиридином (1,35 мл) в 40 мл сухого ДМФА. Смесь встряхивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Смолу отделяют фильтрацией и промывают 3 раза - каждый раз ДМФА и дихлорметаном. Смолу копируют посредством взаимодействия с дихлорбензоилхлоридом и пиридином (каждого по 2 мл) в течение 2 ч с последующей промывкой, как указано выше. Полученная смола содержит 0,64 ммоль/г Fmoc, что определяют посредством обработки пиперидином и измерения A_{290} .

Отщепление защитных групп и ацилирование по N- α .

Смолу с диаминопропионатными группами II обрабатывают ДМФА с добавлением 20% пиперидина в течение 15 мин, после чего ее отфильтровывают и промывают ДМФА и дихлорметаном. Смолу после отщепления защитных групп сразу же ацилируют, обрабатывая R^1CO_2H (2 экв.), НАТУ (2 экв.) и дизопропилэтиламином (4 экв.). Реакционную смесь встряхивают в течение 2 ч, фильтруют и повторяют ацилирование. Завершение ацилирования определяют с помощью отрицательной пробы по Кайзеру. Смолу отфильтровывают и промывают ДМФА и дихлорметаном. Если R^1CO_2H представляет собой аминокислоту с защитными Fmoc-группами, повторяют отщепление защитных групп и ацилирование, как описано выше.

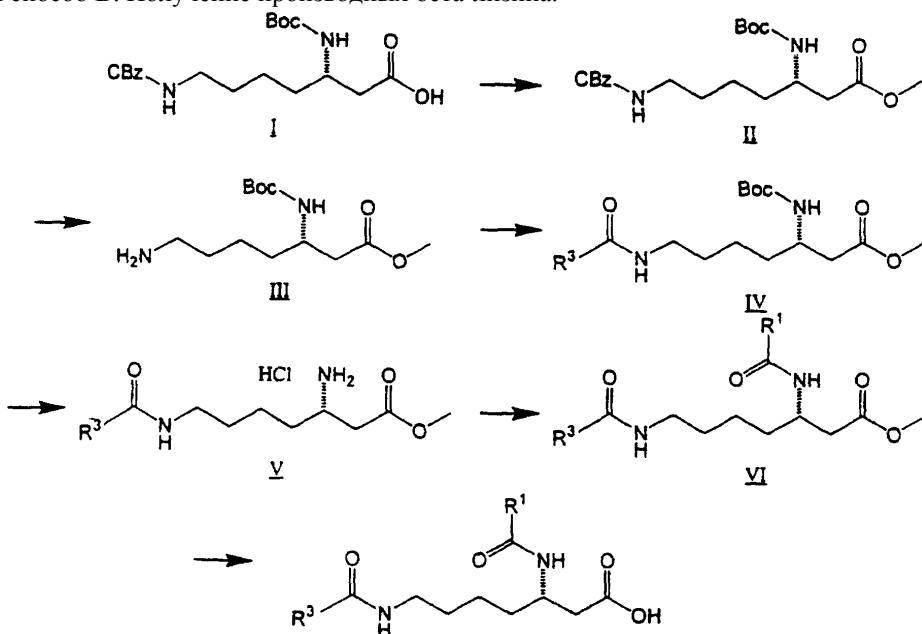
Отщепление защитных групп и ацилирование по N- β .

Ацилированную смолу с диаминопропионатными группами III обрабатывают ДМФА с 2% гидразина в течение 1 ч, после чего ее отфильтровывают и промывают ДМФА и дихлорметаном. Смолу после отщепления защитных групп сразу же ацилируют, обрабатывая R^1CO_2H (2 экв.), НАТУ (2 экв.) и дизопропилэтиламином (4 экв.). Реакционную смесь встряхивают в течение 2 ч, фильтруют и повторяют ацилирование. Смолу отфильтровывают и промывают ДМФА и дихлорметаном.

Отщепление конечного продукта от смолы.

Диацилдиаминопропионатную смолу IV обрабатывают смесью из 95% ТФУ и 5% воды в течение 1 ч. Растворитель удаляют фильтрацией, и смолу промывают двумя небольшими порциями ТФУ. Объединенные ТФУ-растворы концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, и получают чистые диацилдиаминопропионатные производные.

Общий способ В. Получение производных бета-лизина.



Метиловый эфир омега-N-Cbz-бета-N-BOC-бета-гомолизина (VI).

Омега-N-Cbz-бета-N-BOC-бета-гомолизин I растворяют в N,N-диметилформамиде. К полученному раствору при перемешивании добавляют раствор бикарбоната натрия (10 экв.) и затем иодметан (6 экв.). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь обрабатывают водой и этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором хлорида натрия и затем сушат над сульфатом натрия. Фильтрация и выпаривание растворителя с последующей хроматографией на силикагеле (гексан/ этилацетат) дают эфир VI.

Метиловый эфир бета-N-BOC-бета-гомолизина (III).

N-Cbz-карбамат II растворяют в метаноле. К полученному раствору добавляют 10% палладий-на-угле. Смесь продувают азотом, затем добавляют водород (50 ф/д^2). После перемешивания в течение ночи катализатор удаляют, используя фильтр PTFE, Whatman, раствор концентрируют, и получают неочищенный амин III.

Ацилирование по N-омега.

Амин III (111 мг), гексафторфосфат 2-(1Н-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурона (НВТУ, 1,1 экв.) и R^1CO_2H (1,1 экв.) растворяют в N,N-диметилформамиде. К полученному раствору добавляют

N,N-диизопропилэтиламин (2,5 экв.). После перемешивания в течение ночи реакцию гасят 5% водным раствором лимонной кислоты, и затем смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором хлорида натрия и затем сушат над сульфатом натрия. После фильтрации и удаления растворителя на роторном испарителе получают сырой амин IV, который используют без дополнительной очистки.

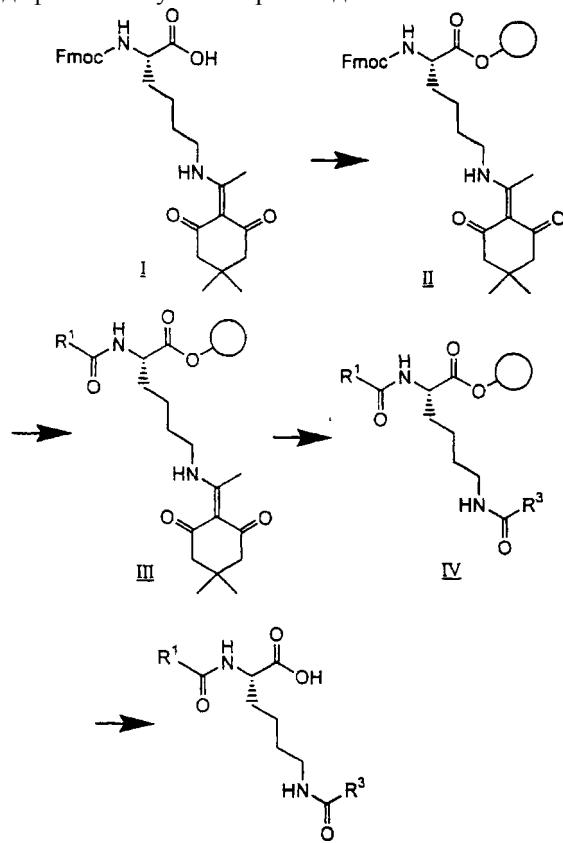
Отщепление N-бета-защитной группы и ацилирование.

Неочищенный N-BOC-карбамат IV обрабатывают насыщенным раствором хлороводорода в этилацетате, полученным посредством барботирования газообразного хлороводорода через охлажденный (до нуля градусов) этилацетат в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, затем концентрируют досуха и получают сырой амин V, который используют без дополнительной очистки. Сырой амин V растворяют в N,N-диметилформамиде вместе с R³CO₂H (1 экв.) и HBTU (1,1 экв.).Добавляют при перемешивании N,N-диизопропилэтиламин (7,5 экв.). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь обрабатывают 5% водным раствором лимонной кислоты и этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором хлорида натрия и затем сушат над сульфатом натрия. После отфильтровывания осушающего агента и выпаривания растворителя получают сырой амин VI, который используют без дополнительной очистки.

Конечное отщепление защитных групп.

Метиловый эфир VI растворяют в смеси тетрагидрофурана и метанола 1:1. Добавляют при перемешивании водный раствор гидроксида лития (2 N). После перемешивания в течение одного часа реакционную смесь концентрируют досуха. Остаток обрабатывают 1 N соляной кислотой и этилацетатом, и органический слой промывают насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки над сульфатом натрия, фильтрации и выпаривания растворителя получают сырую кислоту. Очистка препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой дает чистую кислоту.

Общий способ С. Твердофазное получение производных лизина.



Смола Wang с Fmoc/Dde-лизином (II).

N- α -Fmoc-N- β -Dde-лизин I (5,0 г, 9,39 ммоль) присоединяют к смоле Wang (7,34 г, 0,64 ммоль/г, 100-200 меш) при взаимодействии с 2,6-дихлорбензоилхлоридом (1,33 мл, 10,1 ммоль) и сухим пиридином (1,27 мл) в 50 мл сухого ДМФА. Смесь встряхивают в течение 16 ч при комнатной температуре. Смолу отделяют фильтрацией и промывают три раза - каждый раз ДМФА и дихлорметаном. Смолу копируют посредством взаимодействия с дихлорбензоилхлоридом и пиридином (каждого по 2 мл) в течение 2 ч с последующей промывкой, как указано выше. Полученная смола содержит 0,56 ммоль/г Fmoc, что определяют посредством обработки пиперидином и измерения A₂₉₀.

Отщепление защитных групп и ацилирование по N- α .

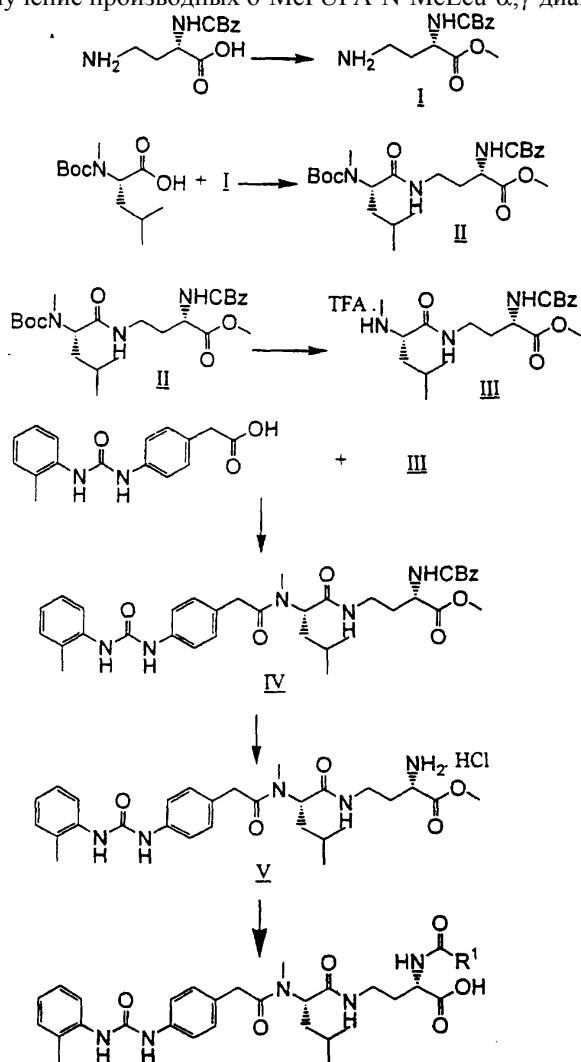
Смолу с диаминопропионатными группами II обрабатывают ДМФА с 20% пиперидина в течение 15 мин, после чего ее отфильтровывают и промывают ДМФА и дихлорметаном. Смолу после отщепления защитных групп сразу же ацилируют, обрабатывая R^1CO_2H (2 экв.), НАТУ (2 экв.) и дизопропилэтиламином (4 экв.). Реакционную смесь встрахивают в течение 2 ч, фильтруют и повторяют ацилирование. Завершение ацилирования определяют по отрицательной пробе по Кайзеру. Смолу отфильтровывают и промывают ДМФА и дихлорметаном. Если R^1CO_2H представляет собой аминокислоту с защитными Fmoc-группами, повторяют отщепление защитных групп и ацилирование, как описано выше.

Отщепление защитных групп и ацилирование по N-ε.

Ацилированную смолу с лизином III обрабатывают ДМФА с 2% гидразина в течение 1 ч, после чего ее отфильтровывают и промывают ДМФА и дихлорметаном. Смолу после отщепления защитных групп сразу же ацилируют, обрабатывая R^3CO_2H (2 экв.), НАТУ (2 экв.) и дизопропилэтиламином (4 экв.). Реакционную смесь встрахивают в течение 2 ч, фильтруют и повторяют ацилирование. Смолу отфильтровывают и промывают ДМФА и дихлорметаном.

Отщепление конечного продукта от смолы. Диациллизиновую смолу IV обрабатывают смесью из 95% ТФУ и 5% воды в течение 1 ч. Растворитель удаляют фильтрацией, и смолу промывают двумя небольшими порциями ТФУ. Объединенные ТФУ-растворы концентрируют в вакууме, и полученный остаток очищают ВЭЖХ с обращенной фазой, и получают чистые производные диациллизина.

Общий способ D. Получение производных o-MePUPA-N-MeLeu- α,γ -диаминомасляной кислоты.



Гидрохлорид метилового эфира N- α -Cbz-L-2,4-диаминомасляной кислоты (I).

В 500-мл круглодонной колбе при перемешивании супенцируют 8,4 г (33,3 ммоль) N- α -Cbz-L-2,4-диаминомасляной кислоты в 200 мл метанола. Полученную смесь охлаждают до 0°C (ледяная баня) и затем добавляют по каплям в течение 15 мин 14,6 мл (200 ммоль) $SOCl_2$, и получают бесцветный раствор. Раствор нагревают до RT и перемешивают в течение ночи. Раствор концентрируют, остаток растворяют в MeOH и концентрируют 2x, затем растворяют в CH_2Cl_2 , концентрируют и помещают в условия высокого вакуума на 16 ч, и получают соединение I в виде светло-желтой пены массой 10,33 г (34,2 ммоль, 103%). $M/z=267,1 (M+H^+)$.

Метиловый эфир BOC-N-метил-L-лейцинил-(N- α -Cbz)-GABA (II).

В 500-мл круглодонной колбе при перемешивании растворяют 10,33 г (33,3 ммоль) I (MW=302) в 100 мл сухого диметилформамида (ДМФА), и получают бесцветный раствор. К полученному раствору добавляют 17,4 мл (100 ммоль) дизопропилэтиламина (DIEA), затем 7,96 г (32,5 ммоль) BOC-N-Me-L-лейцина и, наконец, 14,83 г (39,0 ммоль) гексафторфосфата O-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурона (НАТУ) и получают желтый раствор. Полученный раствор перемешивают в течение ночи, после чего ВЭЖХ показывает отсутствие исходного вещества. Раствор разбавляют этилацетатом (EtOAc, 500 мл) и промывают 1 N HCl (2x), 1 N NaOH (2x) и рассолом (1x). Органическую фазу сушат над безводным MgSO₄, фильтруют и концентрируют до красного масла. Хроматография со смесью гексана и EtOAc (2:1) на диоксиде кремния дает 12,56 г (25,5 ммоль, 78%) II (R_f=0,46, гекс/EtOAc, 2:1, диоксид кремния) в виде желтого сиропа (ВЭЖХ, >99%). M/z=494,3 (M+H⁺).

Трифторацетат метилового эфира N-N-метиллейцинил-(N- α -CBZ)-GABA (III). В 50-мл круглодонной колбе при перемешивании растворяют 0,50 г (1,01 ммоль) II (MW=493) в 10 мл CH₂Cl₂, и получают бесцветный раствор. К полученному раствору добавляют 2 мл (26 ммоль, большой избыток) трифторуксусной кислоты, и полученный раствор перемешивают в течение 4 ч, после чего ВЭЖХ показывает отсутствие исходного вещества. Раствор концентрируют, остаток растворяют в CH₂Cl₂ и концентрируют (2x), затем помещают в условия высокого вакуума на ночь и получают 0,52 г (~ количественный выход) III в виде чуть желтоватого масла. M/z=394,3 (M+H⁺). Вещество передают на следующую стадию.

Метиловый эфир oMePUPA-N-метиллейцинил-(N- α -CBZ)-GABA (IV).

В 10-мл пробирке при перемешивании растворяют 0,52 г (1,01 ммоль) III (MW=507) в 5 мл ДМФА и получают бледно-желтый раствор. К полученному раствору добавляют 525 мкл (3,0 ммоль) DIEA, затем 284 мг (1,0 ммоль) свободной кислоты oMePUPA (Ricerca; MW=284) и, наконец, 0,42 г (1,1 ммоль) НАТУ, и получают желтый раствор. Полученный раствор перемешивают в течение ночи, после чего ВЭЖХ не показывает оставшегося исходного вещества. Раствор разбавляют EtOAc (75 мл) и промывают 1 N HCl (3x), 1 N NaOH (3x) и рассолом (1x). Органическую фазу сушат над MgSO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют до смеси желтого масла и твердого вещества. Хроматография со смесью ацетонитрил/CH₂Cl₂ (1:2) на диоксиде кремния дает 0,49 г (0,74 ммоль, 74%) IV (R_f=0,56, ацетонитрил/CH₂Cl₂, 1:1, диоксид кремния) в виде ярко-белого вспененного твердого вещества (ВЭЖХ, >99%). M/z=660,1 (M+H⁺).

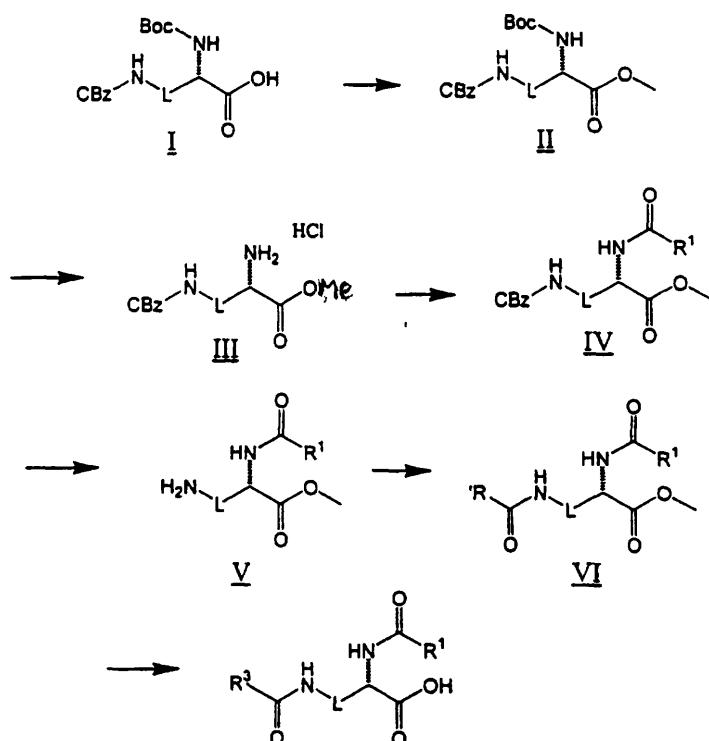
Гидрохлорид метилового эфира oMePUPA-N-метиллейцинил-(N- α -H)-GABA (V).

В 85-мл сосуде высокого давления при перемешивании растворяют 400 мг (0,61 ммоль) IV (MW=659) в 10 мл MeOH, и получают бесцветный раствор. Сосуд продувают азотом и добавляют ~50 мг (катализическое количество) 10% палладия-на-угле. Стенки сосуда обмывают дополнительной порцией MeOH, и сосуд закрывают насадкой для гидрирования. В сосуд нагнетают H₂ под давлением 60 ф/д², и смесь перемешивают в течение ночи, после чего сосуд продувают атмосферным воздухом. Смесь фильтруют через целик 545, слой на фильтре промывают дополнительной порцией (10 мл) MeOH, и фильтрат концентрируют. Остаток растворяют в небольшом количестве (2 мл) MeOH и подают по каплям в охлаждаемый на льду 1,0 M раствор HCl в диэтиловом эфире, и получают белый осадок. Твердое вещество обрабатывают раствором HCl в диэтиловом эфире в течение 20 мин, затем смесь фильтруют, твердое вещество промывают эфиром и сушат на воздухе в течение 1 ч. Затем белое твердое вещество измельчают в порошок с помощью шпателя, еще раз промывают эфиром и сушат на воздухе в течение ночи, и получают 336 мг (0,60 ммоль, 98%) V в виде белого порошка (ВЭЖХ, >99%). MC(ES) m/z=526,6 (M+H⁺).

Ацилирование и заключительный гидролиз.

Сырой амин V растворяют в N,N-диметилформамиде вместе с R³CO₂H (1 экв.) и НВТУ (1,1 экв.). Добавляют при перемешивании N,N-дизопропилэтиламин (4 экв.). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь обрабатывают 5% водным раствором лимонной кислоты и этилацетатом. Органический слой промывают насыщенным раствором хлорида натрия и затем сушат над сульфатом натрия. Отфильтровывание осушающего агента и выпаривание растворителя дают сырой амид, который можно очистить ВЭЖХ с обращенной фазой. Метиловый эфир растворяют в смеси тетрагидрофурана и метанола 1:1. Добавляют при перемешивании водный раствор гидроксида лития (2 N). После перемешивания в течение одного часа реакционную смесь концентрируют досуха. Остаток обрабатывают 1 N соляной кислотой и этилацетатом, и органический слой промывают насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки над сульфатом натрия, фильтрации и упаривания получают сырую кислоту. Очистка промежуточной высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой дает чистый продукт.

Общий способ E. Синтез диаминокислот в растворе.



Ортогонально N-альфа-Вос/Cbz-защищенный диамин I превращают в метиловый эфир II взаимодействием с метилиодидом (5 экв.) и карбонатом калия (5 экв.) в ацетоне при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Продукт реакции элюируют из диоксида кремния с этилацетатом и гексаном.

Ощепление защитных групп по N-альфа и ацилирование.

Полностью защищенный диамин II растворяют в 3 N растворе HCl в EtOAc и перемешивают при комнатной температуре. Раствор концентрируют при пониженном давлении. Полученное твердое вещество суспензируют в диэтиловом эфире, отделяют фильтрацией, промывают эфиром и сушат в вакууме. Выделенный таким образом гидрохлорид III обрабатывают НАТУ (1,25 экв.), дизопропилэтиламином (4 экв.) и R¹CO₂H (1,25 экв.) в сухом ДМФА, и смесь перемешивают в атмосфере азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют 5% раствором лимонной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Раствор концентрируют при пониженном давлении, и остаток очищают элюированием через диоксид кремния в EtOAc и гексане, и получают чистый продукт реакции IV.

Отщепление защитных групп от периферического азота и ацилирование. Промежуточное соединение IV с CBz-защитными группами растворяют в метаноле, и раствор обезгаживают.Добавляют 10% Pd на активированном угле, и смесь перемешивают при давлении водорода 60 ф/д² в течение 3-16 ч. Реакционную смесь фильтруют и концентрируют. Полученный свободный амин сразу же ацилируют путем взаимодействия с НАТУ (1,25 экв.), дизопропилэтиламином (4 экв.) и R³CO₂H (1,25 экв.) в сухом ДМФА при перемешивании в атмосфере сухого азота в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляют 5% раствором лимонной кислоты и экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом, сушат над сульфатом натрия и фильтруют. Продукт реакции VI очищают элюированием через диоксид кремния с этилацетатом и гексаном.

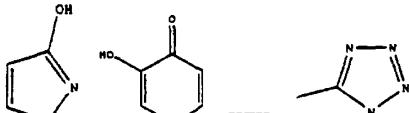
Гидролиз до конечного продукта.

Метиловый эфир VI растворяют в смеси тетрагидрофурана и метанола 1:1.Добавляют при перемешивании водный раствор гидроксида лития (2 N). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь концентрируют досуха. Остаток обрабатывают 1 N соляной кислотой и этилацетатом, и органический слой промывают насыщенным раствором хлорида натрия. После сушки над сульфатом натрия, фильтрации и упаривания получают сырую кислоту. Очистка препаративной высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой дает чистую кислоту VII.

Соединения данного изобретения также можно модифицировать, добавляя соответствующие функциональные группы для усиления селективных биологических свойств. Такие модификации известны в технике и включают модификации, повышающие биологическую пенетрацию в данную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышающие пригодность для перорального приема, повышающие растворимость для возможности введения путем инъекции, изменяющие метаболизм и изменяющие скорость экскреции. Примерами таких модификаций являются, но не ограничиваются перечисленными, этерификация полиэтиленгликолем, дериватизация

пиволатами или заместителями - остатками жирных кислот, конверсия в карбаматы, гидроксилирование ароматических циклов и замещение гетероатома в ароматических циклах.

Включаются также неклассические изотеры, такие как CO_2H , SO_2NHR , SO_3H , $\text{PO}(\text{OH})\text{NH}_2$,



$\text{PO}(\text{OH})\text{OEt}$, CONHCN , или $\text{2,4-dihydro-5,6-dihydro-1,2-diazepine}$. После синтеза активность и VLA-4-специфичность соединений по данному изобретению можно определить с использованием *in vitro* и *in vivo* исследований.

Например, ингибирующую активность указанных соединений в отношении клеточной адгезии можно измерить, определяя концентрацию ингибитора, необходимую для блокирования связывания VLA-4-экспрессирующих клеток с планшетами, на которые нанесены фибронектин или CS1. При таком анализе в лунках титрационного микропланшета формируют покрытие или из фибронектина (содержащего последовательность CS-1) или из CS-1. Если используют CS-1, он должен быть конъюгирован с белком-носителем, таким как бычий сывороточный альбумин, для того чтобы связываться с лунками. Как только покрытие в лунках сформировано, в них затем добавляют испытываемое соединение в разных концентрациях вместе с VLA-4-экспрессирующими клетками, меченными соответствующим образом. С другой стороны, можно добавлять сначала испытываемое соединение и проводить инкубацию в лунках с покрытием перед добавлением клеток. Клетки инкубируют в лунках в течение, по меньшей мере, 30 мин. После инкубации лунки опорожняют и промывают. Ингибиование связывания измеряют путем количественного определения флуоресценции или радиоактивности, связанной с планшетом, для каждой концентрации испытываемого соединения, а также для контрольных лунок, не содержащих испытываемого соединения.

К VLA-4-экспрессирующему клеткам, которые можно использовать при таком анализе, относятся клетки Рамоса, клетки Юрката, клетки меланомы A375, а также лимфоциты периферической крови человека (PBL). Клетки, используемые при указанном анализе, можно пометить флуоресцентным или радиоактивным способом.

Для количественного определения ингибирующей активности соединений данного изобретения также можно использовать анализ на прямое связывание. При таком анализе слитый белок VCAM-IgG, содержащий первые два домена иммуноглобулина VCAM (D1D2), присоединенные выше шарнирной области молекулы IgG1 ("VCAM 2D-IgG"), конъюгируют с маркерным ферментом, таким как щелочная фосфатаза ("AP"). Синтез указанного слитого белка VCAM-IgG описывается в публикации PCT WO 90/13300, включенной в данное описание в качестве ссылки. Конъюгирование такого гибрида с маркерным ферментом достигается методами перекрестной сшивки, хорошо известными в технике.

Затем конъюгат фермента и VCAM-IgG помещают в лунки многолуночного фильтрационного планшета, такого, какой содержится в системе для анализа Millipore Multiscreen (Millipore Corp., Бедфорд, Миннесота). Затем в лунки добавляют испытываемое ингибирующее соединение в различных концентрациях и затем добавляют VLA-4-экспрессирующие клетки. Клетки, соединение и конъюгат фермента и VCAM-IgG смешивают и инкубируют при комнатной температуре.

После инкубации клетки фильтруют под вакуумом, причем остаются клетки и все, связанное с VCAM. Количество связанного VCAM определяют, добавляя соответствующий колориметрический субстрат для фермента, конъюгированного с VCAM-IgG, и определяя количество продукта реакции. Снижение количества продукта реакции указывает на возросшую активность ингибиования связывания.

Для того чтобы оценить VLA-4-специфичность ингибиования соединений данного изобретения, осуществляют анализы на другие основные группы интегринов, т.е. $\beta 2$ и $\beta 3$, а также на другие $\beta 1$ -интегрины, такие как VLA-5, VLA-6 и $\alpha 4\beta 7$. Такие анализы могутходить на анализы на ингибиование адгезии и на прямое связывание, описанные выше, причем заменяются соответствующая интегрин-экспрессирующая клетка и соответствующий лиганд. Например, полиморфно-ядерные клетки (PMN) экспрессируют на своей поверхности интегрины $\beta 2$ и связываются с ICAM. Интегрины $\beta 3$ вовлекаются в агрегацию тромбоцитов, и ингибиование можно измерить при стандартном анализе на агрегацию тромбоцитов. VLA-5 специфически связывается с последовательностями Arg-Gly-Asp, в то время как VLA-6 связывается с ламинином. $\alpha 4\beta 7$ является недавно обнаруженным гомологом VLA-4, который также связывается с фибронектином и VCAM. Специфичность в отношении $\alpha 4\beta 7$ определяют при анализе на связывание, в котором используются вышеописанный конъюгат VCAM-IgG и маркерного фермента и клеточная линия, экспрессирующая $\alpha 4\beta 7$, а не VLA-4, такая как клетки RPMI-8866.

Как только VLA-4-специфические ингибиторы идентифицированы, их можно характеризовать дальше при анализах *in vivo*. При одном из таких анализов проводят испытание на ингибиование контактной гиперчувствительности у животного, как описано в P.L. Chisholm et al., "Monoclonal Antibodies to the Integrin $\alpha 4$ Subunit the Murine Contact Hypersensitivity Response", Eur. J. Immunol., 23, pp. 682-688 (1993), и в "Current Protocols in Immunology", J.E. Coligan et al., Eds., John Wiley & Sons, New York, 1, pp. 4.2.1-4.2.5 (1991), включенных в настоящее описание в качестве ссылок. При указанном анализе кожу

животного сенсибилизируют воздействием раздражающего средства, такого как динитрофторбензол, с последующим слабым физическим раздражением, таким как легкое царапание кожи острым лезвием. После периода восстановления животных сенсибилизируют повторно такой же процедурой. Через несколько дней после сенсибилизации на одно ухо животного воздействуют химическим раздражителем, в то время как другое ухо обрабатывают нераздражающим контрольным раствором. Через небольшой промежуток времени после обработки ушей животным дают различные дозы ингибитора VLA-4 подкожной инъекцией. Ингибиование *in vivo* воспаления, связанного с адгезией, оценивают, измеряя отек уха животного при обработке по сравнению с необработанным ухом. Отек измеряют с использованием циркуля или другого инструмента, подходящего для измерения толщины уха. Таким способом можно идентифицировать те ингибиторы данного изобретения, которые лучше всего подходят для ингибиования воспаления.

Другой анализ *in vivo*, который можно использовать для испытания ингибиторов данного изобретения, представляет собой анализ на астму у овец. Этот анализ осуществляют, по существу, так, как описывается в W.M. Abraham et al., "α-Integrins Mediate Antigen-induced Late Bronchial Responses and Prolonged Airway Hypersensitivity in Sheep", *J. Clin. Invest.*, 93, pp. 776-87 (1994), включенной в настоящее описание в качестве ссылки. При указанном анализе измеряют ингибицию вызванных антигеном к *Ascaris* поздних реакций дыхательных путей и гиперреактивности дыхательных путей у астматических овец.

Соединения настоящего изобретения можно использовать в форме фармацевтически приемлемых солей, образованных с неорганическими или органическими кислотами и основаниями. К таким солям относятся ацетаты, адипаты, альгинаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, 2-гидрокситансульфонаты, лактаты, малеаты, метансульфонаты, 2-нафтилинсульфонаты, никотинаты, оксалаты, памоаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, сукцинаты, тарtrаты, тиоцианаты, тозилаты и ундеканоаты. К солям оснований относятся аммониевые соли, соли щелочных металлов, такие как натриевые и калиевые соли, соли щелочноземельных металлов, такие как кальциевые и магниевые соли, соли, образованные с органическими основаниями, такие как соли дициклогексиламина, N-метил-D-глюкамина, и соли, образованные с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.д. Также основные азотосодержащие группы могут быть кватернизованы такими веществами, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, -бромиды и -иодиды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты, галогениды высших углеводородов, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, -бромиды и иодиды, аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенетилбромид, и другие соединения. Таким образом получают продукты, растворимые или диспергируемые в воде или в масле.

Соединения настоящего изобретения можно ввести в состав фармацевтических композиций, которые можно вводить перорально, парентерально, путем ингаляции спреем, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или с помощью имплантированной капсулы. Термин "парентеральный", используемый в данном описании, включает методы подкожной, внутривенной, внутримышечной, интравитральной, интрасиновальной, интрастернальной, внутрипеченочной, интраплазиоидной и интракранальной инъекций или инфузии.

Фармацевтические композиции данного изобретения содержат любое из соединений настоящего изобретения или его фармацевтически приемлемых производных вместе с любым фармацевтически приемлемым носителем. Термин "носитель", используемый в данном описании, включает приемлемые адьюванты и разбавители. К фармацевтически приемлемым носителям, которые можно использовать в фармацевтических композициях данного изобретения, относятся, но не ограничиваются перечисленными, ионообменные соединения, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как сывороточный альбумин человека, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси неполных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, вода, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрийгидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, полиакрилаты, воски, блоксополимеры полиэтилен- и полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин.

Согласно данному изобретению фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильных препаратов для инъекций, например стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Такую суспензию можно получить способами, известными в технике, с использованием подходящих диспергаторов или смачивателей и супспендирующих веществ. Стерильный препарат для инъекции также может представлять собой стерильные раствор или суспензию для инъекции в нетоксичном парентерально-приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых разбавителей и растворителей, которые можно использовать, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или супспендирующей среды

обычно используют стерильные нелетучие масла. Для указанной цели можно использовать любое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, полезны при получении препаратов для инъекций, так же как и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое или касторовое масло, в особенностях в полиоксиэтилированной форме. Такие масляные растворы или суспензии также могут содержать высший спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как Ph, Helv или подобный спирт.

Фармацевтические композиции данного изобретения можно вводить перорально в любой перорально приемлемой лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь перечисленными, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы.

В случае таблеток для перорального применения носителями, которые обычно используют, являются лактоза и кукурузный крахмал. Как правило, также добавляют смазывающие вещества, такие как стеарат магния. Полезными разбавителями для перорального применения в форме капсул являются лактоза и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуется водная суспензия, активный ингредиент соединяют с эмульгаторами или супспендирующими веществами. При необходимости, также можно добавлять некоторые подслащиватели, корригенты или красители.

С другой стороны, фармацевтические композиции данного изобретения можно вводить в форме суппозиториев для ректального введения. Их можно получить, смешивая вещество с подходящим не вызывающим раздражения эксципиентом, являющимся твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, плавящимся в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. К таким веществам относятся масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции данного изобретения также можно вводить местно, в частности, когда целью лечения являются участки или органы, легко доступные для местного применения, как при болезнях глаз, кожи или нижнего отдела желудочно-кишечного тракта. Подходящие композиции для местного применения для каждого такого участка или органа получить несложно.

Местное применение для нижнего отдела желудочно-кишечного тракта можно осуществить с помощью суппозиториев (см. выше) или подходящей композиции для клизмы. Также можно использовать трансдермальные пэччи.

Фармацевтические композиции для местного применения можно получить в форме подходящей мази, содержащей активный компонент, супспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носителями для местного введения соединений данного изобретения являются, но не ограничиваются перечисленными, минеральное масло, вазелиновое масло, медицинский вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, соединение полиоксипропилена, эмульгирующийся воск и вода. С другой стороны, фармацевтические композиции можно получить в форме подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, супспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящими носителями являются, но не ограничиваются перечисленными, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, цетилэфирный воск, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и вода.

Фармацевтические композиции для офтальмического применения можно получить в виде суспензии частиц микронного размера в изотоническом стерильном физиологическом растворе с установленным pH или, предпочтительно, в виде раствора в изотоническом стерильном физиологическом растворе с установленным pH без консерванта или с консервантом, таким как бензилалконийхлорид. С другой стороны, фармацевтические композиции для офтальмического применения можно включить в мазь, такую как вазелин.

Фармацевтические композиции данного изобретения также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции, используя распылитель, ингалятор для сухих порошков или ингалятор с отмериваемой дозой. Такие композиции получают методами, хорошо известными в технике фармацевтических композиций, и их можно получить в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для улучшения биологической доступности фоторуглеродов и/или других обычных солюбилизаторов или диспергаторов.

Количество активного ингредиента, которое можно соединять с носителями для получения стандартной лекарственной формы, будет изменяться в зависимости от обрабатываемого объекта и конкретного способа введения. Однако следует иметь в виду, что конкретная дозировка и схема введения для любого отдельного пациента будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, питание, время введения, скорость экскреции, сочетание лекарственных средств и мнение лечащего врача, и тяжести конкретного заболевания, от которого лечат. Количество активного ингредиента также может зависеть от лечебного или профилактического средства, если оно присутствует, с которым совместно вводят ингредиент.

Как указывалось выше, эффективное количество фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество соединения данного изобретения, также входит в объем данного изобретения. Эффективное количество определяется как количество, необходимое для осуществления лечебного действия в отношении пациента, которого лечат, и будет зависеть от разных факторов, таких как природа ингибитора, масса пациента, цель лечения, природа патологии, от которой лечат, конкретная используе-

мая фармацевтическая композиция и мнение лечащего врача. В качестве ссылок см. Frereich et al., Cancer Chemother. Rep., 1966, 50, 219, и Scientific Tables, Geigy Pharmaceuticals, Ardley, New York, 1970, 537. Уровни дозировки составляют от примерно 0,001 до примерно 100 мг соединения, используемого в качестве активного ингредиента, на кг массы тела в сутки, предпочтительно от примерно 0,1 до примерно 10 мг на кг массы тела в сутки.

Согласно другому варианту воплощения изобретения композиции, содержащие соединение данного изобретения, также могут содержать дополнительное средство, выбранное из группы, состоящей из кортикостероидов, бронхолитических средств, противоастматических средств (стабилизаторов тучных клеток), противовоспалительных средств, противоревматических средств, иммунодепрессантов, антиметаболитов, иммуномодуляторов, средств против псориаза и антидиабетических средств. Конкретные соединения в пределах каждого из указанных классов можно выбрать среди средств, перечисленных под соответствующими группам заголовками в работе "Comprehensive Medicinal Chemistry", Pergamon Press, Oxford, England, pp. 970-986 (1990), включенной в настоящее описание в качестве ссылки. В пределы указанной группы также входят такие соединения, как теофиллин, сульфазалазин и аминосалицилаты (противовоспалительные средства); циклоспорин, FK-506 и рапамицин (иммунодепрессанты); циклофосфамид и метотрексат (антиметаболиты) и интерфероны (иммуномодуляторы).

Согласно другим вариантам своего воплощения изобретение относится к способам предупреждения, ингибиования или подавления воспаления, связанного с клеточной адгезией, и иммунных или аутоиммунных реакций, связанных с клеточной адгезией. Клеточная адгезия, связанная с VLA-4, играет определенную роль при многих воспалительных, иммунных и аутоиммунных заболеваниях. Таким образом, ингибиование клеточной адгезии соединениями данного изобретения можно использовать в способах лечения или предупреждения воспалительных, иммунных и аутоиммунных заболеваний. Предпочтительно, болезни, которые лечат по способам данного изобретения, выбирают среди астмы, артрита, псориаза, отторжения трансплантата, рассеянного склероза, диабета и воспаления кишечника.

В указанных способах можно использовать соединения данного изобретения одни или в сочетании с противовоспалительными средствами или иммунодепрессантами. Такие комбинированные лечения включают введение средств в одной лекарственной форме или в нескольких лекарственных формах, вводимых одновременно или в разное время.

Для того чтобы данное изобретение можно было понять лучше, ниже приводятся примеры. Указанные примеры приводятся только в целях иллюстрации и не должны рассматриваться как ограничивающие объем изобретения каким-либо образом.

Промежуточное соединение 1. 4-(2-Метилфениламинокарбониламино)фенилуксусная кислота (oMePUPA-OH).

К суспензии п-аминофенилуксусной кислоты (56,8 г, 376 ммоль) в DMS (150 мл) добавляют по каплям о-толилизоцианат (50 г, 376 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч и выливают при перемешивании в EtOAc (1,75 л). Выпавшее в осадок вещество собирают и промывают EtOAc (400 мл) и MeCN (400 мл), и получают oMePUPA (80 г, 75%). MC(ES) m/z (M+H⁺) 285,1.

Промежуточное соединение 2. OMePUPA-Leu-OH.

oMePUPA-OH (0,78 г) соединяют с гидрохлоридом метилового эфира лейцина (0,50 г, 1,0 экв.), НАТУ (1,10 г, 1,05 экв.) и димизопропилэтиламином (1,9 мл, 4 экв.) в 10 мл сухого ДМФА. Реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч при комнатной температуре, после чего ее разбавляют 50 мл EtOAc и промывают 5% лимонной кислотой, водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия и рассолом. Полученный органический раствор сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют, и получают 1,13 г белого твердого вещества. Полученный продукт растворяют в 10 мл ТГФ. Добавляют 5 мл 2 N раствора LiOH, и реакционную смесь перемешивают в течение 16 ч. ТГФ удаляют при пониженном давлении, и раствор разбавляют 40 мл воды и промывают EtOAc. Водный слой подкисляют 1 N HCl и экстрагируют EtOAc. Органические экстракты промывают разбавленной HCl и рассолом, сушат над сульфатом натрия, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, и получают 0,77 г белого твердого вещества. MC (ES) m/z (M+H⁺) 398,5.

Промежуточное соединение 3. Метиловый эфир N-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пролина.

К раствору 24,8 г (0,15 моль) гидрохлорида метилового эфира L-пролина в 500 мл CH₂Cl₂ при перемешивании добавляют 70 мл (0,5 моль) триэтиламина и получают обильный белый осадок. Смесь фильтруют, и фильтрат при перемешивании охлаждают до 0°C (ледяная баня). К охлажденному раствору быстро, в течение 5 мин, добавляют по каплям раствор 36,8 г (0,15 моль) 3,5-ди-хлорбензолсульфонилхлорида в 70 мл CH₂Cl₂. Капельную воронку промывают еще 30 мл CH₂Cl₂, и мутную желтую смесь при перемешивании нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Смесь промывают 2 x 400 мл 1 N раствора NaOH, затем рассолом, затем сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют до желтого масла, которое кристаллизуется при стоянии. Вещество перекристаллизовывают 3 раза из этилацетата и гексана, и получают 39,3 г (0,116 моль, 77%) метилового эфира N-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пролина (MW=338) в виде белых игольчатых кристаллов (ТСХ на диоксиде кремния, гексан/ этилацетат 2:1, R_f=0,51). M/z 339,3 (M+H⁺).

N-(3,5-Дихлорбензолсульфонил)пролин.

К раствору 39,3 г (0,116 моль) полученного выше метилового эфира в 250 мл метанола добавляют при перемешивании 115 мл (0,23 моль) свежеприготовленного 2 М раствора LiOH и получают бесцветный раствор. Раствор перемешивают в течение 3 ч, после чего ВЭЖХ показывает отсутствие исходного вещества. Полученный раствор уменьшают в объеме на 50% в вакууме и обрабатывают 1N HCl и CH₂Cl₂ (каждого ~ по 200 мл). Фазы разделяют, и водный слой снова промывают CH₂Cl₂. Органические фазы объединяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют до белого вспененного твердого вещества. Полученное вещество дважды перекристаллизовывают из этилацетата и гексана и получают 33,8 г (0,104 моль, 90%) названного в заголовке соединения в виде бесцветных крупных плоских игл. M/z 325,2 (M+H⁺).

Промежуточное соединение 4. Метиловый эфир N-(бензолсульфонил)пролина.

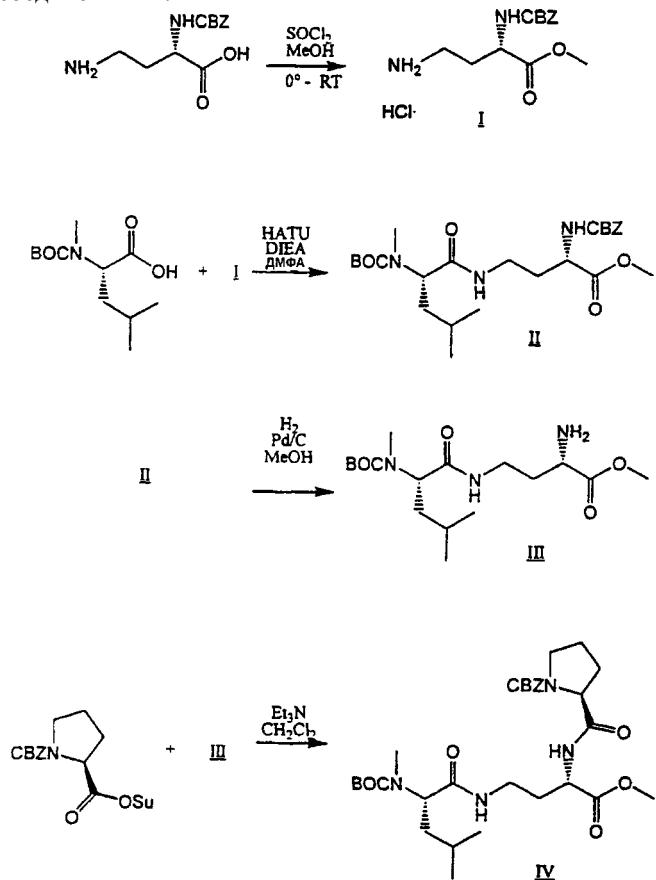
К раствору 25 г (0,15 моль) гидрохлорида метилового эфира L-пролина в 500 мл CH₂Cl₂ при перемешивании добавляют 70 мл (0,5 моль) триэтиламина и получают обильный белый осадок.

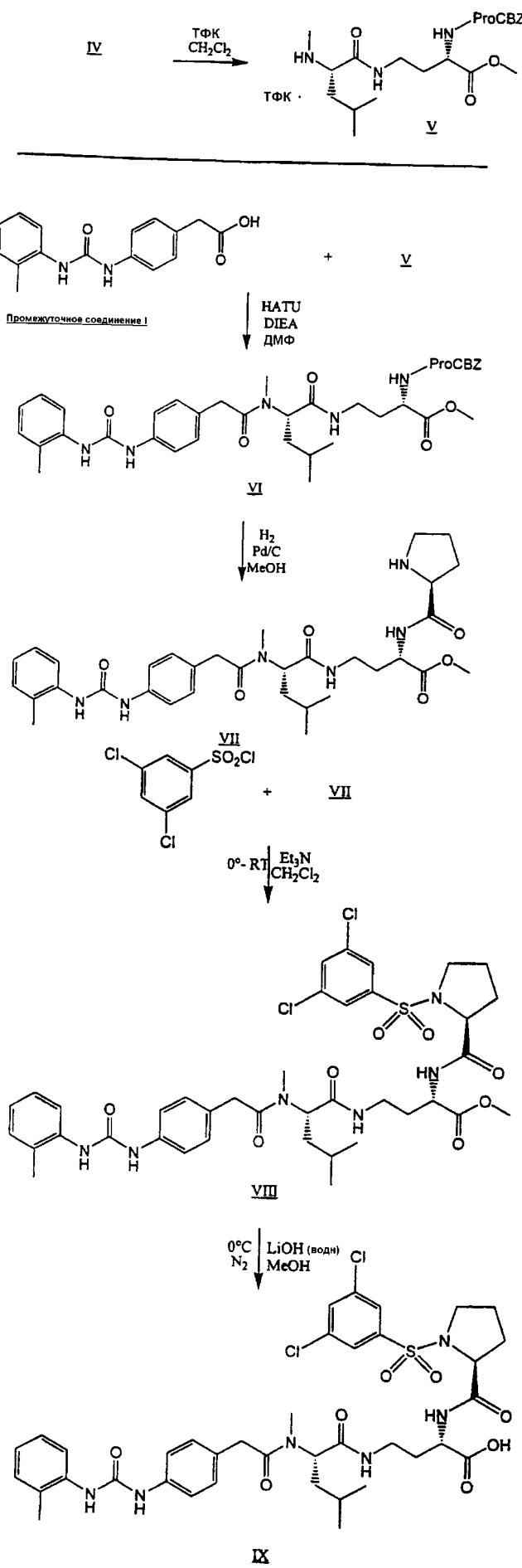
Смесь фильтруют, и фильтрат при перемешивании охлаждают до 0°C (ледяная баня). К охлажденному раствору в течение 15 мин добавляют по каплям раствор 20 мл (0,15 моль) бензолсульфонилхлорида в 50 мл CH₂Cl₂. Капельную воронку промывают еще 25 мл CH₂Cl₂, и мутную бесцветную смесь оставляют при перемешивании при комнатной температуре на ночь. Раствор промывают 2 x 400 мл 1N HCl, 2 x 400 мл 1N раствора NaOH, 1x рассолом, затем сушат (MgSO₄), фильтруют и концентрируют до бледно-желтого твердого вещества. Полученное вещество перекристаллизовывают 3 раза из этилацетата и гексана, и получают 38,2 г (0,142 моль, 95%) метилового эфира N-(бензолсульфонил)пролина (MW=269) в виде крупных белых игольчатых кристаллов (TCX на диоксиде кремния, гексан/этилацетат 2:1, R_f=0,35). M/z 270,2 (M+H⁺).

N-(Бензолсульфонил)пролин.

К раствору 38,2 г (0,142 моль) полученного выше метилового эфира в 500 мл метанола добавляют при перемешивании 140 мл (0,28 моль) свежеприготовленного 2 М раствора LiOH и получают бесцветный раствор. Раствор перемешивают в течение ночи, после чего ВЭЖХ показывает отсутствие исходного вещества. Полученный раствор уменьшают в объеме на 50% в вакууме и обрабатывают 1N HCl и CH₂Cl₂ (каждого ~ по 200 мл). Фазы разделяют, и водный слой снова промывают CH₂Cl₂. Органические фазы объединяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют до белого твердого вещества. Полученное вещество дважды перекристаллизовывают из этилацетата и гексана и получают 34,7 г (0,136 моль, 96%) названного в заголовке соединения в виде тонких белых игл. M/z 256,2 (M+H⁺).

Пример 1. Синтез соединения IX.





Гидрохлорид метилового эфира I.

В 500-мл круглодонной колбе при перемешивании сусpendingируют 8,4 г (33,3 ммоль) 2-N-CBZ-L-2,4-диаминомасляной кислоты в 200 мл метанола (МеОН). Смесь охлаждают до 0°C (ледяная баня) и затем добавляют по каплям в течение 15 мин 14,6 мл (200 ммоль) SOCl_2 , и получают бесцветный раствор. Раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи, после чего протонный ЯМР-спектр аликовоты показывает завершение реакции. Раствор концентрируют, остаток снова растворяют в МеОН и концентрируют 2x, затем растворяют в CH_2Cl_2 , концентрируют и помещают в условия высокого вакуума на 16 ч, и получают соединение I в виде светло-желтой пены массой 10,33 г (34,2 ммоль, 103%). МС: m/z 267 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

трет-Бутоксикарбонилметиловый эфир II.

В 500-мл круглодонной колбе при перемешивании растворяют 10,33 г (33,3 ммоль) I в 100 мл сухом диметилформамиде (ДМФА) и получают бесцветный раствор. К полученному раствору добавляют 17,4 мл (100 ммоль) дизопропилэтамина (DIEA), затем 7,96 г (32,5 ммоль) Вос-N-метиллейцина и, наконец, 14,83 г (39,0 ммоль) гексафторфосфата О-(7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурона (HATU), и получают желтый раствор. Полученный раствор перемешивают в течение ночи, после чего ВЭЖХ показывает отсутствие исходного вещества. Раствор разбавляют этилацетатом (EtOAc, 500 мл) и промывают 1 N HCl (2x), 1 N NaOH (2x) и рассолом (1x). Органическую фазу сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и концентрируют до красного масла. Хроматография со смесью гексана и EtOAc (1:1) на диоксиде кремния дает 12,56 г (25,5 ммоль, 78%) II в виде желтого сиропа (ВЭЖХ, >99%). МС: m/z 393 ($\text{M}-\text{Boc}$)⁺, 494 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Сложный аминоэфир III.

В 280-мл сосуде высокого давления при перемешивании растворяют 11,38 г (23,08 ммоль) II в 75 мл МеОН и получают оранжевый раствор. Сосуд продувают азотом, и добавляют ~200 мг (катализитическое количество) 10% палладия-на-угле (Pd/C). Стенки сосуда обмывают дополнительной порцией МеОН, и сосуд закрывают насадкой для гидрирования. В сосуде создают давление H_2 60 ф/д², и смесь перемешивают в течение ночи, после чего ВЭЖХ не показывает остатков исходного вещества. Смесь фильтруют через целин 545, слой на фильтре промывают дополнительной порцией МеОН, и фильтрат концентрируют до бесцветного масла III массой 8,29 г (~ количественный выход). Вещество передают на следующую стадию. МС: m/z=360 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Метиловый эфир бензилкарбамата IV.

В 500-мл круглодонной колбе при перемешивании растворяют 8,29 г (23,08 моль) III в 100 мл CH_2Cl_2 и получают бесцветный раствор. К полученному раствору добавляют 7,0 мл (50 ммоль) триэтиламина (Et_3N), затем 7,96 г (23,0 ммоль) CBZ-пролингидроксисукцинимидного эфира (CBZ-Pro-Osu) и получают бесцветный раствор. Полученный раствор перемешивают в течение ночи, после чего ВЭЖХ не показывает остатков исходного вещества. Раствор разбавляют дополнительным количеством CH_2Cl_2 , промывают 1 N HCl (2x), 1 N NaOH (2x), и органическую фазу сушат над MgSO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют до бесцветного масла. Хроматография со смесью гексана и EtOAc (3:1) на диоксиде кремния дает 12,22 г (20,7 ммоль, 90%) IV в виде пенообразного стекловидного твердого вещества (ВЭЖХ, >99%). МС: m/z 490 ($\text{M}-\text{BOC}$)⁺, 591 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Трифторацетат амина V.

В 500-мл круглодонной колбе при перемешивании растворяют 11,80 г (20,0 моль) IV в 120 мл CH_2Cl_2 и получают бесцветный раствор. К полученному раствору добавляют 20 мл (260 ммоль, большой избыток) трифторуксусной кислоты (ТФУ), и полученный раствор перемешивают в течение 4 ч, после чего ВЭЖХ показывает отсутствие исходного вещества. Раствор концентрируют, остаток снова растворяют в CH_2Cl_2 и концентрируют (2x), затем помещают в условия высокого вакуума, и получают 12,1 г (~ количественный выход) V в виде бледно-желтого масла. Вещество передают на следующую стадию. МС: m/z 491 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Метиловый эфир диарилмочевины VI.

В 500-мл круглодонной колбе при перемешивании растворяют 12,1 г (20 моль) V в 100 мл ДМФА, и получают бледно-желтый раствор. К полученному раствору добавляют 17,4 мл (100 ммоль) DIEA, затем 5,68 г (20,0 ммоль) промежуточного соединения I (oMePUPA-OH) и, наконец, 9,12 г (24 ммоль) HATU и получают желтый раствор. Полученный раствор перемешивают в течение ночи, после чего ВЭЖХ не показывает остатков исходного вещества. Раствор разбавляют EtOAc (500 мл) и промывают 1 N HCl (2x), 1 N NaOH (2x) и рассолом (1x). Органическую фазу сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют, и фильтрат концентрируют, и получают смесь желтого масла и твердого вещества. Хроматография со смесью ацетонитрила и CH_2Cl_2 (2:1) на диоксиде кремния дает 11,35 г (15,0 ммоль, 58%) IV в виде светло-желтого пенообразного твердого вещества (ВЭЖХ, >99%). МС: m/z 757 ($\text{M}+\text{H}$)⁺, 779 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

Аминометиловый эфир VII.

В 280-мл сосуде высокого давления при перемешивании растворяют 8,0 г (10,6 ммоль) VI в 50 мл МеОН, и получают светло-желтый раствор. Сосуд продувают азотом и добавляют ~250 мг (катализитическое количество) 10% палладия-на-угле (Pd/C). Стенки сосуда обмывают дополнительной порцией МеОН, и сосуд закрывают насадкой для гидрирования. Смесь под давлением H_2 60 ф/д² перемешивают в

течение ночи, после чего ВЭЖХ показывает отсутствие исходного вещества. Смесь фильтруют через целин 545, слой на фильтре промывают дополнительной порцией MeOH, и фильтрат концентрируют, и получают 6,6 г (~ количественный выход) VII в виде белого твердого вещества. Вещество передают на следующую стадию. МС: m/z=623 (M+H)⁺.

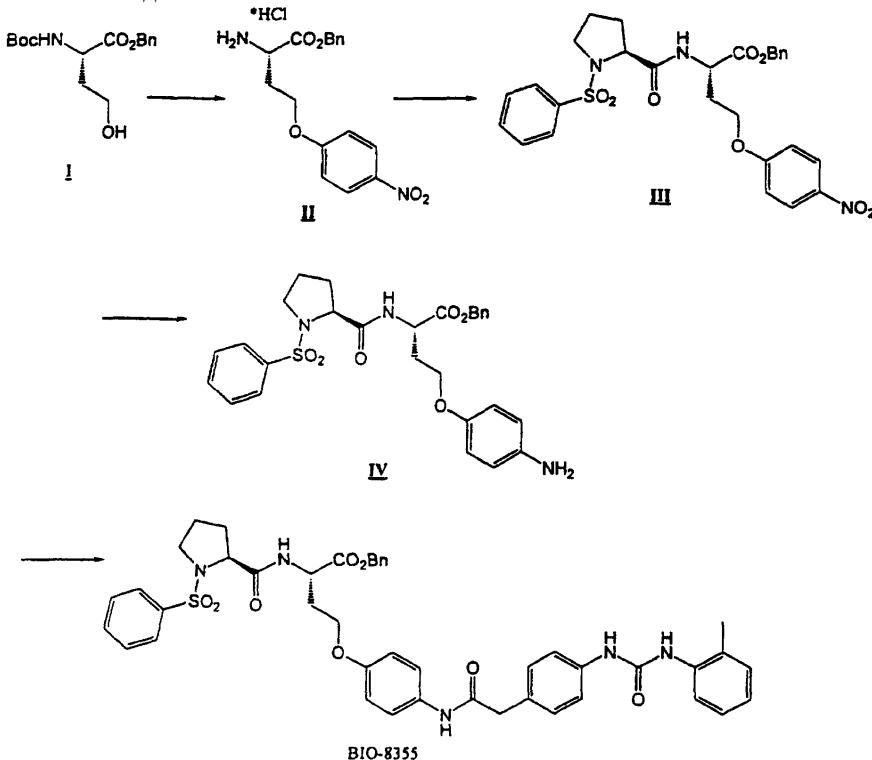
Метиловый эфир сульфонамида VIII.

В 500-мл круглодонной колбе при перемешивании растворяют 6,6 г (10,6 моль) VII в 100 мл сухого CH₂Cl₂ и получают бесцветный раствор. Раствор охлаждают до 0°C (ледяная баня) и добавляют 4,2 мл (30 ммоль) Et₃N, после чего добавляют по каплям в течение 10 мин раствор 3,68 г (15 ммоль) 3,5-дихлорбензолсульфонилхлорида в 25 мл сухого CH₂Cl₂. Полученный раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч, после чего ВЭЖХ показывает отсутствие исходного вещества. Раствор разбавляют дополнительной порцией CH₂Cl₂ и промывают 1 N HCl (2x) и 1 N NaOH (2x), затем сушат над MgSO₄, фильтруют, и фильтрат концентрируют до желтого твердого вещества. Хроматография с CH₂Cl₂ и ацетонитрилом (2:1) на диоксиде кремния дает 6,68 г (8,0 ммоль, 75%) VIII в виде белого твердого вещества (ВЭЖХ, >99%). МС: m/z 832/833 (M+H)⁺.

Карбоновая кислота IX.

В 500-мл колбе при перемешивании растворяют 6,26 г (7,53 моль) VIII в 150 мл метанола. Раствор охлаждают до 0°C (ледяная баня) и через раствор при перемешивании в течение 30 мин барботируют азот. К полученному раствору в течение 10 мин добавляют по каплям 19 мл (38 ммоль) свежеприготовленного 2 M раствора LiOH, после чего раствор перемешивают при 0°C в атмосфере азота, пока происходит реакция, внимательно контролируемая ВЭЖХ. Через 3 ч ВЭЖХ показывает отсутствие исходного вещества. Раствор концентрируют при минимальном нагревании (объем уменьшается на ~50%) и постепенно, по частям, выливают в охлажденную льдом 1N HCl и получают обильный ярко-белый осадок. Твердое вещество отделяют фильтрацией, промывают холодной дистиллированной водой и сушат на воздухе в течение ночи. Полученный мелкий порошок белого твердого вещества переносят в стеклянный широкогорлый сосуд и помещают в условия высокого вакуума на 72 ч. Конечная масса составляет 6,02 г (7,36 ммоль, 98%) IX в виде белого порошка (ВЭЖХ, >98%). МС: m/z 818/819 (M+H⁺), 841 (M+Na⁺).

Пример 2. Синтез соединения XVI.



Бензиловый эфир простого гомосерин-4-нитрофенилового эфира.

К раствору бензилового эфира N-Бос-гомосерина I (1,2 г, 3,89 ммоль), 4-нитрофенола (485 мг, 4,08 ммоль) и трифенилfosфина (1,2 г, 4,66 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляют по каплям диэтилазодикарбоксилат (DEAD) (0,74 мл, 4,66 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 12-24 ч. После завершения реакции, подтверждаемого ЖХ, растворители удаляют и получают вязкий сироп. Быстро добавляют 4 N раствор HCl в диоксане (10 мл) и раствор перемешивают при комнатной температуре 3-6 ч или до тех пор, пока ЖХ не подтвердит завершение реакции. Реакционную смесь концентрируют до 1/4 объема, и продукт реакции высаживают из этилацетата, и получают гидрохлорид II (чистота 96%, ЖХ) в виде белого твердого вещества (867 мг, 2,36 ммоль, 61%). МС (ES): (M-Cl)=331.

К раствору промежуточного соединения 4 (117 мг, 0,46 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавляют DIPEA (0,27 мл, 1,84 ммоль), а затем последовательно добавляют гидрохлорид II (160 мг, 0,48 ммоль) и НАТУ (239 мг, 0,63 ммоль). Раствор перемешивают при комнатной температуре 2-4 ч, пока ЖХ не подтвердит завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом (30 мл) и промывают 5% раствором бикарбоната (10 мл), водой (10 мл), раствором лимонной кислоты (10 мл) и рассолом (2x10 мл), сушат над сульфатом натрия, и получают сырой продукт III в виде желтовато-коричневой пены (213 мг, 0,37 ммоль, 82%), который используют непосредственно.

MC (ES): (M+H)=568.

Полученное выше вещество растворяют в этилацетате (15 мл), добавляют 10% Pd/C (200 мг) и реакционную смесь подвергают гидрогенолизу при 50 ф/д² в течение 4-6 ч или до тех пор, пока ЖХ не подтвердит завершение реакции. Фильтрация через целин и концентрирование фильтрата дают сырой анилин IV (144 мг, 0,32 ммоль, 87%) в виде желтовато-коричневой пены, который сразу же используют.

MC (ES): (M+H)=448.

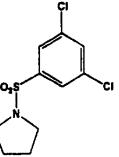
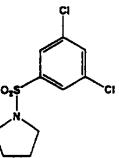
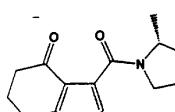
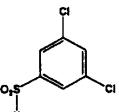
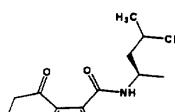
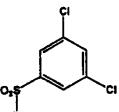
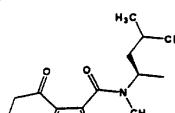
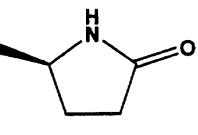
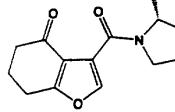
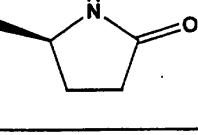
Анилин (74 мг, 0,17 ммоль), полученный выше, растворяют в ДМФА (3 мл) и добавляют oMePUPA (52 мг, 0,18 ммоль), а затем DIPEA (0,08 мл, 0,43 ммоль) и НАТУ (69 мг, 0,18 ммоль), и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре 3-4 ч до завершения реакции по ЖХ. Очистка методом ВЭЖХ дает Bio-8355 (39 мг, 0,054 ммоль, 30%) в виде белого твердого вещества.

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

Соединения данного изобретения, представленные в приведенных далее таблицах, получают способами, описанными выше.

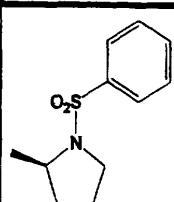
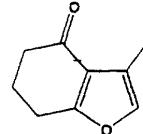
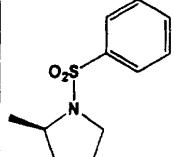
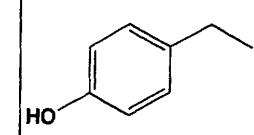
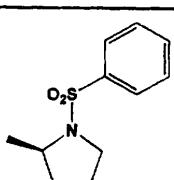
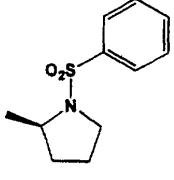
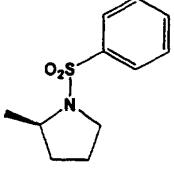
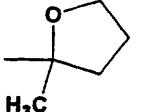
К соединениям, полученным согласно общему способу А, относятся соединения, указанные далее.

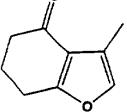
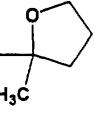
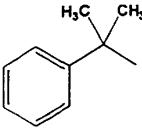
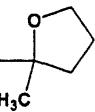
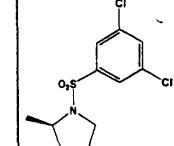
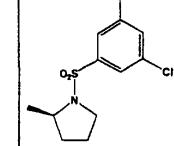
№ соединения	R3	R1	ESMS m/z
5450			610.7 (M+H ⁺)
5451			589.3 (M+H ⁺)
6668			498.2 (M+H ⁺)
6669			468.1 (M+H ⁺)
6670			534.5 (M+H ⁺)
6671			484.4 (M+H ⁺)

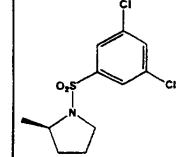
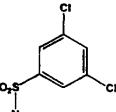
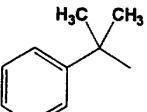
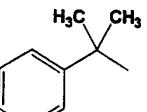
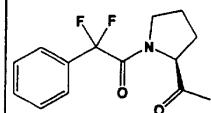
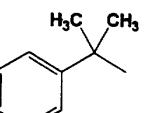
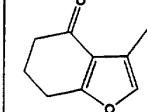
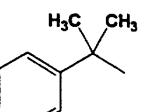
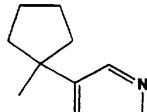
6697	oMePUPA-Pro		774.3 (M+H ⁺)
6714	oMePUPA-N-MeLeu		804.4 (M+H ⁺)
6715			670 (M+H ⁺)
6716			686.4 (M+H ⁺)
7171			505.2 (M+H ⁺)
7172			475.2 (M+H ⁺)

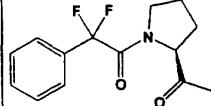
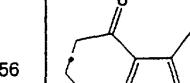
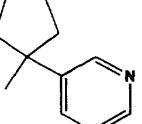
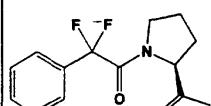
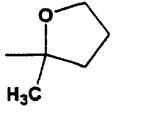
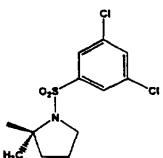
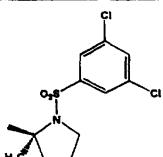
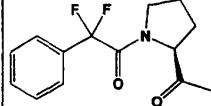
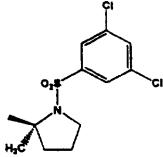
7175			541.3 (M+H ⁺)
7177			491.6 (M+H ⁺)
7514			678.3 (M+H ⁺)
7515			662.4 (M+H ⁺)
7516			692.3 (M+H ⁺)
7517			676.6 (M+H ⁺)

К соединениям, полученным согласно общему способу В, относятся соединения, указанные далее.

BIO#	R3	R1	ESMS m/z
7855	oMePUPCH ₂		664.3 (M+H ⁺)
7856			560.2 (M+H ⁺)
7857			532.1 (M+H ⁺)
8066	CH ₃		440.0 (M+H ⁺)
8067	Bn		516.0 (M+H ⁺)
8122	oMePUPCH ₂		539.5 (M+H ⁺)

8123			435.4 (M+H ⁺)
8147			419.0 (M+H ⁺)
8208	- oMePUPCH ₂	CH ₃	469.0 (M+H ⁺)
8209	oMePUPCH ₂	oMePUPCH ₂	693.1 (M+H ⁺)
8210		CH ₃	507.9 (M+H ⁺)
8211		oMePUPCH ₂	732.3 (M+H ⁺)

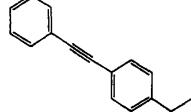
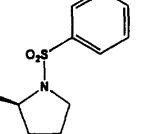
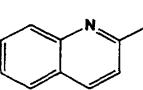
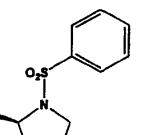
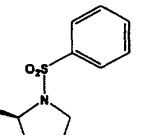
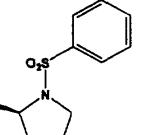
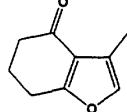
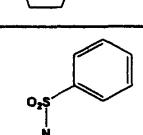
8212			771.1 ($M+H^+$)
8449	oMePUPCH ₂		573.0 ($M+H^+$)
8450	Bn		425.0 ($M+H^+$)
8451			557.9 ($M+H^+$)
8452			469.0 ($M+H^+$)
8453	oMePUPCH ₂		600.0 ($M+H^+$)

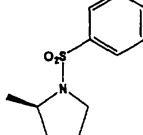
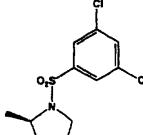
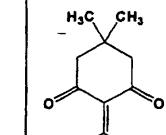
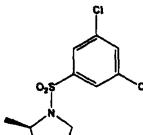
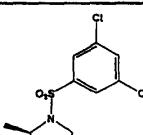
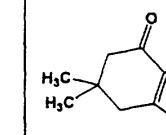
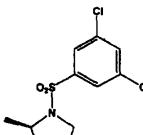
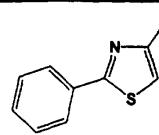
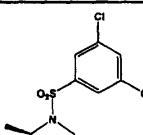
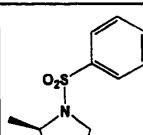
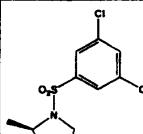
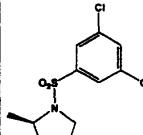
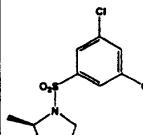
8455			585.0 ($M+H^+$)
8456			495.9 ($M+H^+$)
8457			546.0 ($M+Na^+$)
8458	oMePUPCH ₂		745.9 ($M+H^+$)
8459	Bn		597.9 ($M+H^+$)
8460			730.9 ($M+H^+$)

8461			641.8 (M+H ⁺)
8462	oMePUPCH2	oMePUPA-Leu	806.1 (M+H ⁺)
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 ⁺)

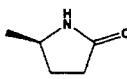
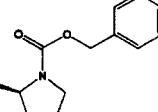
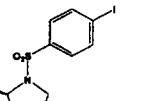
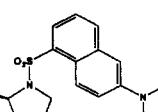
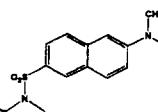
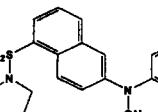
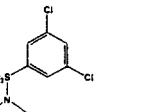
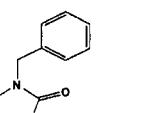
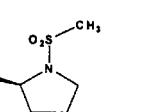
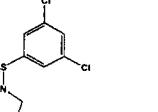
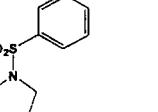
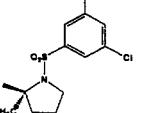
К соединениям, полученным согласно общему способу С, относятся соединения, указанные далее.

Nº соединения	R3	R1	ESMS m/z
5801			518.0 (M+H ⁺)
5803	oMePUPCH ₂		650.0 (M+H ⁺)
6655		CH ₃	344.2 (M+H ⁺)
7081			546.0 (M+H ⁺)
7111			659.7 (M+H ⁺)
7117		CH ₃	351.2 (M+H ⁺)

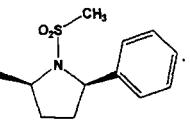
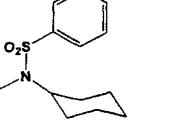
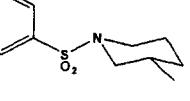
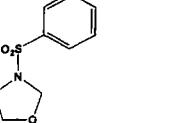
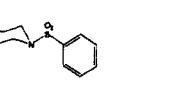
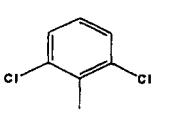
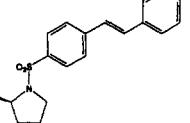
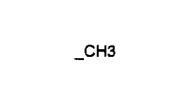
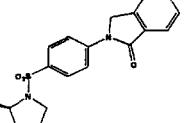
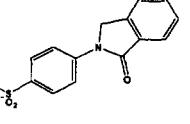
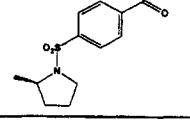
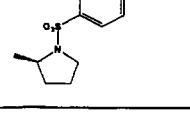
7119	oMePUPCH ₂	CH ₃	452.8 (M-H ⁺)
7147			602.2 (M+H ⁺)
7148			539.1 (M+H ⁺)
7150	2-Cl-Bn		642.1 (M+H ⁺)
7156	oMePUPCH ₂		740.2 (M+H ⁺)
7157			636.1 (M+H ⁺)

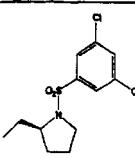
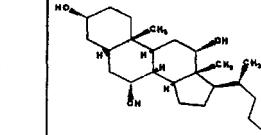
7158	CH3		516.2 (M+H ⁺)
7231	H		452.1 (M+H ⁺)
7233			616.1 (M+H ⁺)
7234	oMePUPA-Leu		831.1 (M+H ⁺)
7235			642.0 (M+H ⁺)
7236			639.0 (M+H ⁺)
7241	oMePUPCH2		664.3 (M+H ⁺)
7255	PhCH2CO-Pro		667.1 (M+H ⁺)
7256	oMePUPA-Pro		815.1 (M+H ⁺)
7257	PhCH2CO-Leu		683.1 (M+H ⁺)

К соединениям, полученным согласно общему способу D, относятся соединения, указанные далее.

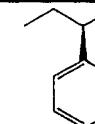
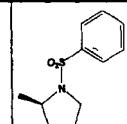
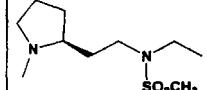
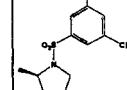
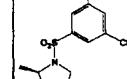
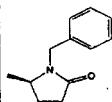
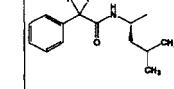
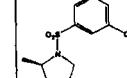
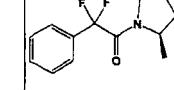
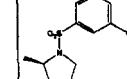
№ соединения	R1	ESMS m/z
5292		620.8 (M-H ⁺)
7080		743.9 (M+H ⁺)
7092		875.8 (M+H ⁺)
7093		843.8 (M+H ⁺)
7109		843.8 (M+H ⁺)
7116		905.7 (M+H ⁺)
7181		833.1 (M+H ⁺)
7200		713.4 (M+H ⁺)
7328		685.0 (M-H ⁺)
7398		832.1 (M+H ⁺)
7662		750.1 (M+H ⁺)
8221		832.9 (M+H ⁺)

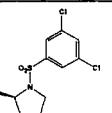
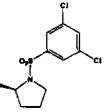
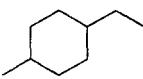
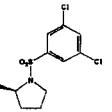
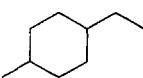
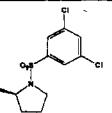
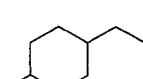
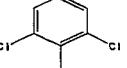
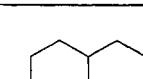
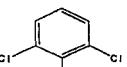
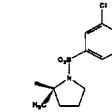
8290		703.1 (M+H ⁺)
8291		703.1 (M+H ⁺)
8294		720.1 (M+H ⁺)
8295		720.1 (M+H ⁺)
8308		741.1(M+H ⁺)
8309		803.1 (M+H ⁺)
8341		750.0 (M+H ⁺)
8493		765.9 (M+H ⁺)
8528		966.1 (M+H ⁺)
8555		764.0 (M+H ⁺)
8571		735.2 (M+H ⁺)
8582		826.0 (M+H ⁺)

8583		764.1 ($M+H^+$)
8586		791.1 ($M+H^+$)
8628		763.2 ($M+H^+$)
8642		754.0 ($M+H^+$)
8674		764.1 ($M+H^+$)
8929		686.2 ($M+H^+$)
9120		852.2 ($M+H^+$)
9140		554.2 ($M+H^+$)
9169		881.4 ($M+H^+$)
9170		783.3 ($M+H^+$)
9171		791.3 ($M+H^+$)
9182		775.5 ($M+H^+$)

9264		764.2 (M+H ⁺)
9437		903.3 (M+H ⁺)

К соединениям, полученным согласно общему способу E, относятся соединения, указанные далее.

No компонента	R3	L	R1	ESMS m/z
5800	Ac-Leu-			824.7 (M+H ⁺)
7083	oMePUPCH ₂			850.5 (M+H ⁺)
7155	oMePUPCH ₂	-(CH ₂) ₃ -		705.9 (M+H ⁺)
7168	PhCH ₂ CO-N-Me-Leu	-(CH ₂) ₂ -		565.2 (M+H ⁺)
7528		-(CH ₂) ₂ -		681.0 (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	oMePUPCH ₂			770.2 (M-H ⁺)
9233	oMePUPA-Leu			883.6 (M-H ⁺)
9234	oMePUPCH ₂			625.1 (M+H ⁺)
9235	oMePUPA-Leu			738.2 (M+H ⁺)
9236	oMePUPCH ₂			786.2 (M+H ⁺)

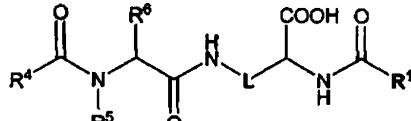
9237	oMePUPA-Leu			897.4 (M-H ⁺)
9238	oMePUPCH2			639.1 (M+H ⁺)
9239	oMePUPA-Leu			750.1 (M-H ⁺)
9270	oMePUPCH2			742.1 (M-H ⁺)
9271	oMePUPA-Leu			855.4 (M-H ⁺)
9273	oMePUPA-Leu			710.1 (M+H ⁺)
9274	oMePUPCH2			758.1 (M+H ⁺)
9275	oMePUPA-Leu			869.2 (M+H ⁺)
9276	oMePUPCH2			611.0 (M+H ⁺)
9277	oMePUPA-Leu			724.1 (M+H ⁺)

Другие варианты воплощения изобретения

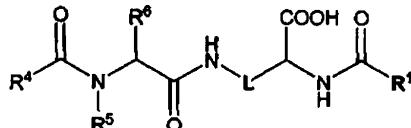
Из описания, приведенного выше, специалист в данной области техники может легко установить существенные особенности настоящего изобретения и без отхода от сущности и объема изобретения может осуществить различные изменения и модификации изобретения, чтобы приспособить его к различным применением и условиям. Таким образом, другие варианты воплощения изобретения также находятся в пределах формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (1)



где R¹ представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный -SO₂-фенильной группой, где фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, циано, карбокси, карбоC₁₋₁₀алкоксии, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкила, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкенила или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкинила, 1,2-диоксиметиlena, 1,2-диоксиэтилена, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенокси или C₂₋₁₀алкинокси, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкокси, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкенокси или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкинокси, C₁₋₁₀алкиламино, C₂₋₁₀алкениламино или C₂₋₁₀алкиниламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкиламино, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкиламино, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкениламино или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкиниламино, Ar'-замещенного карбонилокси, C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, C₁₋₁₀алифатического или ароматического ацила, Ar'-замещенного ацила, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, Ar'-замещенного карбониламино, Ar'-замещенного амино, Ar'-замещенного окси, Ar'-замещенного карбонила, C₁₋₁₀алкилкарбониламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилкарбониламино, C₁₋₁₀алкоксикарбониламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкоксикарбониламино, Ar'-оксикарбониламино, C₁₋₁₀алкилсульфониламино, 1. Соединение формулы (1)



где R¹ представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный -SO₂-фенильной группой, где фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, циано, карбокси, карбоC₁₋₁₀алкоксии, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкила, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкенила или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкинила, 1,2-диоксиметиlena, 1,2-диоксиэтилена, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенокси или C₂₋₁₀алкинокси, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкокси, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкенокси или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкинокси, C₁₋₁₀алкиламино, C₂₋₁₀алкениламино или C₂₋₁₀алкиниламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкиламино, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкиламино, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкениламино или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкиниламино, Ar'-замещенного карбонилокси, C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, C₁₋₁₀алифатического или ароматического ацила, Ar'-замещенного ацила, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, Ar'-замещенного карбониламино, Ar'-замещенного амино, Ar'-замещенного окси, Ar'-замещенного карбонила, C₁₋₁₀алкилкарбониламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилкарбониламино, C₁₋₁₀алкоксикарбониламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкоксикарбониламино, Ar'-оксикарбониламино, C₁₋₁₀алкилсульфониламино, моно- или бис(Ar'-сульфонил)амино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилсульфониламино, морфолинокарбониламино, тиоморфолинокарбониламино, N-C₁₋₁₀алкилгуанидино, N-Ar'-гуанидино, N,N-(Ar',C₁₋₁₀алкил)гуанидино, N,N-(Ar',Ar')гуанидино, N,N-диC₁₋₁₀алкилгуанидино, N,N,N-триC₁₋₁₀алкилгуанидино, N-C₁₋₁₀алкилмочевины, N,N-диC₁₋₁₀алкилмочевины, N-Ar'-мочевины, N,N-(Ar',C₁₋₁₀алкил)мочевины и N,N-(Ar')₂мочевины;

L представляет собой C₁₋₄алкильную группу;

R⁶ представляет C₁₋₁₀алкил;

R⁵ представляет водород или C₁₋₁₀алкил;

R⁴ представляет необязательно замещенный арилC₁₋₁₀алкил или необязательно замещенный гетероарилC₁₋₁₀алкил, где арил выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, азуленила, флуоренила и антраценила;

гетероарил выбран из группы, состоящей из фурила, тиенила, пиридила, пирролида, оксазолида, тиазолида, имидазолида, пиразолида, 2-пиразолинила, пиразолидинила, изоксазолида, изотиазолида, 1,2,3-оксадиазолида, 1,2,3-триазолида, 1,3,4-тиадиазолида, пиридазинила, пиrimидинила, пиразинила, 1,3,5-триазинила, 1,3,5-тритианила, индолизинила, индолила, изоиндолила, 3Н-индолила, индолинила, бензо[b]фуранила, 2,3-дигидробензофуранила, бензо[b]тиофенила, 1Н-индазолила, бензимидазолида, бентиазолида, пуринила, 4Н-хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила,

хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила, птеридинила, карбазолила, акридинила, феназинила, фенотиазинила и феноксазинила;

и где каждый арил или гетероарил независимо замещен одним-тремя заместителями, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, циано, карбокси, карбо C_{1-10} алкокси, Ar'-замещенного C_{1-10} алкила, Ar'-замещенного C_{2-10} алкенила или Ar'-замещенного C_{2-10} алкинила, 1,2-диоксиметилена, 1,2-диоксиэтилена, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенокси или C_{2-10} алкинокси, Ar'-замещенного C_{1-10} алкокси, Ar'-замещенного C_{2-10} алкенокси или Ar'-замещенного C_{2-10} алкинокси, C_{1-10} алкиламино, C_{2-10} алкениламино или C_{2-10} алкиниламино, Ar'-замещенного C_{1-10} алкиламино, Ar'-замещенного C_{2-10} алкениламино или Ar'-замещенного C_{2-10} алкиниламино, Ar'-замещенного карбонилокси, C_{1-10} алкилкарбонилокси, C_{1-10} алифатического или ароматического ацила, Ar'-замещенного ацила, Ar'-замещенного C_{1-10} алкилкарбонилокси, Ar'-замещенного карбониламино, Ar'-замещенного амино, Ar'-замещенного окси, Ar'-замещенного карбонила, C_{1-10} алкилкарбониламино, Ar'-замещенного C_{1-10} алкилкарбониламино, C_{1-10} алкоксикарбониламино, Ar'-замещенного C_{1-10} алкоксикарбониламино, Ar'-оксикарбониламино, C_{1-10} алкилсульфониламино, моно- или бис(Ar'-сульфонил)амино, Ar'-замещенного C_{1-10} алкилсульфониламино, морфолинокарбониламино, тиоморфолинокарбониламино, N- C_{1-10} алкилгидуанидино, N-Ar'-гидуанидино, N,N-(Ar', C_{1-10} алкил)гидуанидино, N,N-(Ar',Ar')гидуанидино, N,N-ди C_{1-10} алкилгидуанидино, N,N,N-три C_{1-10} алкилгидуанидино, N- C_{1-10} алкилмочевины, N,N-ди C_{1-10} алкилмочевины, N-Ar'-мочевины, N,N-(Ar', C_{1-10} алкил)мочевины и N,N-(Ar')₂мочевины;

и Ar' представляет собой арил или гетероарил, имеющий один-три заместителя, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, C_{1-10} алкила, C_{2-10} алкенила, C_{2-10} алкинила, 1,2-диоксиметилена, 1,2-диоксиэтилена, C_{1-10} алкокси, C_{2-10} алкенокси или C_{2-10} алкинокси, C_{1-10} алкиламино, C_{2-10} алкениламино или C_{2-10} алкиниламино, C_{1-10} алкилкарбонилокси, C_{1-10} алифатического или ароматического ацила, C_{1-10} алкилкарбониламино, C_{1-10} алкоксикарбониламино, C_{1-10} алкилсульфониламино, N- C_{1-10} алкилгидуанидино, N,N-ди C_{1-10} алкилгидуанидино, N,N,N-три C_{1-10} алкилгидуанидино, N- C_{1-10} алкилмочевины, N,N-ди C_{1-10} алкилмочевины;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где указанное соединение представляет собой соединение, выбранное из

2S-{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2S-{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-3-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетиламино}пентаноиламино) пропановой кислоты;

2S-{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-4-[(1-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}пирролидин-2S-карбонил)амино] масляной кислоты;

2S-{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-3-[1-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}пирролидин-2S-карбонил)амино] пропановой кислоты;

2S-{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-3-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] пропановой кислоты;

2S-{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-6-(4-метил-2S-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетиламино}пентаноиламино) гексановой кислоты;

2S-{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-6-[(1-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}пирролидин-2S-карбонил)амино] гексановой кислоты;

2S-{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-4-[2-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)ацетиламино] масляной кислоты;

2S-[(1-бензолсульфонилпирролидин-2S-карбонил)амино]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2S-[(1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил)амино]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2S-[(1-метансульфонилоктагидро-4S,9S-индол-2S-карбонил)амино]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2S-[(1-бензолсульфонилоктагидро-4S,9S-индол-2S-карбонил)амино]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2S-[(1-бензолсульфонилпирролидин-2R-карбонил)амино]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2R-[(1-бензолсульфонилпирролидин-2S-карбонил)амино]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2R-[(1-бензолсульфонилпирролидин-2R-карбонил)амино]-4-[4-метил-2S-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2S-[(1-бензолсульфонилпирролидин-2R-карбонил)амино]-4-[4-метил-2R-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2S-[(1-бензолсульфонилпирролидин-2R-карбонил)амино]-4-[4-метил-2R-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2S-{{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-7-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетиламино} гептановой кислоты;

2S-{{[1-фуран-2-илметил-5-оксопирролидин-2-карбонил]амино}-4-{{4-метил-2S-(метил-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино} масляной кислоты;

2S-{{[1-тиофен-2-илметил-5-оксопирролидин-2-карбонил]амино}-4-{{4-метил-2S-(метил-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино} масляной кислоты;

2S-{{[1-бензолсульфонилпирролидин-2S-карбонил]амино}-3-{{4-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетиламино}фенил}пропановой кислоты;

2S-{{[1-бензолсульфонилпирролидин-2S-карбонил]амино}-4-{{4-метил-2S-(метил-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино} пропиониламино}фенил}пропановой кислоты;

2S-{{[1-бензолсульфонил-5R-фенилпирролидин-2S-карбонил]амино}-4-{{4-метил-2S-(метил-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино} масляной кислоты;

2S-{{[1-метансульфонил-5R-фенилпирролидин-2S-карбонил]амино}-4-{{4-метил-2S-(метил-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино} масляной кислоты;

2S-{{[1-бензолсульфонилпирролидин-2S-карбонил]амино}-4-{{2S-{{2-[4-[(1Н-индол-3-карбонил)амино]фенил]ацетиламино}-4-метилпентаноиламино} масляной кислоты;

2S-{{[2-(бензолсульфонилциклогексиламино)ацетиламино}-4-{{4-метил-2S-(метил-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино} масляной кислоты;

2S-{{[1-бензолсульфонилпирролидин-1-карбонил]амино}-3-{{4-[(3-фенилацетиламино)пирролидин-1-карбонил]амино}фенил}пропановой кислоты;

2S-{{[1-бензолсульфонилпирролидин-2S-карбонил]амино}-3-{{4-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетиламино}пирролидин-1-карбонил}амино}фенил}пропановой кислоты;

2S-{{[1-бензолсульфонилпирролидин-3R-карбонил]амино}-4-{{4-метил-2S-(метил-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино} масляной кислоты;

2S-{{[1-бензолсульфонилпирролидин-4-карбонил]амино}-4-{{4-метил-2S-(метил-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино} масляной кислоты;

2S-{{[1-бензолсульфонилпирролидин-2S-карбонил]амино}-3-{{4-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетиламино}метил}фенил}пропановой кислоты;

2S-{{[4S-(6-аминогексаноиламино)-1-бензолсульфонилпирролидин-2S-карбонил]амино}-4-{{4-метил-2S-(метил-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино} масляной кислоты;

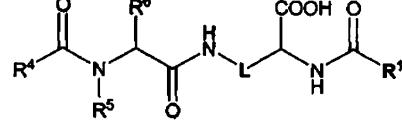
2S-{{[4S-амино-1-бензолсульфонилпирролидин-2S-карбонил]амино}-4-{{4-метил-2S-(метил-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино} масляной кислоты;

2S-{{(2,6-дихлорбензоиламино)-4-{{4-метил-2S-(метил-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино} масляной кислоты;

(S)(2,6-дихлорбензоиламино)-{{1-{{4-метил-2S-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино}пентаноил}пиперидин-4-ил}уксусной кислоты;

2S-{{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)-2-метилпирролидин-2S-карбонил]амино}-3-{{1-{{4-метил-2S-{{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино}пентаноил}пиперидин-4-ил}пропановой кислоты.

4. Композиция, содержащая фармацевтический носитель и эффективное количество соединения формулы (1)



где R¹ представляет собой пирролидинил, необязательно замещенный -SO₂-фенильной группой, где фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, C₁₋₁₀ алкила, C₂₋₁₀ алкенила, C₂₋₁₀ алкинила, циано, карбокси, карбоС₁₋₁₀ алкокси, Ar'-замещенного C₁₋₁₀ алкила, Ar'-замещенного C₂₋₁₀ алкенила или Ar'-замещенного C₂₋₁₀ алкинила, 1,2-диоксиметиlena, 1,2-диоксиэтилена, C₁₋₁₀ алкокси, C₂₋₁₀ алкенокси или C₂₋₁₀ алкинокси, Ar'-замещенного C₁₋₁₀ алкокси, Ar'-замещенного C₂₋₁₀ алкенокси или Ar'-замещенного C₂₋₁₀ алкинокси, C₁₋₁₀ алкиламино, C₂₋₁₀ алкениламино или C₂₋₁₀ алкиниламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀ алкиламино, Ar'-замещенного карбонилокси, C₁₋₁₀ алкилкарбонилокси, C₁₋₁₀ алифатического или ароматического ацила, Ar'-замещенного ацила, Ar'-замещенного C₁₋₁₀ алкилкарбонилокси, Ar'-замещенного карбониламино, Ar'-замещенного амино, Ar'-замещенного окси, Ar'-замещенного карбонила, C₁₋₁₀ алкилкарбониламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀ алкилкарбониламино, C₁₋₁₀ алкоксикарбониламино, Ar'-оксикарбониламино, C₁₋₁₀ алкилсульфониламино, моно- или бис(Ar'-сульфонил)амино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀ алкилсульфониламино, морфолинокарбониламино, тиоморфолинокарбониламино, N-C₁₋₁₀ алкилгуанидино, N-Ar'-гуанидино, N,N-(Ar',C₁₋₁₀ алкил)гуанидино, N,N-

(Ar',Ar')гуанидино, N,N-диC₁₋₁₀алкилгуанидино, N,N,N-триC₁₋₁₀алкилгуанидино, N-C₁₋₁₀алкилмочевины, N,N-диC₁₋₁₀алкилмочевины, N-Ar'-мочевины, N,N-(Ar',C₁₋₁₀алкил)мочевины и N,N-(Ar')₂мочевины;

L представляет собой C₁₋₄алкильную группу;

R⁶ представляет C₁₋₁₀алкил;

R⁵ представляет водород или C₁₋₁₀алкил;

R⁴ представляет необязательно замещенный арилC₁₋₁₀алкил или необязательно замещенный гетероарил C₁₋₁₀ алкил, где арил выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, азуленила, флуоренила и антраценила;

гетероарил выбран из группы, состоящей из фурила, тиенила, пиридила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, 2-пиразолинила, пиразолидинила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,3,4-тиадиазолила, пиридазинила, пиrimидинила, пиразинила, 1,3,5-триазинила, 1,3,5-тритианила, индолизинила, индолила, изоиндолила, 3Н-индолила, индолинила, бензо[b]фуринила, 2,3-дигидробензофуринила, бензо[b]тиофенила, 1Н-индазолила, бензимидазолила, бентиазолила, пуринила, 4Н-хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила, птеридинила, карбазолила, акридинила, феназинила, фенотиазинила и феноксазинила;

и где каждый арил или гетероарил независимо замещен одним-тремя заместителями, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, циано, карбокси, карбоС₁₋₁₀алкокси, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкила, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкенила или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкинила, 1,2-диоксиметиена, 1,2-диоксиэтилена, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенокси или C₂₋₁₀алкинокси, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкокси, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкенила или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкинила, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкиламино, C₂₋₁₀алкениламино или C₂₋₁₀алкиниламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкиламино, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкениламино или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкиниламино, Ar'-замещенного карбонилокси, C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, C₁₋₁₀алифатического или ароматического ацила, Ar'-замещенного ацила, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, Ar'-замещенного карбониламино, Ar'-замещенного амино, Ar'-замещенного окси, Ar'-замещенного карбонила, C₁₋₁₀алкилкарбониламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилкарбониламино, C₁₋₁₀алкоксикарбониламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкоксикарбониламино, Ar'-оксикарбониламино, C₁₋₁₀алкилсульфониламино, моно- или бис(Ar'-сульфонил)амино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилсульфониламино, морфолинокарбониламино, тиоморфолинокарбониламино, N-C₁₋₁₀алкилгуанидино, N-Ar'-гуанидино, N,N-(Ar',C₁₋₁₀алкил)гуанидино, N,N-(Ar',Ar')гуанидино, N,N-диC₁₋₁₀алкилгуанидино, N,N,N-триC₁₋₁₀алкилгуанидино, N-C₁₋₁₀алкилмочевины, N,N-диC₁₋₁₀алкилмочевины, N-Ar'-мочевины, N,N-(Ar',C₁₋₁₀алкил)мочевины и N,N-(Ar')₂мочевины;

и Ar' представляет собой арил или гетероарил, имеющий один-три заместителя, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, 1,2-диоксиметиена, 1,2-диоксиэтилена, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенокси или C₂₋₁₀алкинокси, C₁₋₁₀алкиламино, C₂₋₁₀алкениламино или C₂₋₁₀алкиниламино, C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, C₁₋₁₀алифатического или ароматического ацила, C₁₋₁₀алкилкарбониламино, C₁₋₁₀алкоксикарбониламино, C₁₋₁₀алкилсульфониламино, N- C₁₋₁₀алкилмочевины, N,N-диC₁₋₁₀алкилмочевины;

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Композиция по п.4, где указанное соединение представляет собой соединение, выбранное из

2S- {[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-4-[4-метил-2S-(метил- {2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2S- {[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-3-(4-метил-2S- {2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетиламино}пентаноиламино)пропановой кислоты;

2S- {[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-4-[(1-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}пирролидин-2S-карбонил)амино] масляной кислоты;

2S- {[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-3-[(1-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}пирролидин-2S-карбонил)амино] пропановой кислоты;

2S- {[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-3-[4-метил-2S-(метил- {2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] пропановой кислоты;

2S- {[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-6-(4-метил-2S- {2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетиламино}пентаноиламино) гексановой кислоты;

2S- {[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-6-[(1-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}пирролидин-2S-карбонил)амино] гексановой кислоты;

2S- {[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-4-[2-(метил- {2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)ацетиламино] масляной кислоты;

2S- [(1-бензолсульфонилпирролидин-2S-карбонил)амино]-4-[4-метил-2S-(метил- {2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

2S- {[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2S-карбонил]амино}-4-[4-метил-2S-(метил- {2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляной кислоты;

-73-

6. Соединение по п.1, представляющее собой 2-{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2-карбонил]амино}-4-[4-метил-2-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляную кислоту.

7. Композиция по п.4, где соединение представляет собой 2-{[1-(3,5-дихлорбензолсульфонил)пирролидин-2-карбонил]амино}-4-[4-метил-2-(метил-{2-[4-(3-о-толилуреидо)фенил]ацетил}амино)пентаноиламино] масляную кислоту.

8. Соединение формулы (1), представляющее собой $R^4-Y^5-N(R^5)-CH(R^6)-C(=O)-NH-(CH_2)_{1-4}CH(COOH)-NHC(=O)-$ пирролидинил-SO₂-фенил, фенил необязательно замещен одним-тремя заместителями, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, циано, карбокси, карбоC₁₋₁₀алкокси, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкила, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкенила или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкинила, 1,2-диоксиметилена, 1,2-диоксиэтилена, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенокси или C₂₋₁₀алкинокси, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкокси, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкенокси или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкинокси, C₁₋₁₀алкиламино, C₂₋₁₀алкениламино или C₂₋₁₀алкиниламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкиламино, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкениламино или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкиниламино, Ar'-замещенного карбонилокси, C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, C₁₋₁₀алкилкарбониламино, Ar'-замещенного ацила, Ar'-замещенного ацила, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, Ar'-замещенного карбониламино, Ar'-замещенного амино, Ar'-замещенного окси, Ar'-замещенного карбонила, C₁₋₁₀алкилкарбониламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилкарбониламино, C₁₋₁₀алкоксикарбониламино, Ar'-оксикарбониламино, C₁₋₁₀алкилсульфониламино, моно- или бис(Ar'-сульфонил)амино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилсульфониламино, морфолинокарбониламино, тиоморфолинокарбониламино, N-C₁₋₁₀алкилгуанидино, N-Ar'-гуанидино, N,N-(Ar',C₁₋₁₀алкил)гуанидино, N,N-(Ar',Ar')гуанидино, N,N-диC₁₋₁₀алкилгуанидино, N,N,N-триC₁₋₁₀алкилгуанидино, N-C₁₋₁₀алкилмочевины, N,N-диC₁₋₁₀алкилмочевины, N-Ar'-мочевины, N,N-(Ar',C₁₋₁₀алкил)мочевины и N,N-(Ar')₂мочевины;

Y⁵ представляет -C(=O)-;

R⁶ представляет C₁₋₁₀алкил;

R⁵ представляет водород или C₁₋₁₀алкил;

R⁴ представляет необязательно замещенный арилC₁₋₁₀алкил или необязательно замещенный гетероарил C₁₋₁₀алкил, где арил выбран из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, азуленила, флуоренила и антраценила;

гетероарил выбран из группы, состоящей из фурила, тиенила, пиридила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, 2-пиразолинила, пиразолидинила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,3,4-тиадиазолила, пиридазинила, пиrimидинила, пиразинила, 1,3,5-триазинила, 1,3,5-тритианила, индолизинила, индолила, изоиндолила, 3Н-индолила, индолинила, бензо[b]фуанила, 2,3-дигидробензофуанила, бензо[b]тиофенила, 1Н-индазолила, бензимидазолила, бентиазолила, пуринила, 4Н-хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила, птеридинила, карбазолила, акридинила, феназинила, фенотиазинила и феноксазинила;

и где каждый арил или гетероарил независимо замещен одним-тремя заместителями, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, циано, карбокси, карбоC₁₋₁₀алкокси, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкила, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкенила или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкинила, 1,2-диоксиметилена, 1,2-диоксиэтилена, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенокси или C₂₋₁₀алкинокси, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкокси, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкенокси или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкинокси, C₁₋₁₀алкиламино, C₂₋₁₀алкениламино или C₂₋₁₀алкиниламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкиламино, Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкениламино или Ar'-замещенного C₂₋₁₀алкиниламино, Ar'-замещенного карбонилокси, C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, C₁₋₁₀алкилкарбониламино, Ar'-замещенного ацила, Ar'-замещенного ацила, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, Ar'-замещенного карбониламино, Ar'-замещенного амино, Ar'-замещенного окси, Ar'-замещенного карбонила, C₁₋₁₀алкилкарбониламино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилкарбониламино, C₁₋₁₀алкоксикарбониламино, C₁₋₁₀алкилсульфониламино, моно- или бис(Ar'-сульфонил)амино, Ar'-замещенного C₁₋₁₀алкилсульфониламино, морфолинокарбониламино, тиоморфолинокарбониламино, N-C₁₋₁₀алкилгуанидино, N-Ar'-гуанидино, N,N-(Ar',C₁₋₁₀алкил)гуанидино, N,N-(Ar',Ar')гуанидино, N,N-диC₁₋₁₀алкилгуанидино, N,N,N-триC₁₋₁₀алкилгуанидино, N-C₁₋₁₀алкилмочевины, N,N-диC₁₋₁₀алкилмочевины, N-Ar'-мочевины, N,N-(Ar',C₁₋₁₀алкил)мочевины и N,N-(Ar')₂мочевины;

и Ar' представляет собой арил или гетероарил, имеющий один-три заместителя, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, 1,2-диоксиметилена, 1,2-диоксиэтилена, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенокси или C₂₋₁₀алкинокси, C₁₋₁₀алкиламино или C₂₋₁₀алкиниламино, C₁₋₁₀алкилкарбонилокси, C₁₋₁₀алкилкарбониламино, C₁₋₁₀алкоксикарбониламино, C₁₋₁₀алкилсульфониламино, N-C₁₋₁₀алкилмочевины, N,N-диC₁₋₁₀алкилмочевины;

и Ar' представляет собой арил или гетероарил, имеющий один-три заместителя, которые выбирают независимо из группы, состоящей из водорода, галогена, гидроксила, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, C₁₋₁₀алкила, C₂₋₁₀алкенила, C₂₋₁₀алкинила, 1,2-диоксиметилена, 1,2-диоксиэтилена, C₁₋₁₀алкокси, C₂₋₁₀алкенокси или C₂₋₁₀алкинокси, C₁₋₁₀алкиламино, C₂₋₁₀алкениламино или C₂₋₁₀алкиниламино, C₁₋₁₀алкилкарбониламино, C₁₋₁₀алифатического или ароматического ацила, C₁₋₁₀алкилкарбониламино, C₁₋₁₀алкоксикарбониламино, C₁₋₁₀алкилсульфониламино, N-C₁₋₁₀алкилмочевины, N,N-диC₁₋₁₀алкилмочевины;

причем каждый из пирролидинила и фенила независимо может быть замещен.

9. Соединение по п.8, где R⁴ является замещенным арC₁₋₁₀алкилом.

10. Соединение по п. 8, где R⁴ является незамещенным арC₁₋₁₀алкилом.

11. Соединение по п.8, где R⁵ является H.

12. Соединение по п. 8, где R⁵ является C₁₋₁₀алкилом.

13. Соединение по п.8, где пирролидинил является замещенным.

14. Соединение по п.8, где пирролидинил является незамещенным.

15. Соединение по п.8, где фенил замещен.

16. Соединение по п.8, где фенил незамещен.

17. Соединение по п.9, где пирролидинил замещен.

18. Соединение по п.9, где пирролидинил незамещен.

19. Соединение по п.10, где пирролидинил замещен.

20. Соединение по п.10, где пирролидинил незамещен.

