

Техническая область изобретения

Настоящее изобретение касается новых соединений, которые пригодны для ингибирования и предотвращения адгезии клеток и обусловленных этим явлением патологий. Это изобретение касается также фармацевтических композиций, включающих такие соединения, и способов их применения для торможения и предотвращения адгезии клеток и обусловленных этим явлением патологий. Соединения и фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут использоваться в качестве терапевтических или профилактических средств. Они особенно пригодны для лечения многих заболеваний воспалительного и аутоиммунного характера.

Предпосылки создания изобретения

Адгезия клеток представляет собой процесс, благодаря которому клетки соединяются друг с другом, мигрируют к специфической мишени или локализуются во внеклеточной матрице. Как таковая, адгезия клеток является составной частью одного из фундаментальных механизмов, лежащего в основе многочисленных биологических явлений. Например, адгезия клеток отвечает за адгезию кровяных клеток с эндотелиальными клетками и последующую миграцию этих кровяных клеток наружу из кровеносных сосудов и к месту травмы. Сама по себе адгезия клеток играет роль при таких патологиях, как воспаление и иммунные реакции у млекопитающих.

Исследованиями молекулярной основы адгезии клеток показано, что различные макромолекулы поверхности клеток - в совокупности известные как молекулы или рецепторы адгезии клеток - являются посредниками во взаимодействиях клетка-клетка и клетка-матрица. Например, белки суперсемейства, называемого "интегрины", являются ключевыми медиаторами в адгезионных взаимодействиях между кровяными клетками и их микросредой (M.E. Hemler, "VLA Proteins in the Integrin Family: Structures, Functions, and Their Role on Leukocytes." *Ann. Rev. Immunol.*, 8, p. 365 (1990)). Интегрины представляют собой нековалентные гетеродимерные комплексы, состоящие из двух субъединиц, называемых α и β . Имеется, 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). На основе типа составляющих ее компонентов, а именно субъединиц α и β , каждую молекулу интегрин относят к какому-либо подсемейству.

Интегрин α 4 β 1, известный также как "очень поздний антиген-4" (very late antigen-4, "VLA-4"), или CD49d/CD29, представляет собой рецептор поверхности клетки лейкоцита, который принимает участие в широком спектре адгезионных взаимодействий, как типа клетка-

клетка, так и типа клетка-матрикс (M.E. Hemler, *Ann. Rev. Immunol.*, 8, p. 365 (1990)). Он служит в качестве рецептора для цитокининдуцируемого белка поверхности эндотелиальной клетки, молекулы-1 адгезии васкулярной клетки ("VCAM-1"), а также к фибронектину ("FN") белка внеклеточного матрикса (Ruegg et al., *J. Cell. Biol.*, 177, p. 179 (1991); Wayner et al., *J. Cell. Biol.*, 105, p. 1873 (1987); Kramer et al., *J. Biol. Chem.*, 264, p. 4684 (1989); Gehlsen et al., *Science*, 24, p. 1228 (1988)). Было показано, что моноклональные антитела ("mAb") к VLA-4 (анти-VLA-4) ингибируют зависящие от VLA-4 адгезионные взаимодействия *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* предполагают, что это торможение VLA-4-зависимой адгезии клеток может предотвращать или ингибировать некоторые патологии воспалительного и аутоиммунного характера (R.L. Lobb et al., "The Pathophysiologic Role of α 4 Integrins In Vivo", *J. Clin. Invest.*, 94, pp. 1722-28 (1994)).

Для того чтобы идентифицировать минимальную активную последовательность аминокислот, необходимую для связывания VLA-4, Комория и сопр. (Komoriya et al., "The Minimal Essential Sequence for a Major Cell Type-Specific Adhesion Site (CS1) Within the Alternatively Spliced Type III Connecting Segment Domain of Fibronectin Is Leucine-Aspartic Acid-Valine", *J. Biol. Chem.*, 266 (23), pp. 15075-79 (1991)) синтезировали ряд перекрывающихся пептидов на основе последовательности аминокислот области CS1 (VLA-4-связывающий домен) отдельных разновидностей фибронектина. Они идентифицировали пептид из 8 аминокислот, Glu-Ile-Leu-Asp-Val-Pro-Ser-Thr [SEQ ID NO: 1], а также два меньших перекрывающихся пептида Glu-Ile-Leu-Asp-Val [SEQ ID NO: 2] и Leu-Asp-Val-Pro-Ser [SEQ ID NO: 3], которые обладают активностью в отношении ингибирования FN-зависимой адгезии клеток. Эти результаты предполагают, что трипептид Leu-Asp-Val является минимальной последовательностью, необходимой для проявления активности в отношении адгезии клеток. Позже было показано, что Leu-Asp-Val связывается только с лимфоцитами, которые экспрессируют активированную форму VLA-4, и тем самым был поставлен вопрос о полезности такого пептида *in vivo* (E.A. Wayner et al., "Activation-Dependent Recognition by Hematopoietic Cells of the LDV Sequence in the V Region of Fibronectin", *J. Cell. Biol.*, 116 (2), pp. 489-497 (1992)). Однако впоследствии было показано, что некоторые более крупные пептиды, содержащие последовательность LDV, являются активными *in vivo* (T.A. Ferguson et al., "Two Integrin Binding Peptides Abrogate T-cell-Mediated Immune Responses In Vivo", *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, pp. 8072-76 (1991); and S.M.

Wahl et al., "Synthetic Fibronectin Peptides Suppress Arthritis in Rats by Interrupting Leukocyte Adhesion and Recruitment", *J. Clin. Invest.*, 94, pp. 655-62 (1994)).

Был также описан циклический пентапептид, Arg-Cys-Asp-Trp-Cys (где Trp означает 4-тиопролин), который может тормозить адгезию, как VLA-4, так и VLA-5 с FN (D.M. Nowlin et al., "A Novel Cyclic Pentapeptide Inhibits $\alpha 4\beta 1$ and $\alpha 5\beta 1$ Integrin-mediated Cell Adhesion", *J. Biol. Chem.*, 268 (27), pp. 20352-59 (1993)); и публикация по договору о патентной кооперации PCT/US 91/04862. Этот пептид основан на трипептидной последовательности Arg-Cly-Asp из FN, о которой стало известно, что она является общим мотивом в сайте узнавания для некоторых белков внеклеточного матрикса.

Несмотря на эти успехи, сохраняется потребность в малых по размеру, специфических ингибиторах VLA-4-зависимой адгезии клеток. В идеальном случае, такие ингибиторы должны были бы иметь полупептидную или непептидную природу, так чтобы их можно было вводить перорально. Благодаря таким веществам можно было бы получить средства, пригодные для лечения, предотвращения или подавления различных патологий, опосредованных адгезией клеток и связыванием VLA-4. В одновременно находящейся на рассмотрении заявке 08/376,372 на патент США описываются β -аминокислоты, содержащие линейные пептидные соединения с активностью по ингибированию адгезии клеток. В заявках на международный патент WO 94/15958 и WO 92/00995 описываются циклические пептидные и пептидоподобные соединения с модулирующей адгезию клеток активностью. В заявках на международный патент WO 93/08823 и WO 92/08464 описываются гуанидинил- мочевино- и тиомочевиносодержащие соединения с модулирующей адгезию клеток активностью. В патенте США 5,260,277 описываются гуанидинилсодержащие соединения с модулирующей адгезии клеток.

Краткое описание изобретения

Настоящее изобретение решает эту проблему, предлагая новые соединения полупептидной природы, которые тормозят связывание лигандов с VLA-4. Эти соединения пригодны для торможения, предотвращения и подавления опосредованной VLA-4 адгезии клеток и патологий, связанных с такой адгезией, таких как воспаление и иммунные реакции. Соединения согласно настоящему изобретению могут использоваться сами по себе или в комбинации с другими терапевтическими или профилактическими средствами, чтобы затормозить, предотвратить или подавить адгезию клеток. В настоящем изобретении предлагаются также фармацевтические составы, содержащие указанные ингибиторы VLA-4-опосредованной адгезии клеток, и способы использования соединений и

композиций согласно настоящему изобретению для торможения адгезии клеток.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения, эти новые соединения, композиции и способы используются преимущественно для лечения воспалительных и иммунных заболеваний. В настоящем изобретении предлагаются также способы получения соединений согласно настоящему изобретению и интермедиатов, пригодных в этих способах.

Подробное описание изобретения

В описании используются следующие сокращения:

Обозначение	Реагент или фрагмент
Ac	ацетил
Bn	бензил
Boc	трет-бутоксикарбонил
Bu	бутил
Cbz	карбобензилокси
Cy	циклогексил
CyM	циклогексилметил
DIPEA	диизопропилэтиламин
EDC	1-(3-диэтиламинопропил)-3-этилкарбодиимид
HOBT	(1-гидроксibenзотриазол)гидрат
изо-amil	изоамил
изо-Pn	изопентил
изо-Pr	изопропил
Me	метил
2-MPUBA	4-(N'-(2-метилфенил)мочевино)фенилметиламино
2-MPUPA	4-(N'-(2-метилфенил)мочевино)фенилацетил
NMP	N-метилпирролидинон
NMM	N-метилморфолин
Ph	фенил
PUPA	4-(N'-фенилмочевино)фенилацетил
Su	сукцинимидил
TBTU	тетрафторборат 2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуруния
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
TNAM	трис(гидрокси)метиламинометан

Определения.

Термин "алкил", как он используется в настоящем описании, сам по себе или в сочетании, относится к алкильному радикалу с неразветвленной (линейной) цепью или разветвленной цепью, содержащему от 1 до 10, предпочтительно от 1 до 6 и более предпочтительно от 1 до 4 атомов углерода. Примеры таких радикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изоамил, гексил, децил и тому подобное.

Термин "алкенил", сам по себе или в сочетании, относится к алкенильному радикалу с линейной или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 10, предпочтительно от 2 до 6, и более предпочтительно от 2 до 4 атомов углеро-

да. Примеры таких радикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, этинил, E- и Z-пропенил, изопропенил, E- и Z-бутенил, E- и Z-изобутенил, E- и Z-пентенил, деценил и тому подобное.

Термин "алкинил", сам по себе или в сочетании, относится к алкинильному радикалу с линейной или разветвленной цепью, содержащему от 2 до 10, предпочтительно от 2 до 6 и более предпочтительно от 2 до 4 атомов углерода. Примеры таких радикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, этинил (ацетиленил), пропилил, пропаргил, бутинил, гексинил, деценил и тому подобное.

Термин "циклоалкил", сам по себе или в сочетании, относится к циклическому алкильному радикалу, содержащему от 3 до 10, предпочтительно от 3 до 8 и более предпочтительно от 3 до 6 атомов углерода, и который может быть, необязательно, арилконденсированным. Примеры таких радикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное.

Термин "циклоалкенил" сам по себе или в сочетании относится к циклическому карбоциклу, содержащему от 4 до 8, предпочтительно от 5 до 6, атомов углерода и одну или несколько двойных связей. Примеры таких циклоалкенильных радикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, циклопентенил, циклогексенил, циклопентаденил и тому подобное.

Термин "арил" относится к карбоциклической ароматической группе, выбираемой из группы, состоящей из фенила, нафтила, инданила, инданила, азуленила, флуоренила и антраценила; или к гетероциклической ароматической группе, выбираемой 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, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5-триазинила, 1,3,5-тритианила, индолизинила, индолила, изоиндолила, 3Н-индолила, индолинила, бензо [b]фуридила, 2,3-дигидробензофуридила, бензо [b]тиофенила, 1Н-индазолила, бензимидазолила, бензтиазолила, пуридила, 4Н-хинолинидила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила, птеридинила, карбазолила, акридилила, феназинила, фенотиазинила, феноксазинила, пиразоло[1,5-с]триазинила и тому подобное.

Группы "арил", "циклоалкил" и "циклоалкенил", как они определены в настоящей заявке, могут независимо содержать вплоть до трех заместителей, которые независимо выбираются из группы, состоящей из радикалов и групп галоген, гидроксил, amino, нитро, трифторметил,

трифторметокси, алкил, алкенил, алкинил, циано, карбокси, карбоалкокси, Ag'-замещенный алкил, Ag'-замещенный алкенил или алкинил, 1,2-диоксиметилен, 1,2-диоксиэтилен, алкокси, алкенокси или алкинокси, Ag'-замещенная алкокси, Ag'-замещенная алкенокси или алкинокси, алкиламино, алкениламино или алкиниламино, Ag'-замещенная алкиламино, Ag'-замещенная алкениламино или алкиниламино, Ag'-замещенная карбонилкокси, алкилкарбонилкокси, алифатический или ароматический ацил, Ag'-замещенный ацил, Ag'-замещенная алкилкарбонилкокси, Ag'-замещенная карбониламино, Ag'-замещенная амино, Ag'-замещенная окси, Ag'-замещенный карбонил, алкилкарбониламино, Ag'-замещенная алкилкарбониламино, алкоксикарбониламино, (Ag'-замещенный алкоксикарбонил)амино, Ag'-оксикарбониламино, алкилсульфониламино, моно- или бис-(Ag'-сульфонил)амино, (Ag'-замещенный алкил)сульфониламино, морфолинокарбониламино, тиоморфолинокарбониламино, N-алкилгуанидино, N-Ag'-гуанидино, N,N-(Ag',алкил)гуанидино, N,N-(Ag',Ag')гуанидино, N,N-диалкилгуанидино, N,N,N-триалкилгуанидино, N-алкилмочевино, N,N-диалкилмочевино, N-Ag'-мочевино, N,N-(Ag',алкил)мочевино, N,N-(Ag')₂мочевино, аралкилоксикарбонилзамещенный алкил, аралкиламинокарбонил, тиоарилокси и тому подобное; где "Ag'" определяется подобно арилу, но содержит вплоть до трех заместителей, которые независимо выбираются из группы, состоящей из групп галоген, гидроксил, amino, нитро, трифторметил, трифторметокси, алкил, алкенил, алкинил, 1,2-диоксиметилен, 1,2-диоксиэтилен, алкокси, алкенокси, алкинокси, алкиламино, алкениламино или алкиниламино, алкилкарбонилкокси, алифатический или ароматический ацил, алкил-карбониламино, алкоксикарбониламино, алкилсульфониламино, N-алкил- или, N,N-диалкилмочевино.

Термин "аралкил", сам по себе или в сочетании, относится к аралзамещенному алкильному радикалу, где термины "алкил" и "арил" определены как указано выше. Примеры подходящих аралкильных радикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, фенилметил, фенетил, фенилгексил, дифенилметил, пиридилметил, тетразолилметил, фурилметил, имидазолилметил, индолилметил, тиенилпропил и тому подобное.

Термин "алкокси", сам по себе или в сочетании, относится к составляющему алкиловый простой эфир радикалу (т.е. к радикалу формулы алкил-O-), где термин "алкил" определен как указано выше. Примеры подходящих радикалов, составляющих алкиловый простой эфир, включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, метокси, этокси, n-пропокси, изопропокси, n-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и тому подобное.

Термин "алкенокси", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы алкенил-О-, где термин "алкенил" определен как указано выше, при условии, что радикал не является енольным эфиром. Примеры подходящих алкеноксирадикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, аллилокси, Е- и Z-3-метил-2-пропенокси и тому подобное.

Термин "алкинилокси", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы алкинил-О-, где термин "алкинил" определен как указано выше, при условии, что радикал не является инольным эфиром. Примеры подходящих алкинилоксирадикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, пропаргилокси, 2-бутилилокси и тому подобное.

Термин "тиоалкокси" относится к радикалу тиоэфира формулы алкил-S-, где алкил определен как указано выше.

Термин "алкиламино", сам по себе или в сочетании, относится к моно- или дизамещенному аминорадикалу (т.е. радикалу формулы алкил-NH- или (алкил)₂N-), где термин "алкил" определен как указано выше. Примеры подходящих алкиламинорадикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, метиламино, этиламино, пропиламино, изопропиламино, трет-бутиламино, N,N-диэтиламино и тому подобное.

Термин "алкениламино", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы алкенил-NH- или (алкенил)₂N-, где термин "алкенил" определен как указано выше, при условии, что радикал не представляет собой енамин. Примером таких алкениламинорадикалов является радикал аллиламино.

Термин "алкиниламино", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы алкинил-NH- или (алкинил)₂N-, где термин "алкинил" определен как указано выше, при условии, что радикал не представляет собой инамин. Примером таких алкиниламиновых радикалов является радикал пропаргиламино.

Термин "арилокси", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-О-, где арил определен как указано выше. Примеры арилоксирадикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, фенокси, нафтокси, пиридилокси и тому подобное.

Термин "ариламино", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-NH-, где арил определен как указано выше. Примеры ариламинорадикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, фениламино (анилидо), нафтиламино, 2-, 3- и 4-пиридиламино и тому подобное.

Термин "биарил", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-арил-, где термин "арил" определен как указано выше.

Термин "тиоарил", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-S-, где термин "арил" определен как указано выше. Примером тиоарильного радикала является радикал тиофенил.

Термин "арилконденсированный циклоалкил", сам по себе или в сочетании, относится к циклоалкильному радикалу, который имеет два смежных атома, одновременно принадлежащих арильному радикалу, где термины "циклоалкил" и "арил" определены как указано выше. Примером арилконденсированного циклоалкильного радикала является бензоконденсированный циклобутил-радикал.

Термин "алифатический ацил", сам по себе или в сочетании, относится к радикалам формулы алкил-CO-, алкенил-CO- и алкинил-CO-, являющимся производными алкан-, алкен- или алкинкарбоновой кислоты, где термины "алкил", "алкенил" и "алкинил" определены как указано выше. Примеры таких алифатических ацилрадикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, ацетил, пропионил, бутирил, валерил, 4-метилварил, акрилоил, кротил, пропиолил, метилпропиолил и тому подобное.

Термины "ароматический ацил" или "арил", сами по себе или в сочетании, относятся к радикалу формулы арил-CO-, где термин "арил" определен как указано выше. Примеры подходящих ароматических ацилрадикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, бензоил, 4-галогенбензоил, 4-карбокситбензоил, нафтоил, пиридилкарбонил и тому подобное.

Термин "гетероциклоил", сам по себе или в сочетании, относится к радикалам формулы гетероцикл-CO-, где термин "гетероцикл" определен как указано ниже. Примеры подходящих гетероциклоильных радикалов включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, тетрагидрофуранилкарбонил, пиперидинилкарбонил, тетрагидротиофенкарбонил и тому подобное.

Термины "морфолинокарбонил" и "тиоморфолинокарбонил", сами по себе или в сочетании с другими терминами, относятся к N-карбонилированному морфолиновому радикалу и N-карбонилированному тиоморфолиновому радикалу, соответственно.

Термин "алкилкарбониламино", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы алкил-CONH-, где термин "алкил" определен как указано выше.

Термин "алкоксикарбониламино", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы алкил-OC(=O)NH-, где термин "алкил" определен как указано выше.

Термин "алкилсульфониламино", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы алкил-SO₂NH-, где термин "алкил" определен, как указано выше.

Термин "арилсульфониламино", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-SO₂NH-, где термин "арил" определен, как указано выше.

Термин "N-алкилмочевино", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы алкил-NH-CO-NH-, где термин "алкил" определен, как указано выше.

Термин "N-арилмочевино", сам по себе или в сочетании, относится к радикалу формулы арил-NH-CO-NH-, где термин "арил" определен, как указано выше.

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

Термины "гетероцикл" и "гетероциклическое кольцо", сами по себе или в сочетании, относятся к неароматическому кольцу, от 3- до 10-членному, содержащему, по меньшей мере, один эндоциклический (т.е. входящий в число атомов, образующих кольцо) атом N, O или S. Гетероцикл может быть, необязательно, арилконденсированным. Гетероцикл может также быть, необязательно, замещенным заместителями в количестве от одного до трех, которые независимо выбираются из группы, состоящей из следующих радикалов и групп: водород, галоген, гидроксил, amino, нитро, трифторметил, трифторметокси, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, арил, циано, карбокси, карбоалкокси, Ag'-замещенный алкил, Ag'-замещенный алкенил или алкинил, 1,2-диоксиметилен, 1,2-диоксиэтилен, алкокси, алкенокси или алкинокси, Ag'-замещенная алкокси, Ag'-замещенная алкенокси или алкинокси, алкиламино, алкениламино или алкиниламины, Ag'-замещенная алкиламино, Ag'-замещенная алкениламино или алкиниламины, Ag'-замещенная алкилкарбониллокси, алифатический или ароматический ацил, Ag'-замещенный ацил, Ag'-замещенная алкилкарбониллокси, Ag'-замещенная карбониламино, Ag'-замещенная amino, Ag'-замещенная окси, Ag'-замещенный карбонил, алкилкарбониламино, Ag'-замещенная алкилкарбониламино, алкоксикарбониламино, (Ag'-замещенный алкоксикарбонил)амино, Ag'-оксикарбониламино, алкилсульфониламино, моно- или бис-(Ag'-сульфонил)амино, (Ag'-замещенный алкил)сульфониламино, морфолинокарбониламино, тиоморфолинокарбониламино, N-алкилгуанидино, N-Ag'-гуанидино, N-N-(Ag', алкил)гуанидино, N,N-(Ag', Ag')гуанидино, N,N-диалкилгуанидино, N,N,N-триалкилгуанидино, N-алкилмочевино, N,N-диалкилмочевино, N-Ag'-мочевино, N-N-(Ag', алкил)мочевино, N,N-(Ag')₂мочевино, аралкоксикарбонилзамещенный алкил, карбоксиалкил, оксо, арилсульфонил и аралкиламинокарбонил.

Термин "уходящая группа" в целом относится к группам, легко замещаемым нуклеофилом, таким как нуклеофил типа амина и спирта или тиола. Такие уходящие группы хорошо известны и включают карбоксилаты, N-гидрокси-

сукцинимид, N-гидроксибензотриазол, галоген (галогениды), трифлаты, тозилаты, мезилаты, алкокси, тиоалкокси и тому подобное.

Термин "гидрофобная группа" относится к группе, которая устойчива к соединению с водой или к абсорбции воды. Примеры таких гидрофобных групп включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, метил, этил, пропил, бутил, пентил, гексил, фенил, бензил, нафтил, N-бензилимидазол, метилтиоэтил и тому подобное.

Термин "кислотная функциональная группа" относится к группе, которая имеет в своем составе кислотный водород. Примеры таких групп включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, карбоновую кислоту, тетразол, имидазол, гидроксил, меркапто, гидроксикарбонил, сульфоновую кислоту, сульфиновую кислоту, фосфорную кислоту и фосфоновую кислоту.

Термины "активированное производное подходящим образом защищенной α-аминокислоты" и "активированное производное замещенной фенилуксусной кислоты" относятся к производным карбоновых кислот, в которых группа -ОН замещена превосходящей ее уходящей группой. Примеры активированных производных кислот включают, не ограничиваясь, однако, указанным ниже списком, соответствующие ацилгалогениды (т.е. фторангидрид кислоты, хлорангидрид кислоты и бромангидрид кислоты), соответствующие активированные сложные эфиры (например, нитрофеноловый эфир, эфир 1-гидроксибензотриазола) (НОВТ) или эфир гидроксисукцинимида (HOSu) и другие стандартные производные, известные квалифицированным специалистам.

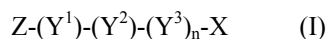
Термины "защищенный" или "защитная группа" относятся к подходящей химической группе, которая может быть присоединена к функциональной группе молекулы, а затем удалена на более поздней стадии, открывая незащитную функциональную группу и молекулу. Примеры подходящих защитных групп для различных функциональных групп описаны в работах T.W. Green and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd Ed., John Wiley and Sons (1991); L. Fieser and M. Fieser, *Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1994); L. Paquette, ed. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1995).

Соединения согласно настоящему изобретению содержат один или несколько асимметричных атомов углерода, и, таким образом, встречаются в виде рацематов и рацемических смесей, отдельно взятых энантиомеров, диастереомерных смесей и отдельных диастереомеров. Все такие изомерные формы этих соединений определенно включаются в настоящее изобретение. Каждый порождающий стереоизомерию атом углерода может иметь R- или S-

конфигурацию. Хотя конкретные соединения, приведенные в качестве примеров в настоящей заявке, могут быть описаны в одной конкретной стереохимической конфигурации, соединения, имеющие противоположную стереохимическую конфигурацию при любом имеющемся хиральном центре, либо смеси этих соединений рассматриваются как часть изобретения. Хотя аминокислоты и боковые цепи аминокислот могут быть описаны в одной конкретной конфигурации, как встречающиеся в природе, так и не встречающиеся в природе формы рассматриваются как часть изобретения.

В свете данных выше определений, другие химические термины, используемые в настоящей заявке, могут легко быть поняты квалифицированными специалистами. Термины могут использоваться сами по себе или в любых их сочетаниях. Предпочтительные и более предпочтительные размеры цепей радикалов относятся ко всем таким сочетаниям.

В настоящем изобретении предлагаются соединения, которые способны тормозить опосредованную VLA-4 адгезию клеток путем торможения связывания лигандов с этим рецептором. Эти соединения представлены формулой (I)



и их фармацевтически приемлемые производные;

где Z выбирается из группы, состоящей из следующих радикалов и групп: алкил; алифатический ацил, необязательно замещенный группой N-алкил- или N-ариламино; ароил; гетероциклоил; алкил- или арилсульфонил; аралкилкарбонил, необязательно замещенный арилом; гетероциклоалкилкарбонил; алкоксикарбонил; аралкилоксикарбонил; циклоалкилкарбонил, необязательно сконденсированный с арилом; гетероциклоалкоксикарбонил; алкиламинокарбонил; ариламинокарбонил и аралкиламинокарбонил, необязательно замещенные группой бис(алкилсульфонил)амино, алкоксикарбониламино или алкенил; алкилсульфонил; аралкилсульфонил; арилсульфонил; циклоалкилсульфонил, необязательно сконденсированный с арилом; гетероциклилсульфонил; гетероциклилалкилсульфонил; аралкоксикарбонил; арилоксикарбонил; циклоалкилоксикарбонил; гетероциклилоксикарбонил; гетероциклилалкоксикарбонил; моно- или диалкиламинокарбонил, необязательно замещенный арилом; (алкил)(аралкил)аминокарбонил; моно- или диаралкиламинокарбонил; моно- или диариламинокарбонил; (арил)(алкил)аминокарбонил; моно- или дициклоалкиламинокарбонил; гетероциклиламинокарбонил; гетероциклилалкиламинокарбонил; (алкил)(гетероциклил)аминокарбонил; (алкил)(гетероциклилалкил)аминокарбонил; (аралкил)(гетероциклил)аминокарбонил; (аралкил)(гетероциклилалкил)аминокарбонил; алкенил, необязательно замещенный арилом; алкенилсульфонил, необязательно замещенный арилом; алкинилсульфонил, необязательно замещенный арилом; циклоалкенилкарбонил; циклоалкенилсульфонил; циклоалкилалканол; циклоалкилалкилсульфонил; арилароил; биарилсульфонил; алкоксисульфони́л; аралкоксисульфони́л; алкиламиносульфонил; арилоксисульфони́л; ариламиносульфонил; N-арилмочевинозамещенный алканол; N-арилмочевинозамещенный алкилсульфонил; циклоалкенилзамещенный карбонил; циклоалкенилзамещенный сульфони́л; алкеноксикарбонил, необязательно замещенный арилом; алкеноксисульфони́л, необязательно замещенный арилом; алкиноксикарбонил, необязательно замещенный арилом; алкиноксисульфони́л, необязательно замещенный арилом; алкенил- или алкиниламинокарбонил, необязательно замещенный арилом; алкенил- или алкиниламиносульфонил, необязательно замещенный арилом; ациламинозамещенный алканол; ациламинозамещенный алкилсульфонил; аминокарбонилзамещенный алканол; карбамоилзамещенный алканол; карбамоилзамещенный алкилсульфонил; гетероциклилалканол; гетероциклиламиносульфонил; карбоксиалкилзамещенный аралкоил; карбоксиалкилзамещенный аралкилсульфонил; оксокарбоциклилконденсированный ароил; оксокарбоциклилконденсированный арилсульфонил; гетероциклилалканол; N',N'-алкил, арилгидразинокрбонил; арилоксизамещенный алканол и гетероциклилалкилсульфонил;

Y¹ представляет собой -N(R¹)-C(R²)(A¹)-C(O)-;

Y² представляет собой -N(R¹)-C(R²)(A²)-C(O)-;

каждый Y³ представляется формулой -N(R¹)-C(R²)(A³)-C(O)-;

каждый R¹ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, алкила и аралкила; алкенила; алкинила; циклоалкила; циклоалкенила; циклоалкилалкила; арила; аминоалкила; моно- или диалкилзамещенного аминоалкила; моно- или диаралкилзамещенного аминоалкила; гидроксиалкила; алкоксиалкила; меркаптоалкила; тиаалкоксиалкила;

A¹ выбирается из группы, состоящей из боковых цепей аминокислот и соответствующих защищенных производных; циклоалкила; и алкила, необязательно замещенного группами амина, ациламина, аминозамещенная ациламино, алкоксикарбониламино, арил, циклоалкил, карбокси, алкокси, аралкилокси, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, (алкил)(аралкил)аминокарбонил, аралкиламинокарбонил, диаралкиламинокарбонил, гидроксил, карбоксиалкиламинокарбонил, гидроксиламинокарбонил, меркапто, тиаалкокси или гетероцикл;

A^2 выбирается из группы, состоящей из кислотных функциональных групп и алкила, необязательно замещенного кислотной функциональной группой, защищенной кислотной функциональной группой или арилом;

каждый A^3 независимо выбирается из группы, состоящей из боковых цепей аминокислот и соответствующих защищенных производных; арила; циклоалкила; и алкила, необязательно замещенного группами амина, ациламино, аминозамещенная ациламино, арил, циклоалкил, карбокси, алкокси, аралкилокси, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, (алкил)(аралкил)аминокарбонил, аралкиламинокарбонил, диаралкиламинокарбонил, гидроксил, карбоксиалкиламинокарбонил, гидроксиламинокарбонил, меркапто, тиаалкокси или гетероцикл;

или же R^1 и любой из А, взятые совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл с кольцом от 3- до 6-членного;

каждый R^2 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода и алкила;

n является целым числом от 0 до 8; и

X выбирается из группы, состоящей из групп алкокси; арилокси; аралкилокси; гидроксил; амина; алкиламино, необязательно замещенная группами гидрокси, аминокарбонил, N-алкиламинокарбонил, карбокси- или алкоксикарбонил; диалкиламино; циклоалкиламино; дициклоалкиламино; циклоалкилалкиламино; (алкил)(арил)амино; аралкиламино, необязательно замещенная группой карбокси; диаралкиламино; ариламино; гетероцикл; и алкиламин, замещенный моно- или бискарбоновой кислотой; гетероциклиламино; (гетероциклилазещенный алкил)амино; и где соединение формулы (I) определено не является N¹-карбоксиметил-N-(фенилацетил-L-лейцил-L-аспартил-L-фенилаланил-L-пролил)пиперазином (т.е. когда Z =фенилацетил, $Y^1=L$, $Y^2=D$, $Y^3=F/P$, $n=2$ и $X=4$ -карбоксиметилпиперазинил) и определено не является (фенилацетил-L-лейцил-L-аспартил-L-фенилаланил-D-пролин) амидом (т.е. когда Z =фенилацетил, $Y^1=L$, $Y^2=D$, $Y^3=F/P$, $n=2$ и $X=NH_2$).

"Фармацевтически приемлемое производное" обозначает любую (любой) фармацевтически приемлемую (приемлемый) соль, сложный эфир, соль такого эфира, амид или соль такого амида соединения согласно настоящему изобретению. Изобретение включает также любое другое соединение, которое, при введении пациенту способно давать, прямо или косвенно, соединение согласно настоящему изобретению (например, пролекарство). Изобретение включает также метаболиты или остатки соединения согласно настоящему изобретению, характеризующиеся способностью тормозить, предотвращать или подавлять адгезию клеток и обусловленные адгезией клеток патологии.

В предпочтительном варианте реализации этого изобретения A^1 выбирается из группы, состоящей из циклоалкила; гетероциклического кольца (когда A^1 и R^1 взяты совместно); и алкила, необязательно замещенного группами амина, ациламино, аминозамещенная ациламино, арил, карбокси, циклоалкил, гидрокси, алкокси, аралкилокси, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, аминокарбонил, алкиламинокарбонил, диалкиламинокарбонил, (алкил)(аралкил)аминокарбонил, аралкиламинокарбонил, диаралкиламинокарбонил, алкоксикарбониламино, меркапто, тиаалкокси или гетероцикл.

Более предпочтительно A^1 выбирается из группы, состоящей из групп аминокарбонилэтил, бензил, н-бутил, изобутил, карбоксиэтил, циклогексил, 1-гидроксиэтил, гидроксиметил, меркаптометил, 1-метилпропил, метилтиоэтил, н-пропил, изопропил, метоксикарбониламинобутил, 6-аминогексаноиламинобутил и (когда A^1 и R^1 взяты совместно) азетидин, азиридин, пирролидин и пиперидин.

Еще более предпочтительно A^1 выбирается из группы, состоящей из групп бензил, н-бутил, изобутил, метилтиоэтил, циклогексил, 1-метилпропил, н-пропил и изопропил. Альтернативный предпочтительный A^1 представляет собой (когда A^1 и R^1 взяты совместно) пирролидин.

В альтернативном предпочтительном варианте реализации этого изобретения A^2 выбирается из группы, состоящей из алкила, необязательно замещенного группами амина, аминокарбонил, арил, алкоксикарбонил, аралкоксикарбонил, гидроксиаминокарбонил, карбокси, NH-содержащий гетероцикл, гидрокси или меркапто; аралкила, необязательно замещенного группами амина, аминокарбонил, карбокси, NH-содержащий гетероцикл, гидрокси или меркапто; и гетероциклического кольца (когда A^2 и R^1 взяты совместно).

Более предпочтительно A^2 выбирается из группы, состоящей из групп карбоксиметил, 2-карбоксиэтил, 1-карбоксиэтил, гидроксиаминокарбонилметил, гидроксиметил, меркаптометил, имидазолметил, N-Bn-имидазолметил, фенил, карбометоксиметил, карбобензилоксиметил, и (когда A^2 и R^1 взяты совместно) азетидин, азиридин, пирролидин и пиперидин.

Еще более предпочтительно A^2 выбирается из группы, состоящей из групп карбоксиметил, 2-карбоксиэтил, 1-карбоксиэтил, гидроксиламинокарбонилметил, гидроксиметил, меркаптометил и имидазолметил.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации A^3 независимо выбирается из группы, состоящей из боковых цепей аминокислот и соответствующих защищенных производных; циклоалкила; и алкила, необязательно замещенного группами арил, циклоалкил, карбокси, гидроксиламинокарбонил, алкокси, аралкилокси, меркапто, N-содержащий гетероцикл,

карбоксиялкиламинокарбонил или аминозамещенная ациламино.

Более предпочтительно A^3 независимо выбирается из группы, состоящей из боковых цепей аминокислот и соответствующих защищенных производных; циклогексила; и алкила, необязательно замещенного группами фенил, циклогексил, карбокси, гидроксикарбонил, метокси, бензилокси, меркапто, N-бензил-имидазол, биотинил, тетразол, валинил-N-карбонил или 6-аминогексаноиламино.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации каждый Y^3 независимо выбирается из группы, состоящей из аминокислот и соответствующих защищенных производных.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации Y^1 представляет собой лейцинил ($R^1=H$, $R^2=H$, $A^1=$ изо-Вu); Y^2 представляет собой аспартил ($R^1=H$, $R^2=H$, $A^2=$ карбоксиметил); $n=2$; и Y^3 представляет собой валинилпролин ($R^1=H$, $R^2=H$, $A^3=$ изо-Pr)/($R^2=H$, R^1 с $A^3=$ пролин).

В другом предпочтительном варианте реализации X выбирается из группы, состоящей из групп алкокси; арилокси; аралкилокси; гидроксил; amino; моно- и диалкиламино, необязательно замещенная группами гидрокси, аминокарбонил, N-алкиламинокарбонил, карбокси или алкоксикарбонил; диалкиламино; циклоалкиламино; циклоалкилалкиламино; дициклоалкиламино; (алкил)(арил)амино; аралкиламино, необязательно замещенная группой карбокси; диаралкиламино; ариламино; N-содержащий гетероцикл; алкиламин, замещенный бискарбоновой кислотой и (моно- или бискарбокси)метиламинокарбонилзамещенный N-содержащий гетероцикл.

Более предпочтительно X выбирается из группы, состоящей из групп amino, метиламино, изопропиламино, изобутиламино, n-бутиламино, трет-бутиламино, изоамиламино, изопентиламино, гексиламино, циклогексиламино, циклогексилметиламино, метилфениламино, фенилметиламино, фениламино, 4-метоксифенилметиламино, диметиламино, диизопропиламино, диизобутиламино, гидрокси, метокси, n-бутоксид, трет-бутоксид, бензилокси, 2-пиперидинкарбоновая кислота, N'-($\alpha\alpha'$ -бис-карбоксиметил)-2-пиперидинкарбоксамид, N'-карбоксиметил-2-пиперидинкарбоксамид, 1-гидроксиметил-2-метилпропиламино, 1-N'-метиламидо-1-метилэтиламино, 3,3-диметилбутиламино, 1-N'-метиламидобутиламино, 1-амидо-2-метилбутиламино, 1-карбометокси-2-метилбутиламино, 1-N'-метиламидо-2-метилбутиламино, 1-карбокси-1-фенилметиламино, морфолино, пиперидинил, N-фенилпиперазинил, пиперолинил и пиперазинил.

Согласно другому предпочтительному варианту реализации Z выбирается из группы, состоящей из следующих радикалов и групп: алифатический ацил, ароил, аралкилкарбонил,

гетероциклоид, алкоксикарбонил, аралкилоксикарбонил, и гетероциклоалкилкарбонил. Более предпочтительно Z представляет собой (N-Ar'-мочевино)паразамещенную аралкилкарбонильную группу, и еще более предпочтительно, Z представляет собой (N-Ar'-мочевино)паразамещенную фенилметилкарбонильную группу или (N-Ar'-мочевино)паразамещенную пиридилметилкарбонильную группу. Еще более предпочтительно Z представляет собой (N-(ортозамещенный-Ar')мочевино)паразамещенную фенилметилкарбонильную группу или (N-(метазамещенный Ar')мочевино)паразамещенную фенилметилкарбонильную группу.

Наиболее предпочтительными соединениями, составляющими предмет настоящего изобретения, являются те соединения, в которых Z выбирается из группы, состоящей из алкилсульфонил; аралкилсульфонил; арилсульфонил; циклоалкилсульфонил, необязательно сконденсированного с арилом; гетероциклилсульфонил; гетероциклилалкилсульфонил; алкенилсульфонил, необязательно замещенного арилом; алкинилсульфонил, необязательно замещенного арилом; циклоалкенилсульфонил; циклоалкилалкилсульфонил; биарилсульфонил; алкоксисульфонила; аралкоксисульфонила; алкиламиносульфонил; арилоксисульфонила; ариламиносулфонил; алкилсульфонил, замещенного N-арилмочевинной; циклоалкенилзамещенного сульфонила; алкенилсульфонил, необязательно замещенного арилом; алкиноксисульфонила, необязательно замещенного арилом; алкенила или алкинил-аминосулфонил, необязательно замещенного арилом; ациламинозамещенного алкилсульфонил; карбамоилзамещенного алкилсульфонил; гетероциклиламиносульфонил; карбоксиялкилзамещенного аралкилсульфонил; оксокарбоциклила, сконденсированного с арилсульфонил; и арилоксизамещенного гетероциклилалкилсульфонил.

Примеры некоторых конкретных предпочтительных соединений, описанных выше, представлены в следующей табл. 1.

Таблица 1

$Z-(Y^1)-(Y^2)-(Y^3)_n-X$ (I)
где Y^1 представляет собой $-N(R^1)-C(R^2)(A^1)-C(O)-$;

Y^2 представляет собой $-N(R^1)-C(R^2)(A^2)-C(O)-$;

каждый Y^3 представляется формулой $-N(R^1)-C(R^2)(A^3)-C(O)-$.

Для A^1 , A^2 и A^3 обозначение одной буквой относится к боковой цепи соответствующей аминокислоты, обозначенной этой буквой. Прописная буква (например, A) обозначает L-аминокислоту, тогда как строчная буква (например, a) обозначает D-аминокислоту. Наличие одновременно как прописной, так и строчной буквы (например, L(1)) обозначает смесь.

Если специально не указано иначе, соединения в данной таблице имеют R¹ и R², которые представляют собой водород.

Со- ед. №	Z	A ¹	A ²	(A ³) _n	X
1	3-метокси-4-(N'-фенилмочевино) фенилацетил	L	D	V/P	ОН
2	3-метокси-4-(N'-фенилмочевино) фенилацетил	M	D	V/P	ОН
3	6-метокси-5-(N'-(2-метилфенил)мочевино)-2-пиридилацетил	L	D	V	NH ₂
4	6-метокси-5-(N'-(2-метилфенил)мочевино)-2-пиридилацетил	L	D	V	ОН
5	3-изохиолинкарбонил	L	E	V	ОН
6	3-изохиолинкарбонил	L	гидроксиламинокарбонилметил	V	ОН
7	3-изохиолинкарбонил	L	S	V	ОН
8	3-изохиолинкарбонил	L	(N-Bn)-H	V	ОН
9	3-изохиолинкарбонил	L	C	V	ОН
10	3-изохиолинкарбонил	L	тетразол-5-илметил	V	ОН
11	3-изохиолинкарбонил	L	D	-----	
12	3-изохиолинкарбонил	L	D	-----	ОН
13	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L (R ² =Me)	D	V	OMe
14	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	D	-----	NH-Сум
15	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	d	-----	NH-изоBu
16	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	l	d	-----	NH-изоBu
17	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	l	D	-----	NH-изоBu
18	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	(N-Me)-L	D	V	OMe
19	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	D	V	OMe
20	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	D	(N-Me)-V	OMe
21	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	1-карбокситетил	V	OMe
22	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	(N-Me)-D	V	OMe
23	тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	L	D	-----	ОН
24	3-фенилпропионил	L	D	-----	NH-Сум
25	4-фенилбутирил	L	D	-----	NH-Сум
26	5-фенилпентаноил	L	D	-----	NH-Сум
27	тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	L	(N-Bn)-H	V	ОН
28	ацетил	(N-Bn)-L	D	V	OMe
29	ацетил	(N-фенил)-L	D	V	OMe
30	3-фенилпропионил	(N-фене-)	D	V	OMe

Со- ед. №	Z	A ¹	A ²	(A ³) _n	X
31	тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	L	E	V	ОН
32	3-изохиолинкарбонил	L	D	V/P	ОН
33	тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	L	D	V/P	ОН
34	фенилацетил	L	D	V/P	ОН
35	фенилацетил	L	D	V/P	ОН
36	3-фенилпропионил	L	D	V/P	ОН
37	3-фенилпропионил	L	D	V/P	ОН
38	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	D	V/P	ОН
39	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	D	V/P	OMe
40	Вос	L	D	V/P	OMe
41	2-хиолинкарбонил	L	D	V/P	OMe
42	фенилацетил	L	D	V/пипеконинил	ОН
43	фенилацетил	L	D	V/н-бутил	ОН
44	2-хиолинкарбонил	L	D	V/н-бутил	ОН
45	4-метоксифенилацетил	(N-Me)-L	D	V	NHMe
46	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	(N-Me)-L	D	V	NHMe
47	бензиламинокарбонил	L	D	V	NHMe
48	п-толиламинокарбонил	L	D	V	NHMe
49	фенилацетил	н-пропил	D	V	NHMe
50	фенилацетил	L	D	V	NHnPr
51	фенилацетил	L	D	н-пропил	NHMe
52	2-хиолинкарбонил	L	D	н-пропил	NHMe
53	фенилацетил	L	D	2-бутил	NH ₂
54	фенилацетил	L	D	2-бутил	OMe
55	фенилацетил	L	D	2-бутил	NHMe
56	2-хиолинкарбонил	L	D	2-бутил	OMe
57	2-хиолинкарбонил	L	D	2-бутил	NHMe
58	1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-хиолинкарбонил	L	D	2-бутил	NHMe
59	2-хиолинкарбонил	L	D	(O-Me)-T	NHMe
60	2-хиолинкарбонил	L	D	T	NH-третBu
61	2-хиолинкарбонил	L	D	T	морфолино
62	Вос	L	D	T	NH-третBu
63	2-N-Вос-амино-1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-нафтоил	L	D	V	ОН
64	3-фенилпропионил	L	D	V	ОН
65	3-(4-гидроксифенил)-2-бис-(метилсульфонил)-аминопропионил	L	D	V	ОН
66	3-(4-гидроксифенил)-2-N-Вос-аминопропионил	L	D	V	ОН
67	2-N-Вос-амино-1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-нафтоил, соль с TFA	L	D	V	ОН
68	Вос	D	V	-----	ОН
69	3-изохиолинкарбонил	L	D	V	ОН
70	3-изохиолинкарбонил	D	V	-----	ОН
71	1, 2, 3, 4-тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	D	V	-----	ОН
72	нафтоил	L	D	V	ОН
73	1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-нафтоил	L	D	V	ОН
74	нафтоил	D	V	-----	ОН
75	1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-нафтоил	D	V	-----	ОН
76	5-фенилпентаноил	D	V	-----	ОН
77	2-пиридинкарбонил	L	D	V	ОН
78	2-пиридинкарбонил	D	V	-----	ОН

79	3-тетрагидрофуран-карбонил	L	D	V	OH
80	3-тетрагидрофуран-карбонил	L	D	V	OH
81	3-изохиолинкарбонил	F	D	V	OH
82	3-изохиолинкарбонил	A (R ² =Me)	D	V	OH
83	3-изохиолинкарбонил	циклогексил	D	V	OH
84	1, 2, 3, 4-тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	циклогексил	D	V	OH
85	3-изохиолинкарбонил	циклогексилметил	D	V	OH
86	1, 2, 3, 4-тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	циклогексилметил	D	V	OH
87	3-изохиолинкарбонил	D	F	-----	OH
88	1, 2, 3, 4-тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	D	L	-----	OH
89	3-изохиолинкарбонил	D	L	-----	OH
90	1, 2, 3, 4-тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	L	D	L	OH
91	3-изохиолинкарбонил	L	D	L	OH
92	1, 2, 3, 4-тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	L	D	F	OH
93	3-изохиолинкарбонил	L	D	F	OH
94	2-хиолинкарбонил	L	D	V	OH
95	3, 3-дифенилпропионил	L	D	V	OH
96	1, 2, 3, 4-тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	L	D	V	OH
97	3-изохиолинкарбонил	A	D	V	OH
98	5-фенилпентаоил	A	D	V	OH
99	индол-2-карбонил	L	D	V	OH
100	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	D	-----	NH-изоBu
101	бензоил	L	D	-----	NH-изоBu
102	5-фенилпентаоил	L	D	-----	NH-изо-амил
103	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	D	-----	NH-изо-амил
104	6-фенилгексаноил	L	D	V	OH
105	бензоил	L	D	V	OH
106	5-фенилпентаоил	L	D	-----	NH-изоBu
107	N-фенилсукцинамоил	L	D	V	OH
108	N-4-фторфенилсукцинамоил	L	D	V	OH
109	N-фенил-N-метилсукцинамоил	L	D	V	OH
110	1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-хиолинкарбонил	L	D	-----	NH-изо-амил
111	N-фенилсукцинамоил	L	D	-----	NH-изоBu
112	3-фенилпропил	(N-Me)-L (O-Me)-D	V	OMe	
113	бензоил	(N-Me)-L	D	V	OH
114	1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-хиолинкарбонил	L	D	V	NHHex
115	1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-хиолинкарбонил	L	D	V	4-фенилпиперидин
116	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	D	-----	NHHex
117	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	D	-----	N(изоBu) ₂
118	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	D	-----	N(изоBu) ₂
119	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	L	D	V	NHHex
120	1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-хиолинкарбонил	L	D	V	NMePh
121	2-хиолинкарбонил	L	D	V	NMePh
122	1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-хиолинкарбонил	L	D	V	NH-4-фторфенил
123	2-хиолинкарбонил	L	D	V	NH-4-фторфенил
124	1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-хиолинкарбонил	L	D	V	NHPh
125	2-хиолинкарбонил	L	D	V	NHPh

126	2-пиридинкарбонил	(N-Me)-L	D	V	NHMe
127	2-хиолинкарбонил	L	D	V	4-фенилпиперазинил
128	4-метоксибензоил	(N-Me)-L	D	V	NHMe
129	фенилацетил	Y	D	V	NHMe
130	фенилацетил	F	D	V	NHMe
131	фенилацетил	R	D	V	NHMe
132	фенилацетил	N	D	V	NHMe
133	2-N-Вос-амино-1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-нафтоил	D	V	-----	NHMe
134	2-N-фенилацетиламино-1, 2, 3, 4-тетрагидро-2-нафтоил	D	V	-----	NHMe
135	Вос	D	F	G	OH
136	фенилацетил	D	F	G	OH
137	фенилацетил	L	D	-----	N-(бис-(карбок-си)метил)пипеконинамидо
138	фенилацетил	L	D	F	N-(бис-(карбок-си)метил)
139	фенилацетил	L	D	-----	N-(карбок-симетил)-пипеконинамидо
140	3-фенилпропионил	(N-Me)-L	D	V	OMe
141	4-гидроксифенилацетил	(N-Me)-L	D	V	OMe
142	2-хиолинкарбонил	(N-Me)-L	D	V	OMe
143	4-фенилбутирил	(N-Me)-L	D	V	OMe
144	4-(N'-2-гидроксифенил-мочевино)фенилацетил	L	D	V/P	OH
145	PUPA	L	D	V/P	OH
146	4-(N'-2-гидроксифенил-мочевино)фенилацетил	M	D	V/P	OH
147	3-метокси-4-(N'-фенил-мочевино)фенилацетил	L	D	V/P	NH ₂
148	2-MPUPA	L	D	V/P	NH ₂
149	Вос	D	V	F	OH
150	5-фенилпентаоил	D	V	F	OH
151	2-аллил-4-фенилбутирил	V	F	-----	OH
152	ацетил	F	L	D/V	OH
153	бензоил	F	L	D/V	OH
154	1, 2, 3, 4-тетрагидро-3-изохиолинкарбонил	L	D	V	OMe
155	4-фенилбутирил	L	D	V	OH
156	3-изохиолинкарбонил	L	D	V	OMe
157	3-изохиолинкарбонил	L	D	-----	NH-изоBu
158	2-хиолинкарбонил	L	D	V	O-третBu
159	2-хиолинкарбонил	L (O-Bn) D	V	OH	
160	2-хиолинкарбонил	L	D	D	OH
161	4-фенилбутирил	L	D	-----	NH-изоBu
162	3-фенилпропионил	L	D	-----	NH-изоBu
163	бензоил	G	L	D	NH-изоBu
164	2-хиолинкарбонил	L	D	V	NHMe
165	4-метоксибензоил	L	D	-----	NH-изоBu
166	4-фенилбутирил	L	D	V	OMe
167	Вос	L	D	V/M	OMe
168	2-хиолинкарбонил	L	D	V/M	OMe
169	N-n-бутиламинокарбонил	D	V	-----	OMe
170	2-хиолинкарбонил	L	D	T	OMe
171	N-трет-бутил-аминокарбонил	L	D	-----	NH-изоBu

172	Бензоил	G	D	V	OMe
173	Бензоил	G	(O-Me)-D	V	OMe
174	2-хинолинкарбонил	L	D	-----	NH (1-гидрокси-метил-2-метил-пропил)
175	2-хинолинкарбонил	L	D	V	морфолино
176	4-метоксифенилацетил	L	D	T	OMe
177	4-метоксифенилацетил	L	D	T	OMe
178	2-хинолинкарбонил	L	D	V	NH ₂
179	2-хинолинкарбонил	(N-Me)-L	D	V	NHMe
180	фенилацетил	(N-Me)-L	D	V	NHMe
181	фенилацетил	L	D	V	NHMe
182	3-фенилпропионил	(N-Me)-L	D	V	NHMe
183	фенилацетил	M	D	V	NHMe
184	3-фенилпропионил	(N-Me)-L	D	V	NHMe
185	2-хинолинкарбонил	L	D	A (R ² =Me)	NHMe
186	2-хинолинкарбонил	L	D	V/M	OH
187	фениламинокарбонил	L	D	V	NHMe
188	4-гидроксифенилацетил	(N-Me)-L	D	V	NHMe
189	фенилацетил	L	D	V	NHMe
190	фенилацетил	L	D	(O-Me)-T	OMe
191	фенилацетил	L	D	T	OMe
192	фенилацетил	L	D	(O-Bn)-T	OMe
193	фенилацетил	L	D	(O-Ac)-T	OMe
194	фенилацетил	V	D	V	NHMe
195	2-хинолинкарбонил	L	D	T	O-n-Bu
196	фенилацетил	L	D	V	O-n-Bu
197	2-хинолинкарбонил	L	D	V	NH (4-метокси-бензил)
198	2-хинолинкарбонил	L	D	V	NH (3,3-диметил-н-бутил)
199	PUPA	l	D	V/P	NH ₂
200	PUPA	L	d	V/P	NH ₂
201	PUPA	L	D	v/P	NH ₂
202	2-MPUPA	(N-6-ам-иногекс-аноил)-K	D	V/P	OH
203	PUPA	L	D	V	OH
204	PUPA	L	D	V	NHMe
205	PUPA	L	D	V	NH-изоBu
206	2-MPUPA	L	D	V/P	OH
207	2-MPUPA	L	D	фенил	OH
208	PUPA	L	D	V/P	NH ₂
209	PUPA	l	D	V/P	NH ₂
210	PUPA	L	d	V/P	NH ₂
211	PUPA	L	D	v/P	NH ₂
212	PUPA	l	d	v/p	NH ₂
213	PUPA	L	D	-----	NH-Bn
214	PUPA	L	D	-----	морфолино
215	PUPA	L	D	-----	NH-изоPr
216	PUPA	L	D	-----	NH-Cy
217	PUPA	L	D	-----	NH-изоBu
218	PUPA	L	D	-----	пиперидинил

219	2-MPUPA	M	D	D	NH ₂
220	2-MPUPA	M	D	L	NH ₂
221	2-MPUPA	M	D	V	NH ₂
222	2-MPUPA	M	D	I	NH ₂
223	2-MPUPA	M	D	E	NH ₂
224	2-MPUPA	M	D	T	NH ₂
225	2-MPUPA	M	D	M	NH ₂
226	2-MPUPA	M	D	n	NH ₂
227	2-MPUPA	M	D	e	NH ₂
228	2-MPUPA	M	D	w	NH ₂
229	2-MPUPA	M	D	s	NH ₂
230	2-MPUPA	L	D	D	NH ₂
231	2-MPUPA	L	D	L	NH ₂
232	2-MPUPA	L	D	V	NH ₂
233	2-MPUPA	L	D	I	NH ₂
234	2-MPUPA	L	D	E	NH ₂
235	2-MPUPA	L	D	T	NH ₂
236	2-MPUPA	L	D	M	NH ₂
237	2-MPUPA	L	D	n	NH ₂
238	2-MPUPA	L	D	e	NH ₂
239	2-MPUPA	L	D	w	NH ₂
240	2-MPUPA	L	D	s	NH ₂
241	2-MPUPA	P	D	D	NH ₂
242	2-MPUPA	P	D	L	NH ₂
243	2-MPUPA	P	D	V	NH ₂
244	2-MPUPA	P	D	I	NH ₂
245	2-MPUPA	P	D	E	NH ₂
246	2-MPUPA	P	D	T	NH ₂
247	2-MPUPA	P	D	M	NH ₂
248	2-MPUPA	P	D	n	NH ₂
249	2-MPUPA	P	D	e	NH ₂
250	2-MPUPA	P	D	w	NH ₂
251	2-MPUPA	P	D	s	NH ₂
252	2-MPUPA	T	D	D	NH ₂
253	2-MPUPA	T	D	L	NH ₂
254	2-MPUPA	T	D	V	NH ₂
255	2-MPUPA	T	D	I	NH ₂
256	2-MPUPA	T	D	E	NH ₂
257	2-MPUPA	T	D	T	NH ₂
258	2-MPUPA	T	D	M	NH ₂
259	2-MPUPA	T	D	n	NH ₂
260	2-MPUPA	T	D	e	NH ₂
261	2-MPUPA	T	D	w	NH ₂
262	2-MPUPA	T	D	s	NH ₂
263	2-MPUPA	E	D	D	NH ₂
264	2-MPUPA	E	D	L	NH ₂
265	2-MPUPA	E	D	V	NH ₂
266	2-MPUPA	E	D	I	NH ₂
267	2-MPUPA	E	D	E	NH ₂
268	2-MPUPA	E	D	T	NH ₂
269	2-MPUPA	E	D	M	NH ₂
270	2-MPUPA	E	D	n	NH ₂
271	2-MPUPA	E	D	e	NH ₂
272	2-MPUPA	E	D	w	NH ₂
273	2-MPUPA	E	D	s	NH ₂
274	2-MPUPA	C	D	v	NH ₂
275	2-MPUPA	S	D	D	NH ₂
276	2-MPUPA	S	D	L	NH ₂
277	2-MPUPA	S	D	V	NH ₂
278	2-MPUPA	S	D	I	NH ₂
279	2-MPUPA	S	D	E	NH ₂
280	2-MPUPA	S	D	T	NH ₂
281	2-MPUPA	S	D	M	NH ₂
282	2-MPUPA	S	D	n	NH ₂
283	2-MPUPA	S	D	e	NH ₂

284	2-MPUPA	S	D	W	NH ₂
285	2-MPUPA	S	D	s	NH ₂
286	2-MPUPA	I	D	D	NH ₂
287	2-MPUPA	I	D	L	NH ₂
288	2-MPUPA	I	D	V	NH ₂
289	2-MPUPA	I	D	I	NH ₂
290	2-MPUPA	I	D	E	NH ₂
291	2-MPUPA	I	D	T	NH ₂
292	2-MPUPA	I	D	M	NH ₂
293	2-MPUPA	I	D	n	NH ₂
294	2-MPUPA	I	D	e	NH ₂
295	2-MPUPA	I	D	W	NH ₂
296	2-MPUPA	I	D	s	NH ₂
297	2-MPUPA	Q	D	D	NH ₂
298	2-MPUPA	Q	D	L	NH ₂
299	2-MPUPA	Q	D	V	NH ₂
300	2-MPUPA	Q	D	T	NH ₂
301	2-MPUPA	Q	D	E	NH ₂
302	2-MPUPA	Q	D	T	NH ₂
303	2-MPUPA	Q	D	M	NH ₂
304	2-MPUPA	Q	D	n	NH ₂
305	2-MPUPA	Q	D	e	NH ₂
306	2-MPUPA	Q	D	W	NH ₂
307	2-MPUPA	Q	D	s	NH ₂
308	2-MPUPA	M	E	D	NH ₂
309	2-MPUPA	M	E	V	NH ₂
310	2-MPUPA	L	E	D	NH ₂
311	2-MPUPA	L	E	V	NH ₂
312	2-MPUPA	P	E	D	NH ₂
313	2-MPUPA	P	E	V	NH ₂
314	2-MPUPA	T	E	D	NH ₂
315	2-MPUPA	M	D	V/P	OH

316	4-(N'-2-пиридил-мочевино) фенилацетил	L	D	V/P	OH
317	3-метокси-4-(N'-2-метилфенил) мочевино)-фенилацетил	L	D	V/P	NH ₂
318	PUPA	L	D	V	Морфолино
319	PUPA	L	D	V	NH-изоPr
320	PUPA	L	D	V	NHСу
321	PUPA	L	D	V	NHВп
322	PUPA	L	D	V	пиперидинил
323	PUPA	L	D	V	NH-изоВв
324	PUPA	L	D	V/P	NHСу
325	PUPA	L	D	V/P	пиперидинил
326	PUPA	L	D	V/P	NHВп
327	PUPA	L	D	V/P	NH-изоPr
328	PUPA	L	D	V/P	NH-изоВв
329	2-MPUPA	L	D	V	морфолино
330	4-гидроксифенил	пипеконил	D	-----	NH-изоВв
331	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	P	D	-----	NH-изоВв
332	3-изохинолинкарбонил	L	(N-3-метил-2-бутироил)-N	-----	OH
333	4-метилпентаноил	D	-----	-----	NHСуM
334	Cbz	-CH ₂ CH ₂ - (N из A ¹)	(N-CH ₂ CH ₂ - (C из A ¹)-D	V	OMe
335	3-(4-гидроксифенил)-пропионил	-CH ₂ CH ₂ - (N из A ¹)	(N-CH ₂ CH ₂ - (C из A ¹)-D	V	OMe
336	4-(2-фторфенил-мочевино) фенилацетил	L	D	V/P	OH

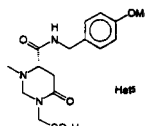
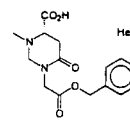
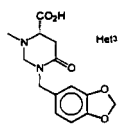
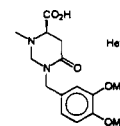
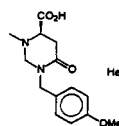
337	2-MPUPA	L	D	V/P/S	OH
338	2-MPUPA	L	D	V/P/S/T	OH
339	2-MPUPA	V	L	P/D	OH
340	2-MPUPA	v	I	p/d	OH
341	2-MPUPA	L	P	V/D	OH
342	2-MPUPA	P	D	---	OH
345	2-MPUPA	L	D	V	OH
346	4-(N-(6-метил-2-пиридил) мочевино) фенилацетил	L	D	V/P	OH
347	4-(N-2-фторфенил-мочевино) фенилацетил	L	D	V/P	OH
348	4-фенилбутироил	(N-Me) L	D	V	NHMe
349	фенилацетил	S	D	V	NHMe
350	фенилацетил	K	D	V	NHMe
351	фенилацетил	L	D	A(R ² =Me)	NHMe
352	фенилацетил	L	D	(O-Bn)-S	NHMe
353	2-хинолинкарбонил	L	D	(O-Bn)-S	NHMe
354	Вос	L	D	T	NHMe
355	Вос	L	D	V/P	OH
356	2-хинолинкарбонил	L	D	V/P	OH
357	4-(N'-2-пиридил-мочевино) фенилацетил	L	D	V/P	NH ₂
358	2-MPUPA	L	D*THAM	V/P	OTHAM
359	2-MPUPA	L	D*Na	V/P	ONa
360	2-MPUPA	L(1)	Het ¹	---	---
361	2-MPUPA	I	Het ¹	---	---
362	2-MPUPA	L(1)	Het ²	---	---
363	2-MPUPA	L(1)	Het ³	---	---
364	2-MPUPA	L(1)	Het ⁴	---	---
365	2-MPUPA	L(1)	Het ⁵	---	---

366	9-флуоренилметокси-карбонил	L	D	V	OH
367	3-метоксифенилацетил	L	D	V	OH
368	3-(3-метилиндолил)-пропионил	L	D	V	OH
369	2-фенил-3-метилпиразол-4-илкарбонил	L	D	V	OH
370	6-метилбензилпиримидон-2-илкарбонил	L	D	V	OH
371	4-оксо-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]фуран-3-илкарбонил	L	D	V	OH
372	3-(5-(фенилацетиленил))-пиридинкарбонил	L	D	V	OH
373	3-(2-фенилтио)-пиридинкарбонил	L	D	V	OH
374	4-пропилбензоил	L	D	V	OH
375	4-(2-(3-пиридинил))-тиазолкарбонил	L	D	V	OH
376	4-(2-(4-пиридинил))-тиазолкарбонил	L	D	V	OH
377	5-(2-(3-пиридинил))-тиофенсульфонил	L	D	V	OH
378	5-(2-(1-пирролил))-пиридинкарбонил	L	D	V	H
379	N,N-(4-трифторметил-пиридин-2-ил) метил-гидразинкарбонил	L	D	V	OH
380	2-хиноксалинил-аминоккарбонил	L	D	V	OH
381	N-(4-трифторметил-пиридин-2-ил)-пиперазинкарбонил	L	D	V	OH
382	5-(2-(2-трифторметил) фенилсульфонил)-тетрагидротиофенсульфонил	L	D	V	OH

383	1-(4-хлорфенил-метил) пирролидин-2-он-4-илкарбонил	L	D	V	OH
384	1-(2-фуранметил) пирролидин-2-он-4-илкарбонил	L	D	V	OH
385	2-(1-пирролил) бензоил	L	D	V	OH
386	6-хлорохроман-3-илкарбонил	L	D	V	OH
387	2,3-дигидробензофуран-5-илкарбонил	L	D	V	OH
388	4,6-диметилпирразоло [1,5-с] триазин-3-илкарбонил	L	D	V	OH
389	3,4-бензоциклогексаноил	L	D	V	OH
390	норборнилацетил	L	D	V	OH
391	1,2,3,4-тетрагидро-9-акридинилкарбонил	L	D	V	OH
392	5,6,7,8-тетрагидро-нафталиламинокарбонил	L	D	V	OH
393	3-(2-(4-метилтиофенокси)) пиридинкарбонил	L	D	V	OH
394	2-(6-метоксинафт-2-ил) пропионил	L	D	V	OH
395	(2-нафтилокси) ацетил	L	D	V	OH
396	3-хинолидинил-аминокарбонил	L	D	V	OH
397	2-(1,2,3,4-тетрагидро-изохинолин) карбонил	L	D	V	OH
398	адамantan-2-илкарбонил	L	D	V	OH
399	(2-пиридил) ацетил	L	D	V	OH
400	6-метилциклогексен-2-илкарбонил	L	D	V	OH
401	(3-хинолинил) ацетил	L	D	V	OH
402	4-(2-бутил)-фениламинокарбонил	L	D	V	OH
403	1,4-дигидро-1-этил-7-метил-4-оксо-7,8-нафтиридин-3-илкарбонил	L	D	V	OH
404	(2-тиенил) ацетил	L	D	V	OH
405	4-(2-пропил) бензоил	L	D	V	OH
406	3,4-метилendioксибензоил	L	D	V	OH
407	2-(5-(2-пиридил))-тиофенкарбонил	L	D	V	OH
408	N-иминодобензилкарбонил	L	D	V	OH
409	2-MPUPA	P	D	I	NHMe
410	2-MPUPA	P	D	I	OMe
411	2-MPUPA	P	D	I	OH
412	2-MPUPA	-CH ₂ CH ₂ - (N из R ¹)	D	I	OH
413	2-MPUPA	P	E	----	Nme
414	2-MPUPA	P	E	I	Nme
415	2-MPUPA	P	P	I	OH
416	2-MPUPA	P	E	----	OH

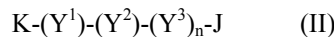
где обозначения в виде отдельных латинских букв в табл. 1 являются стандартными однобуквенными обозначениями для аминокислот, рекомендованными ИЮПАК, и

Het¹, Het², Het³, Het⁴ и Het⁵ в табл. 1 определены ниже



Более предпочтительные соединения формулы (I) выбираются из группы, состоящей из соединений с номерами 1, 2, 4, 144, 145, 146, 147, 148, 206, 315, 316, 317, 337, 338, 345, 346, 347, 357, 358 и 359, определенных в табл. 1. Еще более предпочтительные соединения формулы (I) выбираются из группы, состоящей из соединений с номерами 1, 206, 316, 358 и 359, определенных в табл. 1. Наиболее предпочтительные соединения формулы (I) выбираются из группы, состоящей из соединений с номерами 358 и 359, определенных в табл. 1.

Другими соединениями согласно настоящему изобретению являются соединения формулы (II)



и их фармацевтически приемлемые производные,

где K выбирается из группы, состоящей из водорода, алкила, алифатического ацила, ароила, аралкилкарбонила, гетероциклоила, сульфоила, аралкилкарбонила, гетероциклоалкилкарбонила, алкоксикарбонила, аралкилоксикарбонила, гетероциклоалкоксикарбонила, алкиламинокарбонила и аралкиламинокарбонила;

J выбирается из группы, состоящей из групп алкокси; арилокси; аралкилокси; гидроксил; amino; алкиламино, необязательно замещенная группами гидрокси, аминокарбонил, N-алкиламинокарбонил, карбокси- или алкоксикарбонил; диалкиламино; циклоалкиламино; дициклоалкиламино; (алкил)(арил)амино; аралкиламино, необязательно замещенная группой карбокси; диаралкиламино; ариламино; и алкиламин, замещенный моно- или бис-карбоновой кислотой; и

каждый из Y¹, Y², Y³, R¹, A¹, A², A³, R² и n независимо определен, как указано выше для формулы I.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием любой стандартной методики. Предпочтительно эти соединения синтезируют химически из легко доступных исходных веществ, таких как α-аминокислоты и их функциональные эквиваленты. Модульный и конвергентный способы синтеза этих соединений также являются

предпочтительными. Например, при конвергентном подходе крупные части конечного продукта соединяют вместе на последних стадиях синтеза, а не последовательным добавлением малых составляющих частиц к растущей молекулярной цепи.

Согласно одному варианту реализации, соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы следующим образом. Защищенную аминокислоту или ее функциональный эквивалент связывают с составной частью подходящего активированного сложного эфира. Продукт их связывания, если он подходящим образом функционализирован, может быть затем введен во взаимодействие с еще одной составной частью активированного сложного эфира. Затем можно обрабатывать это вещество с получением желаемых соединений согласно настоящему изобретению. На каждой стадии описанной выше последовательности сложный эфир может быть гидролизован до соответствующей кислоты с получением другого соединения согласно настоящему изобретению. Эта кислота может быть также превращена в соответствующее производное кислоты при помощи стандартных способов.

В альтернативном варианте упомянутые выше составные части активированных сложных эфиров могут сначала соединяться друг с другом, а затем получившееся соединение может присоединяться к дополнительным аминокислотам или к эквивалентам их функциональной группы. В этом случае могут выполняться заключительные операции и/или необходимые стадии снятия защиты.

В другом варианте реализации в подходящих условиях желаемые функциональности могут включаться (в защищенном или в незащищенном виде) в одну из составных частей активированных сложных эфиров. Такой эфир затем соединяется с производным аминокислоты или с частью, состоящей из производного аминокислоты, предварительно соединенного с активированным эфиром. Образовавшийся продукт затем может быть, если необходимо, обработан при помощи любых стадий снятия защиты с получением соединений согласно настоящему изобретению.

В альтернативном варианте соединения согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы с использованием методик с твердой подложкой. Образующие каркас аминокислоты или являющиеся их функциональными эквивалентами группы собираются с использованием стандартной методологии повторяющегося (реитеративного) связывания на полимерной смоле. Когда желаемый каркас полностью готов, получившийся фрагмент может связываться с составной частью активированного сложного эфира и/или закрепленный конец фрагмента может быть далее видоизменен с получением желаемого продукта. Подходящие

способы защиты/снятия защиты могут использоваться в любом месте в последовательности синтеза.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть также модифицированы путем добавления подходящих функциональностей с целью улучшения выбранных биологических свойств. Такие модификации известны в технологии и включают модификации, которые повышают биологическое проникновение в данную биологическую систему (например, кровь, лимфатическую систему, центральную нервную систему), повышают усваиваемость при пероральном введении, повышают растворимость, чтобы дать возможность введения путем инъекции, изменяют метаболизм и изменяют скорость выделения. Примеры этих модификаций включают, не ограничиваясь, однако, приведенным ниже списком, этерификацию полиэтиленгликолями, получение производных с пиволатами или заместителями жирнокислотной природы, превращение в карбаматы, гидроксилирование ароматических колец и замещение при гетероатоме в ароматических кольцах.

Термин "пациент", как он используется в настоящей заявке, относится к млекопитающим, включая людей. А термин "клетка" относится к клеткам млекопитающих, включая клетки человека.

После того, как соединения согласно настоящему изобретению синтезированы, их активность и специфичность к VLA-4 могут определяться с использованием испытаний *in vitro* и *in vivo*.

Например, активность этих соединений по ингибированию адгезии клеток может быть измерена путем определения концентрации ингибитора, требуемой для того, чтобы блокировать связывание клеток, экспрессирующих VLA-4, с планшетами, покрытыми фибронектином или CS-1. В этом испытании лунки микротитровального планшета покрывают либо фибронектином (содержащим последовательность CS-1), либо CS-1. Если используется CS-1, он должен образовывать конъюгат с белком-носителем, таким как альбумин коровьей сыворотки, для того чтобы связываться с лунками. После покрытия лунок добавляют испытуемые соединения в различных концентрациях совместно с подходящим образом помеченными клетками, экспрессирующими VLA-4. В альтернативном варианте испытуемое соединение может добавляться первым, и ему дают возможность инкубироваться с покрытыми лунками перед добавлением клеток. Клеткам дают возможность инкубироваться в лунках, по меньшей мере, в течение 30 мин. После инкубации лунки опорожняют и промывают. Торможение связывания измеряют при помощи количественного определения флуоресценции или радиоактивности, связанной на планшете, для каждой из различных концентраций испытуемого соединения, а

также для контрольных образцов, не содержащих испытуемых соединений.

Клетки, экспрессирующие VLA-4, которые могут использоваться в этих испытаниях, включают клетки Рамоса (Ramos cells), клетки Джурката (Jurkat cells), клетки меланомы A375, а также лимфоциты периферической крови человека (PBL). Клетки, используемые в этом испытании, могут быть помечены флуоресцентной или радиоактивной меткой.

Для количественного определения ингибирующей активности соединений согласно настоящему изобретению может также использоваться испытание на непосредственное связывание. В этом испытании представляющий собой слияние VCAM-IgG белок, содержащий первые два иммуноглобулиновых домена VCAM (D1D2), присоединенные сверху шарнирной области молекулы IgG1 (VCAM2D-OgG), образует конъюгат с маркерным ферментом, таким как щелочная фосфатаза ("AP"). Синтез этого слияния VCAM-IgG описан в публикации по договору о патентной кооперации (PCT) WO 90/13300, содержание которой упомянуто здесь для сведения. Конъюгация этого слияния с маркерным ферментом достигается методами перекрестного сшивания, хорошо известными в технологии.

Конъюгат VCAM-IgG и фермента затем помещают в лунки многолуночного фильтрационного планшета, например, такого, который содержится в системе для проведения испытаний Millipore Multiscreen Assay System (Millipore Corp., Bedford, MA). Затем в лунки добавляют испытуемое соединение-ингибитор в различных концентрациях, после чего добавляют клетки, экспрессирующие VLA-4. Клетки, соединения и конъюгат VCAM-IgG с ферментом смешивают вместе и дают инкубироваться при комнатной температуре.

После инкубирования лунки подвергают вакуумному осушению, оставляя в них клетки и связанную VCAM в любом виде. Количественное определение связанной VCAM проводят путем добавления подходящего колориметрического субстрата для фермента, образующего конъюгат с VCAM-IgG, и определения количества продукта реакции. Пониженное количество продукта реакции указывает на повышенную активность по торможению связывания.

Для того чтобы оценить специфичность по отношению к VLA-4 ингибирования соединениями согласно настоящему изобретению, выполняются испытания для других главных групп интегринов, т.е. $\beta 2$ - и $\beta 3$ -, а также других $\beta 1$ -интегринов, таких как VLA5, VLA6 и $\alpha 4\beta 7$. Эти испытания могут быть подобны испытаниям на торможение адгезии и на непосредственное связывание, описанным выше, с заменой на клетки, экспрессирующие подходящий интегрин, и на соответствующий лиганд. Например, поли-

морфно-ядерные клетки (PMN) экспрессируют на своей поверхности интегрины $\beta 2$ и связываются с ICAM. $\beta 3$ -интегрины принимают участие в процессе агрегации тромбоцитов, и торможение может быть измерено в стандартном испытании на агрегацию тромбоцитов. VLA5 специфически связывается с последовательностями Arg-Gly-Asp, тогда как VLA6 связывается с ламинином (laminin). $\alpha 4\beta 7$ представляет собой недавно открытый гомолог VLA4, который также связывается с фибронектином и VCAM. Специфичность по отношению к $\alpha 4\beta 7$ определяется в испытании на связывание, в котором используется вышеописанный конъюгат VCAM-IgG и маркерного фермента и линия клеток, которая экспрессирует $\alpha 4\beta 7$, но не VLA-4, таких как клетки RPMI-8866.

После того как VLA-4-специфические ингибиторы идентифицированы, их характеристики могут быть далее получены в испытаниях *in vivo*. В одном из таких испытаний проверяется ингибирование контактной гиперчувствительности у животных, например, как описано в работе Chisholm et al., "Monoclonal Antibodies to the Integrin $\alpha 4$ Subunit Inhibit the Murine Contact Hypersensitivity Response", Eur. J. Immunol., 23, pp. 682-688 (1993) и в работе "Current Protocols in Immunology", J.E. Coligan, et al., Eds., John Wiley & Sons, New York, 1, pp. 4.2.1.-4.2.5. (1991), содержание которых упомянуто здесь для сведения. В этом испытании кожу животного сенсibilизируют путем воздействия раздражителя, такого как динитрофторбензол, за которой следует легкое физическое раздражение, как например легкое оцарапывание кожи острой кромкой. После периода восстановления животных повторно сенсibilизируют, следуя той же методике. Через несколько дней после сенсibilизации одно ухо животного подвергают воздействию химического раздражителя, тогда как другое ухо обрабатывают не раздражающим контрольным раствором. Вскоре после обработки ушей животные получают различные дозы VLA-4-ингибитора путем подкожной инъекции. Торможение *in vivo* воспаления, связанного с адгезией клеток, определяют путем измерения реакции животного в виде припухлости у обработанного уха по отношению к необработанному уху. Припухлость измеряют с использованием штангенциркуля или другого подходящего для измерения толщины уха инструмента. Таким способом можно идентифицировать те ингибиторы согласно настоящему изобретению, которые лучше всего подходят для торможения воспаления.

Другое испытание *in vivo*, которое может использоваться для тестирования ингибиторов согласно настоящему изобретению, представляет собой испытание на астму овец. Это испытание выполняется, по существу, способом, описанным в работе W.M. Abraham et al., " α -

Integrins Mediate Antigen-induced Late Bronchial Responses and Prolonged Airway Hyperresponsiveness in Sheep", *J. Clin. Invest.*, 93, pp. 776-87 (1994), содержание которой упомянуто здесь для сведения. В этом испытании измеряется вызванная антигеном *Ascaris* ответная реакция дыхательных путей в поздней фазе и повышенная реактивность дыхательных путей у страдающих астмой овец.

Соединения согласно настоящему изобретению могут использоваться в форме фармацевтически приемлемых солей, являющихся производными неорганических или органических кислот и оснований. В число солей кислот включаются, среди прочих, следующие: ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, цитрат, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, тозилат и ундеканат. Соли оснований включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия и калия, соли щелочно-земельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями, такие как соли дициклогексиламина, N-метил-D-глюкамина, трис(гидроксиметил)метиламина, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и так далее. Кроме того, азотсодержащие основные группы могут быть кватернизованы такими агентами, как галогениды низших алкилов, как, например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и иодиды; диалкилсульфаты, как, например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты, галогениды с длинной цепью, как, например, (децил-, лаурил-, миристил- и стеарил)хлориды, бромиды и иодиды, аралкилгалогениды, такие как бензил- и фенетилбромиды, и другие. Таким образом получают растворимые или диспергируемые в воде или в масле продукты.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций, которые могут вводиться перорально, парентерально, при помощи аэрозоля для ингаляции, локально, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или посредством имплантируемого резервуара. Термин "парентерально", как он используется в настоящем описании, включает методики подкожной, внутривенной, внутримышечной, интраартикулярной, внутрисуставной, внутригрудной, подоболочечной, внутрипеченочной, вводимой внутрь очага поражения и внутричерепной инъекции или инфузии.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению включают любые соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые производные совместно с любым фармацевтически приемлемым носителем. Термин "носитель", как он используется в настоящем описании, включает приемлемые адьюванты и среды. Фармацевтически приемлемые носители, которые могут использоваться в фармацевтических композициях согласно настоящему изобретению, включают, не ограничиваясь, однако, приведенным ниже списком, иониты, окись алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, как, например, альбумин сыворотки человека, буферизирующие вещества, как, например, фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидную двуокись кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-сополимеры полиэтиленоксида и полипропиленоксида, полиэтиленгликоль и ланолин.

Согласно настоящему изобретению, фармацевтические композиции могут находиться в форме стерильного препарата для инъекций, например в форме стерильной водной или масляной суспензии для инъекций. Эта суспензия может быть приготовлена согласно известным в технологии методикам с использованием подходящих диспергаторов или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или стерильную суспензию для инъекций в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами и растворителями, которые могут применяться, являются, в числе прочих, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды традиционно применяются стерильные нелетучие масла. Для этой цели может применяться любое успокаивающее нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды.

Пригодными для приготовления препаратов для инъекций являются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, а также фармацевтически приемлемые масла природного происхождения, такие как оливковое масло или касторовое масло, в особенности в виде их полиоксиэтилированных производных. Эти растворы или суспензии в масле могут также содержать разбавитель или диспергатор в виде спирта с длинной цепью, как

например Ph, Helv или другой аналогичный спирт.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут вводиться перорально в любой приемлемой для перорального введения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь приведенным ниже списком, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения носители, которые обычно используются, включают лактозу и кукурузный крахмал. Обычно добавляются также смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсулы пригодные разбавители включают лактозу и сушеный кукурузный крахмал. В том случае, когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент объединяют с эмульгаторами и суспендирующими средствами. Если это желательно, могут также добавляться определенные подсластители, вкусовые добавки или красители.

В альтернативном варианте фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут вводиться в форме суппозиторий для ректального введения. Последние могут быть приготовлены путем смешивания средства с подходящим не раздражающим эксципиентом, который является твердым веществом при комнатной температуре, но жидкостью при ректальной температуре и, следовательно, может расплавляться в прямой кишке с выделением лекарственного средства. Такие вещества включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут также вводиться локально, в особенности в тех случаях, когда целевой объект лечения включает области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижнего отдела кишечника. Подходящие составы для местного применения легко приготовить для любой/любого из этих областей или органов.

Местное применение в случае нижнего отдела кишечника может быть произведено в виде ректального суппозитория (см. выше) или в виде подходящего состава для клизмы. Могут также использоваться локально-трансдермальные пластыри (повязки).

Для целей местного применения фармацевтические композиции могут готовиться в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, не ограничиваясь, однако, приведенным ниже списком, минеральное масло, вазелиновое масло, белый вазелин, пропиленгликоль, полиэтиленоксид, соединения полипропиленоксида,

эмульсифицирующий воск и воду. В альтернативном варианте фармацевтические композиции могут быть приготовлены в форме подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, не ограничиваясь, однако, приведенным ниже списком, минеральное масло, сорбитанмоностеарат, полисорбат 60, воск на основе цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут готовиться в виде микронных суспензий в изотоническом физиологическом растворе с установленным значением pH или предпочтительно в виде растворов в изотоническом физиологическом растворе с установленным значением pH, либо содержащих, либо не содержащих консервант, такой как бензилалконийхлорид. В альтернативном варианте, для целей офтальмологического применения фармацевтические композиции могут готовиться в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут также вводиться посредством аэрозоля для назального применения или посредством ингаляции с использованием ингалятора-распылителя, ингалятора для сухого порошка или ингалятора с измеряемой дозой. Такие композиции готовят согласно методикам, хорошо известным в технологии приготовления фармацевтических составов, и они могут быть приготовлены в виде растворов в солевом (физиологическом) растворе с применением бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для улучшения биологической усваиваемости, фторуглеродов и/или других стандартных солюбилизаторов или диспергаторов.

Количество активного ингредиента, которое может объединяться с веществами-носителями с получением лекарственной формы в дозировке для одноразового применения, может изменяться в зависимости от подвергаемого лечению реципиента и конкретного способа введения. Однако следует понимать, что конкретные дозировка и схема лечения для любого отдельного пациента будут зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, время введения, скорость выделения, сочетание лекарственных препаратов и оценку лечащего врача и степень тяжести конкретного заболевания, требующего лечения. Количество активного ингредиента может также зависеть от терапевтического или профилактического средства, если оно вообще присутствует, совместно с которым вводится ингредиент.

Дозировка и объем дозы соединений согласно настоящему изобретению, эффективные для предотвращения, подавления или торможения адгезии клеток, будут зависеть от ряда факторов, таких как природа ингибитора, размеры пациента, цель лечения, природа патологии, которая требует лечения, конкретная используемая фармацевтическая композиция и оценка лечащего врача. Пригодными являются уровни дозировки в диапазоне от около 0,001 до около 100 мг/кг веса тела в день, предпочтительно от около 0,1 до около 10 мг/кг веса тела в день соединения, являющегося активным ингредиентом.

Согласно другому варианту реализации, композиции, содержащие соединение согласно настоящему изобретению, могут также содержать дополнительный агент, выбранный из группы, состоящей из кортикостероидов, бронхолитических средств, противоастматических средств (стабилизаторы мастоцитов), противовоспалительных средств, противоревматических средств, иммунодепрессантов, антиметаболитов, иммуномодуляторов, антипсориазных средств и противодиабетических средств. Конкретные соединения в рамках каждого из этих классов могут быть выбраны из числа любых соединений, перечисленных под соответствующими групповыми заголовками в издании "Comprehensive Medicinal Chemistry", Pergamon Press, Oxford, England, pp. 970-986 (1990), содержание которой упомянуто здесь для сведения. Также включаются в эту группу такие соединения, как теофиллин, сульфасалазин (ulfasalazine) и аминсалицилаты (противовоспалительные средства); циклоспорин, FK-506 и рапамицин (иммунодепрессанты); циклофосфамид и метотрексат (methotrexate) (антиметаболиты); и интерфероны (иммуномодуляторы).

Согласно другим вариантам реализации изобретением предусматриваются способы предотвращения, торможения или подавления связанного с адгезией клеток воспаления и связанными с адгезией клеток иммунными или аутоиммунными ответными реакциями. Адгезия клеток, связанная с VLA-4, играет центральную роль в ряде воспалительных, иммунных и аутоиммунных заболеваний. Предпочтительно заболевания для лечения способами согласно настоящему изобретению выбираются из числа астмы, артрита, псориаза, отторжения при трансплантации, множественного склероза, диабета и воспалительного заболевания пищеварительного тракта.

Соединения согласно настоящему изобретению могут применяться в этих способах в варианте монотерапии или в сочетании с противовоспалительным средством или иммунодепрессантом. Такие комбинированные терапии включают введение средств в виде лекарственной формы для однократного применения или во многих лекарственных формах, вводимых в од-

но и то же время или в различные моменты времени.

Для того чтобы можно было более полно понять настоящее изобретение, представлены следующие примеры. Эти примеры служат только для иллюстрации и не должны истолковываться как ограничивающие каким-либо образом объем изобретения.

Примеры

Общие методики образования амидной связи в растворах

Методика А: связывание с EDC/НОВТ.

Раствор карбоновой кислоты (1,2 экв.) в ДМФА при 0°C обрабатывали НОВТ (1,8 экв.) и EDC (1,4 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение от 1 до 2 ч, а затем добавляли свободный амин (1,0 экв., нейтрализованный при помощи ТЕА или DIPEA). После перемешивания при комнатной температуре в продолжение более чем 3 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали водой (1X), 5% водным раствором лимонной кислоты (2X), насыщенным NaHCO₃ (2X) и соевым раствором (1X), сушили (Na₂SO₄ или MgSO₄) и упаривали в вакууме.

Методика В: связывание с использованием активированного сложного эфира (N-гидроксисукцинат или хлорид).

Раствор свободного амина (1-1,2 экв., нейтрализованный при помощи ТЕА или DIPEA) в CH₂Cl₂ обрабатывали активированным сложным эфиром или ацилгалогенидом (галогенангидридом карбоновой кислоты) (1 экв.) при 0°C или при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в продолжение более чем 1 ч реакционную смесь промывали 5% водным раствором лимонной кислоты (2X), насыщенным NaHCO₃ (2X) и соевым раствором (1X), сушили (Na₂SO₄ или MgSO₄) и упаривали в вакууме.

Общая методика получения мочевины в растворе

Методика С: получение мочевины с использованием изоцианата и амина.

Раствор амина (1 экв.) и ТЕА (1 экв.) в CH₂Cl₂ обрабатывали изоцианатом (1 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в продолжение более чем 0,5 ч. После упаривания в вакууме продукт либо использовали в том виде, как он есть, либо очищали при помощи хроматографии.

Общие методики снятия защиты в растворе

Методика D: удаление ВОС с помощью TFA.

Раствор трет-BuOC(O)NH-R (где R представляет собой алкил, необязательно замещенный любым числом подходящих функциональных групп) в CH₂Cl₂ при 0°C обрабатывали трифторуксусной кислотой. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение от 1 до 2 ч. После упаривания в вакууме образовавшуюся соль амина

с TFA сохраняли и непосредственно перед использованием нейтрализовали при помощи TEA или DIPEA.

Методика E: удаление ВОС с помощью HCl.

Раствор трет-BuOC(O)NH-R (где R представляет собой алкил, необязательно замещенный любым числом подходящих функциональных групп) в диоксане при 0°C обрабатывали 4н. HCl в диоксане. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение от 1 до 2 ч. После упаривания в вакууме получившуюся соль амина с HCl сохраняли и непосредственно перед использованием нейтрализовали при помощи TEA или DIPEA.

Методика F: гидрирование.

Смесь исходного вещества и 10% Pd/C в метаноле, воде, этилацетате и/или ДМФА энергично перемешивали в атмосфере водорода (от 276 до 345 кПа) в течение более чем 2 ч при комнатной температуре. Получившуюся смесь фильтровали через пробку из целита (Celite) и фильтрат упаривали в вакууме.

Общие методики образования амидной связи на твердофазной подложке

Методика G: связывание с DCC/НОВт.

Смесь полимерной смолы (см. ниже методу получения смолы MCB1), трет-BuOC(O)NH-AA_x-CO₂H (где AA представляет собой аминокислоту или ее функциональный эквивалент) или R-CO₂H (10 экв.), НОВт (10 экв.), DCC (10 экв.), и N-метилморфолина (3 экв.) в NMP встряхивали в течение более чем 0,5 ч при комнатной температуре. Затем смолу промывали NMP (2X) и CH₂Cl₂ (3X).

Методика H: вытеснение из смолы при помощи амина.

Смесь смолы и амина (xs) в ДМФА встряхивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Затем смолу промывали метанолом (3X) и объединенные промывные растворы упаривали в вакууме.

Общие методики снятия защиты на твердофазной подложке

Методика I: удаление ВОС с помощью TFA/CH₂Cl₂.

Смесь смолы и 50% TFA/CH₂Cl₂ встряхивали в течение более чем 0,5 ч при комнатной температуре. Затем смолу промывали CH₂Cl₂ (2X), изопропанолом (1X) и CH₂Cl₂ (3X).

Методика J: HF с поглотителями.

Защищенный продукт обрабатывали HF при температуре от -10 до 0°C в продолжение более чем 1,5 ч в присутствии анизолы или тиоанизолы в качестве поглотителя. HF удаляли потоком N₂ при 0°C.

Пример 1. Синтез общих интермедиатов.

Сукцинимидил(3-изохиолинкарбоксилат) (изо-Qn-OSu).

Раствор 3-изохиолинкарбоновой кислоты (1,2 экв.) в ДМФА при 0°C обрабатывали EDC

(1,4 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение от 1 до 2 ч, а затем добавляли N-гидроксисукцинимид (1,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в продолжение более чем 3 ч реакционную смесь выливали в 60% насыщенный раствор NaHCO₃ и продукт отфильтровывали.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) 9,35 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,09 (м, 1H), 7,96 (м, 1H), 7,82 (м, 2H), 2,94 (с, 4H).

Сукцинимидил(2-хиолинкарбоксилат) (Qn-OSu).

Раствор 2-хиолинкарбоновой кислоты (1,2 экв.) в ДМФА при 0°C обрабатывали EDC (1,4 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение от 1 до 2 ч, а затем добавляли N-гидроксисукцинимид (1,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в продолжение более чем 3 ч реакционную смесь выливали в 60% насыщенный раствор NaHCO₃ и продукт отфильтровывали.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) 8,35 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,19 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,80 (м, 1H), 7,68 (м, 1H), 2,91 (с, 4H).

Метил-4-изоцианатофенилацетат (KCl).

Хорошо перемешиваемый холодный раствор метил-п-аминофенилацетата (9,8 г, 59,4 ммоль) в CH₂Cl₂ (200 мл) и TEA (25 мл, 18 г, 178,2 ммоль) обрабатывали СОСl₂ (96 мл 1,9 М раствора в толуоле) в течение 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 0°C дополнительно в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали и добавляли смесь эфира и петролейного эфира 3:1 (125 мл). Смесь фильтровали и фильтрат упаривали с получением KCl в виде коричневой жидкости. Сырой продукт очищали при помощи перегонки (118-120°C/133 Па) с получением чистого KCl (8,5 г, 75%) в виде бесцветной жидкости.

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) 7,20 (д, J=8,4 Гц), 7,02 (д, J=8,4 Гц), 3,69 (с, 3H), 3,48 (с, 2H).

4-Фенилуреидофенилуксусная кислота.

4-Фенилуреидофенилуксусную кислоту получали с применением методики С с 4-аминофенилуксусной кислотой и фенилизоцианатом.

¹H ЯМР (CD₃SOCD₃, 300 МГц, млн⁻¹) 8,72-8,64 (м, 2H), 7,44 (д, 2H), 7,36 (д, 2H), 7,28 (д, 2H), 7,16 (д, 2H), 6,96 (т, 1H), 3,52 (с, 2H); m/z 272.

4-о-Толилуреидофенилуксусная кислота.

4-о-Толилуреидофенилуксусную кислоту получали с применением методики С с 4-аминофенилуксусной кислотой и о-толилизацианатом.

¹H ЯМР (CD₃SOCD₃, 300 МГц, млн⁻¹) 8,97 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,83 (д, 1H), 7,38 (д, 2H), 7,17-7,09 (м, 4H), 6,92 (т, 1H), 3,48 (с, 2H), 2,23 (с, 3H); m/z 285.

4-(2-Фторфенил)уреидофенилуксусная кислота.

4-(2-Фторфенил)уреидофенилуксусную кислоту получали с применением методики С с 2-фторанилином и KCl.

^1H ЯМР (CD_3SOCD_3 , 300 МГц, млн $^{-1}$) 9,00 (с, 1H), 8,51 (д, 2,4 Гц, 1H), 8,14 (дд, 8,3 Гц, 1,5 Гц, 1H), 7,37 (д, 8,5 Гц, 2H), 7,07-7,25 (м, 4H), 6,99 (м, 1H), 3,48 (с, 2H).

4-(2-Гидроксифенилуридо)фенилуксусная кислота.

4-(2-Гидроксифенилуридо)фенилуксусную кислоту получали с применением методики С с 2-гидроксианилином и KCl.

^1H ЯМР (CD_3SOCD_3 , 300 МГц, млн $^{-1}$) 9,90 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,02 (ушир. д, 1H), 7,37 (д, 2H), 7,13 (д, 2H), 6,70-6,97 (м, 3H), 3,48 (с, 2H).

N-Сукцинимидил-4-(2-(3-метилпиридилуреидо))фенилацетат.

Получен в три стадии следующим образом.

Методика С с 2-амино-3-метилпиридином и KCl с получением метил-4-(2-(3-метилпиридилуреидо))фенилацетата.

Раствор метил-4-(2-(3-метилпиридилуреидо))фенилацетата (1 экв.) в метаноле обрабатывали 1н. NaOH (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем осторожно подкисляли 1н. HCl до pH 7, затем уксусной кислотой до pH 3. Продукт отфильтровывали и промывали метанолом, а затем эфиром с получением 4-(2-(3-метилпиридилуреидо))фенилуксусной кислоты.

^1H ЯМР (CD_3SOCD_3 , 300 МГц, млн $^{-1}$) 11,97 (с, 1H), 8,64 (ушир. с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,62 (д, 8,4 Гц, 2H), 7,33 (д, 8,4 Гц, 2H), 7,09 (м, 1H), 3,62 (с, 2H), 2,38 (с, 3H); m/z 286.

Раствор 4-(2-(3-метилпиридилуреидо))фенилуксусной кислоты (1 экв.), N-гидрокси-сукцинимид (1,2 экв.) и EDC (1,2 экв.) в ДМФА подщелачивали (pH 10) при помощи ТЕА. После перемешивания при комнатной температуре в продолжение более чем 12 ч реакционную смесь выливали в 60% насыщенный раствор NaHCO_3 и продукт отфильтровывали.

^1H ЯМР (CD_3SOCD_3 , 300 МГц, млн $^{-1}$) 12,04 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,72 (м, 3H), 7,42 (м, 2H), 7,10 (м, 1H), 4,18 (с, 2H), 2,98 (с, 4H), 2,38 (с, 3H); m/z 383.

N-Сукцинимидил-4-(2-пиридилуреидо)фенилацетат.

Получен в три стадии следующим образом.

Методика С с 2-аминопиридином и KCl с получением метил-4-(2-пиридилуреидо)фенилацетата.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, млн $^{-1}$) 8,20 (с, 2H), 7,62-7,51 (м, 3H), 7,33 (д, 2H), 7,01 (д, 2H), 6,89-6,85 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,59 (с, 2H).

Раствор метил-4-(2-пиридилуреидо)фенилацетата (5,7 г, 20,0 ммоль) в метаноле (20 мл) обрабатывали 1н. NaOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, затем осторожно подкисляли 1н. HCl до pH 7, затем уксусной кислотой до pH 3. Продукт отфильт-

ровывали и промывали метанолом, а затем эфиром с получением 4-(2-пиридил)уреидофенилуксусной кислоты (4,7 г, 87%) в виде белого порошка.

^1H ЯМР (CD_3SOCD_3 , 300 МГц, млн $^{-1}$) 10,62 (ушир.с, 1H), 9,53 (ушир. с, 1H), 8,39 (д, 1H), 7,82 (т, 1H), 7,63-7,55 (м, 1H), 7,33-7,27 (д, 2H), 7,14-7,08 (м, 1H), 3,62 (с, 3H).

Раствор 4-(2-пиридил)уреидофенилуксусной кислоты (1 экв.), N-гидрокси-сукцинимид (1,2 экв.) и EDC (1,2 экв.) в ДМФА подщелачивали (pH 10) при помощи ТЕА. После перемешивания при комнатной температуре в продолжение более чем 12 ч реакционную смесь выливали в 60% насыщенный раствор NaHCO_3 и продукт отфильтровывали.

^1H ЯМР (CD_3SOCD_3 , 300 МГц, млн $^{-1}$) 10,08 (с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,39 (м, 1H), 7,86 (м, 1H), 7,62 (м, 3H), 7,38 (д, 2H), 7,12 (м, 1H), 4,15 (с, 2H), 2,91 (с, 4H); m/z 369.

3-Метокси-4-фенилуридофенилуксусная кислота.

Получена в шесть стадий из 3-метокси-4-нитробензойной кислоты следующим образом.

Смесь 3-метокси-4-нитробензойной кислоты (2,01 г, 10,2 ммоль) и тионилхлорида (2,3 мл, 31,5 ммоль) перемешивали при 80-90°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток разбавляли эфиром. Органический раствор промывали насыщенным водным NaHCO_3 (2X), H_2O , затем насыщенным водным NaCl, сушили (MgSO_4) и упаривали с получением 3-метокси-4-нитробензоилхлорида (1,92 г, 87%) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, млн $^{-1}$) 7,95-7,70 (м, 3H), 4,06 (с, 3H).

Холодный (0°C) раствор триметилсиллил-CHN $_2$ (2 М в гексане, 1,5 мл, 3,0 ммоль) и триэтиламина (420 мкл, 3,0 ммоль) обрабатывали раствором 3-метокси-4-нитробензоилхлорида (0,52 г, 2,4 ммоль) в ацетонитриле (8,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 24 ч и затем упаривали. Остаток суспендировали при помощи насыщенного водного NaHCO_3 и смесь экстрагировали эфиром (3X). Объединенные эфирные фракции промывали водой, затем насыщенным водным NaCl, сушили (MgSO_4) и упаривали с получением ω -диазо-3-метокси-4-нитроацетофенона (0,53 г, 100%) в виде желтой пены.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, млн $^{-1}$) 7,88 (д, 10 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,27 (д, 10 Гц, 1H), 5,97 (с, 1H), 4,02 (с, 3H).

Кипящий с обратным холодильником раствор ω -диазо-3-метокси-4-нитроацетофенона (7,95 г, 35,9 ммоль) в трет-БуОН (100 мл) обрабатывали отфильтрованным раствором бензоата серебра (2,50 г, 10,9 ммоль) в триэтилаmine (15 мл), добавляя его по каплям в течение 1 ч. После кипячения с обратным холодильником в течение 45 мин добавляли обесцвечивающий

уголь и горячую смесь фильтровали через подушку из целита. Фильтрат упаривали и остаток разбавляли этилацетатом. Органический раствор промывали 5% водным NaHCO_3 (2X), H_2O , 5% водным раствором лимонной кислоты, H_2O , затем насыщенным водным NaCl , сушили (MgSO_4) и упаривали с получением трет-бутил-3-метокси-4-нитрофенилацетата (8,92 г, 93%) в виде коричневого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, млн^{-1}) 7,83 (д, 8,3 Гц, 1H), 7,03 (с, 1H), 6,93 (д, 8,3 Гц, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,58 (с, 2H), 1,45 (с, 9H).

Смесь трет-бутил-3-метокси-4-нитрофенилацетата (0,144 г, 0,539 ммоль) и 10% Pd на угле (0,155 г) в этилацетате (8 мл) и метаноле (2 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (276-414 кПа) в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали с получением трет-бутил-4-амино-3-метоксифенилацетата (0,123 г, 96%) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, млн^{-1}) 6,70 (м, 3H), 4,04 (ушир. с, 2H), 3,84 (с, 3H), 3,42 (с, 2H), 1,43 (с, 9H).

Применение методики С с трет-бутил-4-амино-3-метоксифенилацетатом и фенилизотиоцианатом давало трет-бутил-3-метокси-4-фенилуреидофенилацетат.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, млн^{-1}) 8,00 (д, 11 Гц, 1H), 7,65- 6,94 (м, 7H), 6,80 (д, 9,0 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,45 (с, 2H), 1,44 (с, 9H).

Раствор трет-бутил-3-метокси-4-фенилуреидофенилацетата (0,108 г, 0,303 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5,0 мл) перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь упаривали и остаток испаряли совместно с дихлорметаном (2X), а затем с эфиром с получением 3-метокси-4-фенилуреидофенилуксусной кислоты (0,090 г, 99%) в виде белой пены.

^1H ЯМР (CD_3SOCD_3 , 300 МГц, млн^{-1}) 9,28 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,02 (д, 7,5 Гц, 1H), 7,58-7,15 (м, 5H), 6,91 (ушир.м, 2H), 6,77 (д, 7,5 Гц, 1H), 3,85 (с, 3H), 3,49 (с, 2H).

N-Сукцинимидил-3-метокси-4-фенилуреидофенилацетат.

Раствор 3-метокси-4-фенилуреидофенилуксусной кислоты (1 экв.) в ДМФА при 0°C обрабатывали EDC (1,1 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение от 1 до 2 ч, а затем добавляли N-гидроксисукцинимид (1,1 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в продолжение более чем 3 ч реакционную смесь выливали в 60% насыщенный раствор NaHCO_3 и отфильтровывали N-сукцинимидил-3-метокси-4-фенилуреидофенилацетат.

N-Сукцинимидил-6-(2-метокси-3-о-толилуреидо)пиридилацетат.

Получен в шесть стадий из 2,6-дихлор-3-нитропиридина следующим образом.

Суспензию 2,6-дихлор-3-нитропиридина (92%, 9,9 г, 47 ммоль) и порошка K_2CO_3 (6,5 г, 47 ммоль) в метаноле (100 мл) перемешивали в

течение недели при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали и упаривали. Остаток распределяли между этилацетатом и 60% насыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический раствор промывали 60% насыщенным водным NaHCO_3 (2X), H_2O , затем насыщенным водным NaCl , сушили (MgSO_4) и упаривали с получением 2-хлор-6-метокси-5-нитропиридина и 2-хлор-6-метокси-3-нитропиридина (8,9 г, 100%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, млн^{-1}) 8,31 (д, 8,3 Гц, 1H), 8,28 (д, 8,9 Гц, 1H), 7,10 (д, 8,3 Гц, 1H), 6,82 (д, 8,9 Гц, 1H), 4,15 (с, 3H), 4,06 (с, 3H).

Смесь 2-хлор-6-метокси-5-нитропиридина и 2-хлор-6-метокси-3-нитропиридина (8,9 г, 47 ммоль), (трет-бутил)метилмалоната (10 мл, 60 ммоль) и NaN (95%, 3,1 г, 120 ммоль) в ТГФ (250 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь упаривали и остаток обрабатывали трифторуксусной кислотой (200 мл) в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали и продукт отделяли при помощи флэш-хроматографии силикагель, гексан-этилацетат (95:5) с получением метил-6-(2-метокси-3-нитро)пиридилацетата (3,3 г, 62%) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, млн^{-1}) 8,27 (д, 8,0 Гц, 1H), 7,04 (д, 8,0 Гц, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,85 (с, 2H), 3,75 (с, 3H).

Смесь метил-6-(2-метокси-3-нитро)пиридилацетата (0,047 г, 0,21 ммоль) и 10% Pd на угле (0,063 г) в этилацетате (2 мл) и этаноле (1 мл) перемешивали в атмосфере H_2 (276-345 кПа) в течение 6 ч. Смесь фильтровали через целит и фильтрат упаривали с получением метил-6-(2-метокси-3-амино)пиридилацетата (0,041 г, 100%) в виде светло-желтого масла.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, млн^{-1}) 6,82 (д, 7,6 Гц, 1H), 6,65 (д, 7,6 Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 3,65 (с, 2H).

Применение методики С с использованием метил-6-(2-метокси-3-амино)пиридилацетата и о-толилизотиоцианата давало метил-6-(2-метокси-3-о-толилуреидо)пиридилацетат.

^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц, млн^{-1}) 8,33 (д, 7,9 Гц, 1H), 7,51 (д, 7,8 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 7,71 (м, 2H), 7,08 (м, 2H), 6,77 (д, 7,9 Гц, 1H), 3,81 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,67 (с, 2H), 2,20 (с, 3H).

Раствор метил-6-(2-метокси-3-о-толилуреидо)пиридилацетата (0,023 г, 0,070 ммоль) в метаноле (1,0 мл) обрабатывали 2M LiOH (90 мкл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч, разбавляли H_2O (5 мл) и промывали эфиром (2X). Затем водный раствор подкисляли 5% лимонной кислотой. Продукт фильтровали и промывали H_2O , а затем эфиром с получением 6-(2-метокси-3-о-толилуреидо)пиридилуксусной кислоты (0,014 г, 64%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CD₃OD, 300 МГц, млн⁻¹) 8,50-8,25 (м, 3H), 7,60 (ушир.д, 1H), 7,28-7,00 (м, 3H), 4,01 (с, 3H), 3,69 (с, 2H), 2,30 (с, 3H); MS, m/z 316.

Раствор 6-(2-метокси-3-о-толилуреидо) пиридилуксусной кислоты (1,61 г, 5,10 ммоль) в ДМФА при 0°C обрабатывали EDC (1,00 г, 5,2 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение от 1 до 2 ч, а затем добавляли N-гидрокси-сукцинимид (0,60 г, 5,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в продолжение более чем 3 ч реакционную смесь выливали в 60% насыщенный раствор NaHCO₃ и отфильтровывали N-сукцинимидил-6-(2-метокси-3-о-толилуреидо)пиридилацетат.

H-LD(OBn)V-NHCH₃.

H-LD(OBn)V-NHCH₃ получали путем последовательного применения методики В с использованием Boc-Val-OSu и метиламина, методики D, методики В с использованием Boc-Asp(OBn)-OSu, методики D, методики В с использованием Boc-Leu-OSu и затем методики D.

H-LD(OBn)V-OCH₃.

H-LD(OBn)V-OCH₃ получали путем последовательного применения методики В с использованием Boc-Asp(OBn)-OSu и H-Val-OMe, методики D, методики В с использованием Boc-Leu-OSu и затем методики D.

H-LD(OBn)V-OBn.

H-LD(OBn)V-OBn получали путем последовательного применения методики В с использованием Boc-Asp(OBn)-OSu и H-Val-OBn, методики D, методики В с использованием Boc-Leu-OSu и затем методики D.

H-LD(OBn)VP-OBn.

H-LD(OBn)VP-OBn получали путем последовательного применения методики В с использованием Boc-Val-OSu и H-Pro-OBn, методики D, методики В с использованием Boc-Asp(OBn)-OSu, методики D, методики В с использованием Boc-Leu-OSu и затем методики D.

H-LD(OBn)VP-OMe.

H-LD(OBn)VP-OMe получали путем последовательного применения методики А с использованием Boc-Val-OH и H-Pro-OMe, методики D, методики В с использованием Boc-Asp(OBn)-OSu, методики D, методики В с использованием Boc-Leu-OSu и затем методики D.

H-LDVP-OH.

H-LDVP-OH получали путем последовательного применения методики В с использованием Boc-Val-OSu и H-Pro-OBn, методики D, методики В с использованием Boc-Asp(OBn)-OSu, методики D, методики В с использованием Boc-Leu-OSu, методики F и затем методики D.

H-MD(OBn)VP-OBn.

H-MD(OBn)VP-OBn получали путем последовательного применения методики В с использованием Boc-Val-OSu и H-Pro-OBn, методики D, методики В с использованием Boc-

Asp(OBn)-OSu, методики D, методики В с использованием Boc-Met-OSu и затем методики D.

H-LD(OBn)VP-NH₂.

H-LD(OBn)VP-NH₂ получали путем последовательного применения методики В с использованием Boc-Val-OSu и H-Pro-NH₂, методики D, методики В с использованием Boc-Asp(OBn)-OSu, методики D, методики В с использованием Boc-Leu-OSu и затем методики D.

Полимерная смола (MBC1).

Модифицированную полимерную смолу MBC1 (0,437 ммоль/г) синтезировали согласно описанной в литературе методике (см. Richter, L.S., et al., *Tetrahedron Lett.* 35, p. 5547 (1994)). MBC1 обрабатывали 50% TFA/CH₂Cl₂ и триэтилсиланом в течение 2 ч при комнатной температуре, затем перед использованием промывали CH₂Cl₂ (2X), изопропанолом (1X) и CH₂Cl₂ (3X).

MBC2.

MBC2 получали путем последовательного применения методики G с использованием Boc-Asp(OBn)-OH, методики I, методики G с использованием Boc-Leu-OH, методики I и затем методики G с использованием 4-фенилуридофенилуксусной кислоты.

MBC3.

MBC3 получали путем последовательного применения методики G с использованием Boc-Val-OH, методики I, методики G с использованием Boc-Asp(OBn)-OH, методики I, методики G с использованием Boc-Leu-OH, методики I и затем методики G с использованием 4-фенилуридофенилуксусной кислоты.

MBC4.

MBC4 получали путем последовательного применения методики G с использованием Boc-Pro-OH, методики I, методики G с использованием Boc-Val-OH, методики I, методики G с использованием Boc-Asp(OBn)-OH, методики I, методики G с использованием Boc-Leu-OH, методики I и затем методики G с использованием 4-фенилуридофенилуксусной кислоты.

Пример 2. Соединение 77.

Соединение 77 получали путем применения методики А с использованием пиколиновой кислоты и H-LD(OBn)V-OBn и затем методики F. Очистка при помощи жидкостной хроматографии высокого разрешения (HPLC) давала указанное в заголовке соединение: m/z 451.

Пример 3. Соединение 64.

Соединение 64 получали путем применения методики А с использованием гидрокоричной кислоты и H-LD(OBn)V-OBn и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 478.

Пример 4. Соединение 155.

Соединение 155 получали путем применения методики В с использованием хлор-4-фенилбутирата и H-LD(OBn)V-OBn и затем ме-

тодики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 492.

Пример 5. Соединение 157.

Соединение 157 получали путем применения методики В с использованием BOC-Asp(OBn)-OSu и изобутиламина, методики D, методики В с использованием BOC-Leu-OSu, методики D, методики В с использованием изо-Qn-OSu и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 457.

Пример 6. Соединение 164.

Соединение 164 получали путем применения методики В с использованием Qn-OSu и H-LD(OBn)V-NHCH₃ и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 514.

Пример 7. Соединение 174.

Соединение 174 получали путем применения методики В с использованием BOC-Asp(OBn)-OSu и валинола, методики D, методики В с использованием BOC-Leu-OSu, методики D, методики В с использованием Qn-OSu и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 487.

Пример 8. Соединение 177.

Соединение 177 получали путем применения методики В с использованием BOC-Asp(OBn)-OSu и H-Thr-OCH₃, методики D, методики В с использованием BOC-Leu-OSu, методики D, методики В с использованием 4-метоксibenзолсульфонилхлорида и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 532.

Пример 9. Соединение 180.

Соединение 180 получали путем применения методики В с использованием BOC-Val-OSu и метиламина, методики D, методики В с использованием BOC-Asp(OBn)-OSu, методики D, методики В с использованием BOC-N-MeLeu-OSu, методики D, методики В с использованием фенилацетилхлорида и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 491.

Пример 10. Соединение 189.

Соединение 189 получали путем применения методики В с использованием BOC-Val-OSu и метиламина, методики D, методики В с использованием BOC-Asp(OBn)-OSu, методики D, методики В с использованием BOC-Leu-OSu, методики D, методики В с использованием фенилсульфонилхлорида и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 499.

Пример 11. Соединение 345.

Соединение 345 получали путем применения методики А с использованием 4-отилуридофенилуксусной кислоты и H-LD(OBn)V-OBn и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 606.

Пример 12. Соединение 206.

Соединение 206 получали путем применения методики А с использованием 4-отилуридофенилуксусной кислоты и H-LD(OBn)VP-OBn и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 709.

Пример 13. Соединение 144.

Соединение 144 получали путем применения методики А с использованием 4-(2-гидроксифенилуридо)фенилуксусной кислоты и H-LD(OBn)VP-OBn и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 711, 24,6 мин (градиент 8).

Пример 14. Соединение 145.

Соединение 145 получали путем применения методики А с использованием 4-фенилуридофенилуксусной кислоты и H-LD(OBn)VP-OBn и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 695, 26,8 мин (градиент 8).

Пример 15. Соединение 146.

Соединение 146 получали путем применения методики А с использованием 4-(2-гидроксифенилуридо)фенилуксусной кислоты и H-MD(OBn)VP-OBn и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 729, 22,4 мин (градиент 8).

Пример 16. Соединение 1.

Соединение 1 получали путем применения методики А с использованием 3-метокси-4-фенилуридофенилуксусной кислоты и H-LD(OBn)VP-OBn и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 725, 28,5 мин (градиент 8).

Пример 17. Соединение 2.

Соединение 2 получали путем применения методики А с использованием 3-метокси-4-фенилуридофенилуксусной кислоты и H-MD(OBn)VP-OBn и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 743, 27,0 мин (градиент 8).

Пример 18. Соединение 315.

Соединение 315 получали путем применения методики А с использованием 4-отилуридофенилуксусной кислоты и H-MD(OBn)VP-OBn и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 727.

Пример 19. Соединение 346.

Соединение 346 получали путем применения методики В с использованием N-гидроксисукцинимидил-4-(2-(3-метилпиридилуридо))фенилацетата и H-LDVP-OH. Очистка при помощи HPLC давала соединение 346: m/z 710.

Пример 20. Соединение 316.

Соединение 316 получали путем применения методики В с использованием N-гидроксисукцинимидил-4-(2-пиридилуридо)

фенилацетата и H-LDVP-OH. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 696.

Пример 21. Соединение 4.

Соединение 4 получали путем применения методики В с использованием N-гидроксисукцинимидил-6-(2-метокси-3-о-толилуреидо)пиридилацетата и H-LDVP-OH. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 740, 30,7 мин (градиент 8).

Пример 22. Соединение 147.

Соединение 147 получали путем применения методики В с использованием N-гидроксисукцинимидил-3-метокси-4-фенилуреидофенилацетата и H-LD(OBn)VP-NH₂ и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 724, 26,7 мин (градиент 8).

Пример 23. Соединение 148.

Соединение 148 получали путем применения методики А с использованием 4-о-толилуреидофенилуксусной кислоты и H-LD(OBn)VP-NH₂ и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 708, 26,0 мин (градиент 8).

Пример 24. Соединение 317.

Соединение 317 получали путем применения методики В с использованием N-гидроксисукцинимидил-6-(2-метокси-3-о-толилуреидо)пиридилацетата и H-LD(OBn)VP-NH₂, и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение; m/z 739, 28,0 мин (градиент 8).

Пример 25. Соединение 336.

Соединение 336 получали путем применения методики А с использованием 4-(2-фторфенил)уреидофенилуксусной кислоты и H-LD(OBn)VP-OBn и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 713.

Пример 26. Соединение 32.

Соединение 32 получали путем применения методики В с использованием изо-Qn-OSu и H-LD(OBn)VP-OBn, и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 598, 24,7 мин (градиент 8).

Пример 27. Соединение 34.

Соединение 34 получали путем применения методики В с использованием фенилацетилхлорида и H-LD(OBn)VP-OBn, и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 561, 23,7 мин (градиент 8).

Пример 28. Соединение 39.

Соединение 39 получали путем применения методики А с использованием 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты и H-LD(OBn)VP-OMe, и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение 39: m/z 591, 21,5 мин (градиент 8).

Пример 29. Соединение 42.

Соединение 42 получали путем последовательного применения методики А с использованием Boc-Val-OH и H-гомоPro-OBn, методики D, методики В с использованием Boc-Asp(OBn)-OSu, методики D, методики В с использованием Boc-Leu-OSu, методики D, методики В с использованием фенилацетилхлорида, и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение; m/z 575, 26,4 мин (градиент 8).

Пример 30. Соединение 52.

Соединение 52 получали путем последовательного применения методики А с использованием Boc-HopVal-OH и метиламина, методики D, методики В с использованием Boc-Asp(OBn)-OSu, методики D, методики В с использованием Boc-Leu-OSu, методики D, методики В с использованием Qn-OSu, и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 518, 30,2 мин (градиент 8).

Пример 31. Соединение 46.

Соединение 46 получали путем последовательного применения методики А с использованием Boc-Val-OH и метиламина, методики D, методики В с использованием Boc-Asp(OBn)-OSu, методики D, методики А с использованием Boc-N-MeLeu-OH, методики D, методики А с использованием 3-(4-гидроксифенил)пропионовой кислоты и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 521, 18,7 мин (градиент 8).

Пример 32. Соединение 61.

Соединение 61 получали путем последовательного применения методики В с использованием Boc-Thr-OSu и морфолина, методики D, методики В с использованием Boc-Asp(OBn)-OSu, методики D, методики В с использованием Boc-Leu-OSu, методики D, методики В с использованием Qn-OSu, и затем методики F. Очистка при помощи HPLC давала указанное в заголовке соединение: m/z 572, 24,0 мин (градиент 8).

Пример 33. Соединение 213.

Соединение 213 получали путем применения методики Н с использованием MBC2 и бензиламина, и затем методики J: m/z 588.

Пример 34. Соединение 214.

Соединение 214 получали путем применения методики Н с использованием MBC2 и морфолина, и затем методики J: m/z 568.

Пример 35. Соединение 215.

Соединение 215 получали путем применения методики Н с использованием MBC2 и изопропиламина, и затем методики J: m/z 540.

Пример 36. Соединение 216.

Соединение 216 получали путем применения методики Н с использованием MBC2 и циклогексиламина, и затем методики J: m/z 580.

Пример 37. Соединение 217.

Соединение 217 получали путем применения методики Н с использованием МВС2 и изобутиламина, и затем методики J: m/z 554.

Пример 38. Соединение 218.

Соединение 218 получали путем применения методики Н с использованием МВС2 и пиперидина, и затем методики J: m/z 566.

Пример 39. Соединение 318.

Соединение 318 получали путем применения методики Н с использованием МВС3 и морфолина, и затем методики J: m/z 667.

Пример 40. Соединение 319.

Соединение 319 получали путем применения методики Н с использованием МВС3 и изопропиламина и затем методики J: m/z 640.

Пример 41. Соединение 320.

Соединение 320 получали путем применения методики Н с использованием МВС3 и циклогексиламина и затем методики J: m/z 679.

Пример 42. Соединение 321.

Соединение 321 получали путем применения методики Н с использованием МВС3 и бензиламина и затем методики J: m/z 687.

Пример 43. Соединение 322.

Соединение 322 получали путем применения методики Н с использованием МВС3 и пиперидина и затем методики J: m/z 665.

Пример 44. Соединение 323.

Соединение 323 получали путем применения методики Н с использованием МВС3 и изобутиламина, и затем методики J: m/z 653.

Пример 45. Соединение 324.

Соединение 324 получали путем применения методики Н с использованием МВС4 и циклогексиламина и затем методики J: m/z 777.

Пример 46. Соединение 325.

Соединение 325 получали путем применения методики Н с использованием МВС4 и пиперидина и затем методики J: m/z 763.

Пример 47. Соединение 326.

Соединение 326 получали путем применения методики Н с использованием МВС4 и бензиламина и затем методики J: m/z 785.

Пример 48. Соединение 327.

Соединение 327 получали путем применения методики Н с использованием МВС4 и изопропиламина и затем методики J: m/z 736.

Пример 49. Соединение 328.

Соединение 328 получали путем применения методики Н с использованием МВС4 и изобутиламина и затем методики J: m/z 750.

Пример 50. Соединение 363.

А. Смесь о-толилуреидофенилуксусной кислоты (3,53 г, 12,4 ммоль), Н-Leu-О-третБу-НСI (2,78 г, 12,4 ммоль), ТВТУ (3,98 г, 12,4 ммоль) и изoPr₂NEt (4,32 мл, 24,8 ммоль) в ДМФА (25 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт осаждали путем добавления H₂O (10 мл). Твердые фазы собирали при помощи фильтрования на средней фритте, промывания смесью ДМФА/H₂O 2:1 (25 мл), H₂O (25 мл) и Et₂O (2×25 мл), и сушили на

фильтре (4,18 г, 74%). Весь этот продукт суспендировали в CH₂Cl₂ (16 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (16 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали до консистенции сиропа, который выпаривали с CH₂Cl₂ (2×20 мл). Остаток растирали с Et₂O (100 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердые фазы собирали посредством фильтрования на средней фритте, промывания Et₂O (50 мл) и сушили на фильтре (3,40 г, 93%): MS (FAB) (данные масс-спектрометрии с бомбардировкой быстрыми атомами) 398.

В. Смесь DCC (0,206 г, 1,0 моль) и НОВТ (0,135 г, 1,0 ммоль) в EtOAc (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин до тех пор, пока она не становилась гомогенной. Добавляли Fmoc-Asp-O-третБу (0,411 г, 1,0 ммоль), пиперониламин (0,12 мл, 1,0 ммоль) и N-метилморфолин (0,22 мл, 2,0 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь фильтровали, чтобы удалить твердые фазы, и осадок промывали свежим EtOAc (10 мл). Фильтрат промывали H₂O (2x), 5% лимонной кислотой (1x), 5% NaHCO₃ (1x) и солевым раствором (1x) и сушили (MgSO₄). Колончатая флэш-хроматография на SiO₂ с элюированием смесью от 100% CHCl₃ до 2% MeOH/CHCl₃ дала 0,54 г (100%) чистого продукта в виде твердого вещества: Т.пл.=128-130°C; тонкослойная хроматография (2% MeOH/CHCl₃) R_f=0,10; MS (FAB) 545;

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) 7,75-7,72 (м, 2H), 7,59-7,56 (м, 2H), 7,40-7,34 (м, 2H), 7,30-7,25 (м, 2H), 6,71-6,66 (м, 3H), 6,13-6,10 (м, 2H), 5,84 (с, 2H), 4,46 (м, 1H), 4,38-4,16 (м, 5H), 2,86 (дд, 1H, J=4,7, 15,6 Гц), 2,72 (дд, 1H, J=4,16, 15,6 Гц), 1,45 (с, 9H).

С. Продукт из примера 50В (0,25 г, 0,46 ммоль), пиперидин (0,45 мл, 4,6 ммоль) и CH₂Cl₂ (0,45 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин. Реакционную смесь выпаривали до твердого остатка. Колончатая флэш-хроматография на SiO₂ с применением градиента MeOH/EtOAc дала продукт (0,138 г, 93%) в виде бесцветного масла: MS (FAB) 323; тонкослойная хроматография (10% MeOH/EtOAc) R_f=0,15;

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) 7,63 (ушир.с, 1H), 6,75-6,68 (м, 3H), 5,90 (с, 2H), 4,34 (дд, 1H, J=5,7, 14,7 Гц), 4,28 (дд, 1H, J=5,7, 14,7 Гц), 3,65 (дд, 1H, J=3,4, 9,3 Гц), 2,62 (дд, 1H, J=3,4, 15,7 Гц), 2,38 (дд, 1H, J=9,3, 15,7 Гц), 1,74 (с, 2H), 1,42 (с, 9H).

Д. Продукт из примера 50С (2,55 г, 7,91 ммоль) и соль Эшенмозера (Eschenmoser's salt) (1,61 г, 8,70 ммоль) кипятили с обратным холодильником в MeCN (80 мл) в инертной атмосфере в течение 42 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали досуха. Остаток разбавляли 5% NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3x). Объединенный органи-

ческие экстракты промывали 5% NaHCO₃ (1x), H₂O (1x) и соевым раствором (1x) и сушили (MgSO₄). Сырой продукт растворяли в Et₂O (250 мл) и пропускали через короткую подушку из SiO₂, элюируя при помощи Et₂O, а затем EtOAc. Полученный таким образом слегка загрязненный продукт далее очищали путем растирания с охлаждаемым льдом Et₂O (30 мл) и собирали при помощи фильтрования с получением твердого вещества белого цвета (0,904 г, 34%): Т.пл.=121-123°C; тонкослойная хроматография (10% MeOH/CHCl₃) R_f=0,59;

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) 6,75-6,66 (м, 3H), 5,92 (с, 2H), 4,66 (А из АВ, 1H, J=14,7), 4,23 (В из АВ, 1H, J=14,7 Гц), 4,15 (АВq, 2H, J=11,9 Гц), 3,68 (дд, дд, 1H, J=5,2, 10,9 Гц), 2,72 (дд, 1H, J=5,2, 17,3 Гц), 2,41 (дд, 1H, J=10,9, 17,3 Гц), 1,45 (с, 9H);

С, Н, N для C₁₇H₂₂N₂O₅, теория - С: 61,07, Н: 6,63, N: 8,38, найдено - С: 60,80, Н: 6,59, N: 8,22.

Е. Продукт из примера 50D (0,50 г, 1,5 ммоль), продукт из примера 50А (0,596 г, 1,5 ммоль) и EDC (0,314 г, 1,64 ммоль) перемешивали в NMP (3 мл) при комнатной температуре в продолжение 48 ч. Реакционную смесь выливали в EtOAc (60 мл), промывали H₂O (8×6 мл), соевым раствором (1x) и сушили (MgSO₄). Колоночная флэш-хроматография на SiO₂ с элюированием от 100% CHCl₃ до 30% EtOAc/CHCl₃ давала продукт (0,94 г, 88%) в виде бледно-желтого масла: MS (FAB) 714; тонкослойная хроматография (10% MeOH/CHCl₃) R_f=0,40;

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) согласуется со структурой и является показателем присутствия диастереомеров.

Ф. Продукт из примера 50Е (0,94 г, 1,32 ммоль) перемешивали в TFA (10 мл) при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь упаривали досуха и остаток выпаривали с CH₂Cl₂ (3×10 мл). Сырой продукт растирали с EtO₂ при комнатной температуре, собирали при помощи фильтрования и сушили на фильтре (0,733 г, 84%): MS (FAB) 658 (M+H), 680 (M+Na); тонкослойная хроматография (5% HOAc/EtOAc) R_f=0,15; ¹H ЯМР (d⁶-DMSO, 300 МГц, млн⁻¹) согласуется со структурой и является показателем присутствия диастереомеров.

Пример 51. Соединение 364.

А. Таким же образом, как описано в примере 50В, проводили реакцию Fmoc-Asp-O-третBu (8,23 г, 20,0 ммоль) с H-Gly-OBn-HCl (4,03 г, 20,0 ммоль). Колоночная флэш-хроматография на SiO₂ с использованием градиента EtOAc/гексан давала продукт (9,8 г, 88%) в виде твердого восковидного вещества: MS (FAB) 559; тонкослойная хроматография (10% MeOH/CHCl₃) R_f=0,71;

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) 7,73 (д, 2H, J=7,5 Гц), 7,59 (д, 2H, J=7,4 Гц), 7,40-7,26 (м, 9H), 6,44 (ушир. с, 1H), 6,09 (д, 1H, J=8,3 Гц),

5,13 (с, 2H), 4,52-4,49 (м, 1H), 4,41-4,29 (м, 2H), 4,21 (т, 1H, J=7,1 Гц), 4,04 (д, 2H, J=5,2 Гц), 2,95 (дд, 1H, J=4,6, 15,7 Гц), 2,79 (дд, 1H, J=4,3, 15,7 Гц), 1,46 (с, 9H).

В. Снятие защиты с продукта, полученного в примере 51А (9,8 г, 17,54 ммоль), проводили таким же образом, как описано в примере 50С. Фильтрация через подушку из SiO₂ с применением 100% EtOAc, а затем 5% MeOH/CHCl₃ давала продукт (4,24 г, 72%) в виде масла: MS (FAB) 337; тонкослойная хроматография (3% MeOH/EtOAc) R_f=0,15;

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) 8,00 (т, 1H, J=5, 4 Гц), 7,30-7,21 (м, 5H), 5,07 (с, 2H), 3,98 (АВ из АВХ, 2H, J=5,4, 18,1 Гц), 3,60 (дд, 1H, J=3,4, 9,2 Гц), 2,60 (дд, 1H, J=3,4, 5,4 Гц), 2,38 (дд, 1H, J=9,2, 15,4 Гц), 1,79 (ушир. с, 2H), 1,36 (с, 9H).

С. Продукт из примера 51В (4,24 г, 12,60 ммоль) подвергали циклизации таким же образом, как описано в примере 50D. Колоночная флэш-хроматография с применением градиента EtOAc/CHCl₃ давала продукт в виде сиропа (1,4 г, 32%): MS (FAB) 349; тонкослойная хроматография (1:1 EtOAc/CHCl₃) R_f=0,53;

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) 7,35-7,25 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,21 (А из АВ, 1H, J=17,5 Гц), 3,95 (В из АВ, 1H, J=17,5 Гц), 3,71 (дд, 1H, J=5,1, 11,2 Гц), 2,68 (дд, 1H, J=5,1, 17,2 Гц), 2,36 (дд, 1H, J=11,2, 17,2 Гц), 1,43 (с, 9H).

Д. Продукт из примера 51С (1,40 г, 4,02 ммоль) соединяли с продуктом из примера 50А, применяя методику из примера 50Е. Колоночная флэш-хроматография с применением градиента CHCl₃/EtOAc давала продукт в виде неустойчивой бледно-желтой пены (2,21 г, 76%): MS (FAB) 728; тонкослойная хроматография (1:1 CHCl₃/EtOAc) R_f=0,28;

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) согласуется со структурой и является показателем присутствия диастереомеров.

Е. С продукта, полученного в примере 51D, снимали защиту и очищали его таким же образом, как описано в примере 50F. Продукт получали в виде почти белого (с легким оттенком) твердого вещества (0,127 г, 90%): MS (FAB) 672 (M+H), 695 (M+Na); тонкослойная хроматография (9:1:0,1 CHCl₃/MeOH/AcOH) R_f=0,54;

¹H ЯМР (d⁶-DMSO, 300 МГц, млн⁻¹) согласуется со структурой и является показателем присутствия диастереомеров.

Пример 52. Соединение 365.

А. Продукт из примера 51Е (0,100 г, 0,15 ммоль), 4-метоксибензиламин (20 мкл, 0,15 ммоль) и TBTU (0,0482 г, 0,15 ммоль) в NMP (0,3 мл) обрабатывали isoPr₂NEt (78 мкл, 0,45 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл), промывали H₂O (5×2 мл), 5% лимонной кислотой (2×2 мл), 5%

NaHCO₃ (2×2 мл) и соевым раствором (1×2 мл) и сушили (MgSO₄). Фильтрация через короткую подушку из SiO₂ с элюированием смесью 2% MeOH/CHCl₃, а затем смесью 4% MeOH/CHCl₃ давала продукт в виде пены (0,087 г, 73%); MS (FAB) 792; тонкослойная хроматография (9:1 CHCl₃/MeOH) R_f=0,41;

¹H ЯМР (CDCl₃, 300 МГц, млн⁻¹) согласуется со структурой и является показателем присутствия диастереомеров.

В. Суспензию продукта из примера 52А (0,087 г, 0,11 ммоль) и 10% Pd/C типа Degussa E101 NE/W (0,017 г) в MeOH (10 мл) гидрировали под давлением H₂ в 172 кПа в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывали MeOH. Фильтрат выпаривали досуха. Остаток растирали с Et₂O и получившиеся твердые фазы бежевого цвета собирали посредством фильтрования (36,1 мг, 47%): MS (FAB) 701 (M+H), 723 (M+Na);

¹H ЯМР (d⁶-DMSO, 300 МГц, млн⁻¹) согласуется со структурой и является показателем присутствия диастереомеров.

Пример 53. Торможение VLA-4-зависимой адгезии с BSA-CS1.

Это испытание использовали для оценки действенности соединений согласно настоящему изобретению, обладающих ингибирующими свойствами, направленными на VLA-4.

1. Конъюгация CS1 с BSA.

Растворяют BSA-SMCC (альбумин бычьей сыворотки - смешанная культура клеток сыворотки) (Pierce Chemical, Rockford, IL; Catalog # 77115) в H₂O в концентрации 10 мг/мл. [SEQ ID NO:4]: Cys-Tyr-Asp-Glu-Leu-Pro-Gln-Leu-Val-Thr-Leu-Pro-His-Pro-Asn-Leu-His-Gly-Pro-Glu-Phe-Leu-Asp-Val-Pro-Ser-Thr ("пептид Cys-Tyr-CS1"), который синтезировали при помощи стандартных методов химического синтеза на твердой фазе и очищали при помощи HPLC, растворяли в 10 mM HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота) с pH 5, 50 mM NaCl и 0,1 mM EDTA (этилендиаминтетрауксусная кислота) также в концентрации 10 мг/мл. Затем смешивали 500 мкл BSA-SMCC, 250 мкл пептида Cys-Tyr-CS1 и 75 мкл 1mM HEPES с pH 7,5, и давали реакции конъюгации протекать в течение 30 мин. Мы останавливали реакцию путем добавления 1 мкл бетамеркаптоэтанола. Образцы анализировали на перекрестное сшивание при помощи SDS-PAGE (электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия). В этой реакции образовывался конъюгат множества молекул пептида Cys-Tyr-CS1 с каждой молекулой BSA.

2. Подготовка планшетов для испытания на адгезию. Покрывали лунки полистиролового 96-луночного плоскодонного планшета Linbro titertek (Flow Laboratories, Maclean, VA; catalog #76-231-05) 100 мкл вышеуказанного раствора BSA-CS1, разбавленного до концентрации 1 мкл/мг в 0,05 M NaHCO₃ (15 mM NaHCO₃, 35

mM Na₂CO₃) с pH 9,2. Некоторые лунки не покрывали CS1, для того чтобы оценить неспецифичное связывание клеток (NSB). Затем планшет инкубировали в продолжение ночи при 4°C.

Вслед за этим инкубированием содержимое лунок удаляли путем переворачивания планшета и промокания его промокательной бумагой. Затем все лунки блокировали при помощи 100 мкл 1% BSA в физиологическом растворе с фосфатным буфером (PBS), 0,02% NaN₃, в течение, как минимум, 1 ч при комнатной температуре.

3. Приготовление клеток Рамоса, меченых флуоресцентной меткой.

Клетки Рамоса выращивали, сохраняли и метили в культуральной среде RPMI 1640, содержащей 1% BSA. Непосредственно перед началом проведения испытаний мы добавляли к культуре клеток Рамоса (4×10⁶ клеток/мл) ацетоксиметилловый эфир 2',7'-бис-(2-карбокситил)-5 (и -6)-карбокситфлуоресцеина ("BCECF-AM"; Molecular Probes Inc., Eugene, Oregon; catalog #B-1150) до конечной концентрации в 2 мкМ. Мы инкубировали клетки в течение 20 мин при 37°C.

После нанесения метки клетки дважды промывали в испытательном буфере (24 mM TRIS, 137 mM NaCl, 2,7 mM KCl, pH 7,4, содержащем 0,1% BSA и 2 mM глюкозы), чтобы удалить любые катионы, происходящие из культуральной среды. Затем клетки повторно суспендировали в испытательном буфере до концентрации (4×10⁶ клеток/мл) и добавляли 2 mM MnCl₂, чтобы регулировать VLA-4 на поверхности клеток.

4. Проведение испытания.

Непосредственно перед началом испытания удаляли блокирующий раствор BSA из 96-луночных планшетов и промывали лунки 100 мкл испытательного буфера. Затем добавляли к каждой лунке 25 мкл испытуемого соединения, тормозящего адгезию клеток, с 2х конечной концентрацией и 25 мкл помеченных клеток Рамоса. Конечные концентрации выбирали в диапазоне ожидаемых значений IC₅₀, обычно в интервале 0,01 нМ - 10 мкМ. Соединение в каждой концентрации тестировали в трех повторяющихся опытах. Соединению и клеткам давали возможность инкубироваться в течение 30 мин при комнатной температуре.

Затем выливали содержимое планшета и четырежды промывали лунки испытательным буфером. Используя оптический микроскоп, мы исследовали лунки для неспецифичного связывания клеток. Если в таких лунках имелись связанные клетки в количестве более чем несколько штук, промывали планшет еще раз, чтобы удалить избыток неспецифично связанных клеток.

Связывание клеток Рамоса с покрытыми CS1-пептидом лунками измеряли путем добав-

ления в каждую лунку 100 мкл испытательного буфера и количественного определения флуоресценции в установке для чтения планшетов Millipore Cytofluor 2300 System при возбуждении при 485 нм и испускании при 530 нм. Связывание выражали через IC₅₀ - концентрацию ингибитора, при которой имеет место контрольное связывание на 50%. Процент связывания рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ связывания} = [(F_{TB} - F_{NS}) - (F_I - F_{NS})] / [(F_{TB} - F_{NS})] \times 100$$
где F_{TB} представляет собой общее количество флуоресценции, связанной с CS1-содержащими лунками без добавления ингибитора;

F_{NS} представляет собой количество флуоресценции, связанной в не содержащих CS1 лунках; и

F_I представляет собой количество флуоресценции, связанной в лунках, содержащих ингибитор согласно настоящему изобретению.

Другие соединения согласно настоящему изобретению испытывали аналогичным образом. Диапазон IC₅₀ для каждого из этих соединений указан в таблице ниже.

Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀
1	A	30	C	59	B	88	C
2	A	31	C	60	C	89	C
3	A	32	C	61	B	90	C
4	A	33	C	62	C	91	C
5	C	34	B	63	C	92	C
6	C	35	B	64	C	93	C
7	C	36	C	65	C	94	C
8	C	37	C	66	C	95	C
9	C	38	C	67	C	96	C
10	C	39	C	68	C	97	C
11	C	40	C	69	C	98	C
12	C	41	B	70	C	99	C
13	B	42	B	71	C	100	C
14	C	43	B	72	C	101	C
15	C	44	B	73	C	102	C
16	C	45	C	74	C	103	C
17	C	46	C	75	C	104	C
18	B	47	C	76	C	105	C
19	C	48	C	77	C	106	C
20	C	49	C	78	C	107	C
21	C	50	C	79	C	108	C
22	C	51	C	80	C	109	C
23	C	52	C	81	C	110	C
24	C	53	C	82	C	111	C
25	C	54	C	83	C	112	C
26	C	55	C	84	C	113	C
27	C	56	B	85	C	114	C
28	C	57	B	86	C	115	C
29	C	58	B	87	C	116	C

Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀
117	C	146	A	175	B	204	B
118	C	147	A	176	C	205	B
119	C	148	A	177	C	206	A
120	C	149	C	178	C	207	B
121	C	150	C	179	C	208	A
122	C	151	C	180	B	209	B
123	C	152	C	181	C	210	B
124	C	153	C	182	C	211	B
125	C	154	C	183	C	212	B
126	C	155	C	184	C	213	B
127	C	156	B	185	C	214	B
128	C	157	B	186	C	215	B
129	C	158	C	187	C	216	B
130	C	159	C	188	C	217	B
131	C	160	C	189	C	218	B
132	C	161	C	190	C	219	A
133	C	162	C	191	C	220	A
134	C	163	C	192	B	221	A
135	C	164	B	193	C	222	A
136	C	165	C	194	nd	223	A
137	C	166	C	195	C	224	A
138	C	167	C	196	C	225	A
139	C	168	B	197	B	226	A
140	C	169	C	198	C	227	A
141	C	170	C	199	B	228	A
142	C	171	C	200	B	229	A
143	C	172	C	201	B	230	A
144	A	173	C	202	B	231	A
145	A	174	B	203	A	232	A
Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀
233	A	262	A	291	A	320	B
234	A	263	A	292	A	321	B
235	A	264	A	293	A	322	A
236	A	265	A	294	A	323	B
237	A	266	A	295	A	324	B
238	A	267	A	296	A	325	B
239	A	268	A	297	A	326	A
240	A	269	A	298	A	327	A
241	A	270	A	299	A	328	A
242	A	271	A	300	A	329	A
243	A	272	A	301	A	330	C
244	A	273	A	302	A	331	C
245	A	274	A	303	A	332	C
246	A	275	A	304	A	333	C
247	A	276	A	305	A	334	C
248	A	277	A	306	A	335	C
249	A	278	A	307	A	336	A
250	A	279	A	308	A	337	A
251	A	280	A	309	A	338	A
252	A	281	A	310	A	339	C
253	A	282	A	311	A	340	C
254	A	283	A	312	A	341	C
255	A	284	A	313	A	342	C
256	A	285	A	314	A		
257	A	286	A	315	A		
258	A	287	A	316	A	345	A
259	A	288	A	317	A	346	A
260	A	289	A	318	A	347	A
261	A	290	A	319	B	348	C

Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀	Cmpd #	IC ₅₀
349	C	366	C	383	nd	401	nd
350	C	367	C	384	nd	402	nd
351	C	368	C	385	nd	403	C
352	C	369	C	386	C	404	C
353	C	370	C	387	C	405	C
354	C	371	B	388	nd	406	C
355	nd	372	C	389	nd	407	C
356	nd	373	C	390	C	408	C
357	nd	374	C	391	C	409	B
358	A	375	B	392	nd	410	B
359	A	376	C	393	C	411	A
360	C	377	nd	394	C	412	B
361	C	378	nd	395	C	413	B
362	C	379	nd	396	nd	414	B
363	C	380	C	398	C	415	B
364	B	381	nd	399	nd	416	B
365	B	382	nd	400	nd		

Сокращения в таблице:

A - <50 нМ; B - 50 нМ-10 мкМ; C - >10 мкМ; nd - не определялось. Все соединения, результаты испытания которых даны в этой таблице, показали значение IC₅₀ <1 мМ.

Пример 54. Прямое связывание клеток, в которых присутствует VLA-4, с VCAM-IgG.

Исследуют способность соединений согласно настоящему изобретению тормозить связывание VCAM/VLA-4, используя конъюгат VC-AM-IgG со щелочной фосфатазой. Чтобы провести это испытание, использовали тестовую систему Millipore Multiscreen Assay System (Millipore Corp., Bedford, MA) чтобы эффективно промыть клетки.

1. Получение конъюгатов VCAM-IgG-AP.

Конструирование векторов экспрессии VCAM 2D-IgG, трансфекция клеток CHO с этими конструкциями и очистка получившегося в результате этого продукта экспрессии описана в публикации по договору о патентной кооперации PCT WO 90/13300, содержание которой упомянуто здесь для сведения.

1,2 мл очищенного VCAM 2D-IgG (5 мг/мл в 10 мМ HEPES, pH 7,5) вводили в реакцию с 44 мкл реагента Траута (2-иминотиолан, 20 мг/мл в воде; Pierce Chemical, Rockford, IL.) при комнатной температуре в течение 30 мин. Выполняли обессоливание образца на колонке с 15 мл Сефадекса G-25, уравновешенной раствором 100 мМ NaCl, 10 мМ MES с pH 5,0. Собирали фракции объемом один мл и определяли поглощение при 280 нм. Фракции с двумя пиками соединяли вместе.

1 мл щелочной фосфатазы из кишечника теленка (19 мг/мл; Pierce Chemical, Rockford, IL.) вводили в реакцию со 100 мкл сульфосмСС (30 мг/мл в воде) и 100 мкл 1М HEPES, pH 7,5, в течение 35 мин при комнатной температуре. Выполняли обессоливание образца на колонке с 12 мл Сефадекса G-25, уравновешенной раствором 150 мМ NaCl, 10 мМ HEPES, pH 6,0. Собирали фракции объемом 1 мл и определяли поглощение при 280 нм. Фракции с двумя пиками соединяли вместе и сохраняли на льду.

Аддукты щелочная фосфатаза-SMCC и VCAM 2D-IgG-иминотиолан подвергали перекрестному шшиванию при молярном соотношении 2:1 в Tris-HCl, pH 7,5, путем инкубирования при комнатной температуре в течение 30 мин. Степень перекрестного шшивания определяли при помощи SDS-PAGE. Продукты перекрестного шшивания стабилизировали путем добавления 2 мМ MgCl₂ и 0,25 мМ ZnCl₂ и сохраняли при 4°C.

2. Испытание на связывание.

Вначале блокируют 96-луночный фильтрационный планшет путем добавления в каждую лунку 275 мкл физиологического раствора с фосфатным буфером, содержащего 0,1% Твин 20 и 2% BSA ("блокирующий буфер"), и инкубирования в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем планшет помещали в вакуумную фильтрационную установку и блокирующий раствор сливали через дно фильтрационных лунок в лоток для сбора отходов. Затем трижды промывали лунки 200-250 мкл Tris-буферированного физиологического раствора, содержащего 0,1% BSA, 2 мМ глюкозы и 1мМ HEPES, pH 7,5 ("испытательный буфер"), чтобы вымыть все остатки блокирующего буфера. Затем осушали планшеты и промокали их на бумажных полотенцах, чтобы удалить буфер на нижней стороне планшета.

Затем готовили исходный раствор VCAM-IgG-AP (4 мкг/мл в испытательном буфере) и фильтровали его через 0,2 мкшприцевой фильтр с низким связыванием белка (Gelman Sciences, Ann Arbor, MI #4454). Затем этот раствор разбавляли в соотношении 1:10 испытательным буфером и добавляли по 25 мкл в каждую лунку промывочного планшета.

Разбавляли ингибитор адгезии клеток, который требовалось протестировать, до двукратной конечной концентрации испытательным буфером и добавляли 25 мкл каждого разбавленного образца в три лунки на планшете. Используемые конечные концентрации изменялись в диапазоне от 0,01 нМ до 10 нМ. В контрольные лунки для определения общего (полного) связывания и неспецифического связывания вместо ингибитора добавляли 25 мкл испытательного буфера. Лунки для определения общего связывания содержали клетки и VCAM-IgG-AP в испытательном буфере. Лунки для определения неспецифического связывания содержали только и VCAM-IgG-AP в испытательном буфере.

Клетки Джурката промывали один раз испытательным буфером, чтобы удалить культуральную среду, и повторно суспендировали в количестве 8×10⁶/мл в испытательном буфере, содержащем 2 мМ MnCl₂. Добавляли 50 мкл суспендированных клеток Джурката к каждой лунке, за исключением лунок для определения неспецифического связывания, которые уже

были добавлены по 50 мкл испытательного буфера, чтобы конечный объем для проведения испытания везде составлял 100 мкл на лунку. Осторожно перемешивали содержимое лунок путем легкого постукивания по сторонам планшета. Затем планшету давали инкубироваться в спокойном состоянии в течение 60 мин при комнатной температуре.

По окончании 60-минутной инкубации помещали планшет на вакуумную фильтрационную установку, чтобы осушить лунки. Осторожно добавляли 100 мкл испытательного буфера, содержащего 1 мМ $MnCl_2$ (промывочный буфер), к каждой лунке, таким образом, чтобы не взмутить клетки на дне. Промывочный буфер удаляли при помощи вакуума и планшет снова промывали 150 мкл промывочного буфера. После повторного слива промывочного буфера нижнюю сторону планшета промокали их на бумажных полотенцах.

Затем готовили раствор с концентрацией 10 мг/мл 4-нитрофенилфосфата в 0,1 М глицине, 1 мМ $ZnCl_2$, pH 10,5 (субстратный буфер) и немедленно добавляли к каждой лунке дополнительные 100 мкл. Планшет инкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре, чтобы дать возможность пройти колориметрической реакции. Останавливали реакцию путем добавления 100 мкл 3н. NaOH в каждую лунку.

Содержимое 96-луночного фильтрационного планшета затем переносили непосредственно в 96-луночный плоскодонный планшет, используя вакуумную фильтрационную установку. Планшет считывали при длине волны 405 нм, чтобы определить количество конъюгата VCAM, связанного с клетками. Процент связывания рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ связывания} = [(A_{TB} - A_{NS}) - (A_I - A_{NS})] / [(A_{TB} - A_{NS})] \times 100$$

где A_{TB} представляет собой поглощение при 405 нм CS1-содержащих лунок без добавления ингибитора;

A_{NS} представляет собой поглощение при 405 нм не содержащих CS1 лунок; и

A_I представляет собой поглощение при 405 нм лунок, содержащих ингибитор согласно настоящему изобретению.

Испытывали другие соединения согласно настоящему изобретению в таком же испытании. Значения IC_{50} являются сопоставимыми со значениями, полученными из испытания на связывание с CS1, описанного в предыдущем примере, хотя для некоторых соединений в настоящем испытании наблюдалось большее, вплоть до 10-кратного, связывание по сравнению с предыдущим испытанием.

Пример 55. Ингибирование контактной гиперчувствительности у мышей.

Анестезировали самок мышей линии Balb/c (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) массой 20 г натрийпентобарбиталом (90 мг/кг, внутривенно). Лоскут абдоминальной кожи площадью 3 см² подвергали воздействию корот-

кого сбривания шерсти. Затем кожу обрабатывали 70% этанолом, после чего наносили 25 мкл 0,5% DNFB (динитрофторбензола) в смеси 4:1 (по объему) ацетон:оливковое масло на обнаженную абдоминальную кожу. Затем слегка оцарапывали кожу кончиком применявшейся для нанесения пипетки, чтобы спровоцировать легкое воспаление. Через 24 ч после первоначальной сенсibilизации снова сенсibilизировали мышь при помощи 25 мкл 0,5% DNFB на том же участке абдоминальной кожи, после чего снова производили легкое оцарапывание кончиком пипетки. Вторую сенсibilизацию выполняли, удерживая неанестезированную мышь.

В день 5 (через 120 ч после первоначальной сенсibilизации) анестезировали мышью смесью кетамин:ксилазин 90:10 мг/кг внутривенно и наносили дозу ниже раздражающей, составляющую 10 мкл 0,2% DNFB, на заднюю поверхность левого уха. На правое ухо аналогичным образом наносили среду, представляющую смесь 4:1 (по объему) ацетон:оливковое масло.

Через 4 ч после провоцирования иммунного отклика вводили мышам ингибиторы согласно настоящему изобретению в различных концентрациях в 100 мкл буфера с 0,5% фосфатом натрия, pH 8,8, и 3% (по объему) ДМСО путем подкожной инъекции. Менее растворимые ингибиторы иногда требовали добавления вплоть до 30% ДМСО для наиболее высоких испытывавшихся концентраций. Для каждого испытывавшегося варианта обработки использовали группы из 8 мышей. Группы положительного (антитело PS2, являющееся антителом к VLA-4 мыши, 8 мг/кг, внутривенно) и отрицательного (физиологический раствор с фосфатным буфером, PBS, 100 мкл, внутривенно; ДМСО в PBS, 100 мкл, подкожно) контроля тестирования для сравнения стандартным образом в рамках испытания тестируемых соединений.

Через 24 ч после провоцирования отклика мышью снова анестезировали смесью кетамин:ксилазин и толщину уха измеряли для обеих ушей с помощью технического микрометра с точностью 10⁻⁴ дюйма (~2,5 мкм). Реакция в виде припухлости уха для каждой мыши составляла разницу между толщиной ее контрольного уха и уха, подвергнутого провокационной пробе с DNFB. Обычно для неингибированных экземпляров величина реакции в виде припухлости уха составляла 65-75×10⁻⁴ дюйма (~165-191 мкм). Ингибирование реакции в виде припухлости уха оценивали путем сравнения обработанных групп с их группой отрицательного контроля. Процент торможения рассчитывали следующим образом:

$$\left[\frac{\left(\text{Среднее опухание уха у отрицательной контрольной группы} \right) - \left(\text{Среднее опухание уха у тестируемой контрольной группы} \right)}{\text{Среднее опухание уха у отрицательной контрольной группы}} \right] \times 100$$

Статистическую значимость различия между подвергшимися обработке группами оценивали с использованием однофакторного дисперсионного дисперсионного анализа, а затем вычисления истинно значимого различия по Туки-Краммеру (JMP, SAS Institute) с использованием $p < 0,05$.

Ингибиторы согласно настоящему изобретению приводят к статистически значимому снижению реакции в виде припухлости уха у обработанных DNFB мышей по сравнению с неингибированными контрольными животными.

Пример 56. Ингибирование вызванной антигеном *Ascaris* чувствительности дыхательных путей в поздней фазе у страдающих аллергией овец.

В этом исследовании использовались овцы, у которых, как было предварительно показано, развивается как ранняя, так и поздняя бронхиальная реакция на антиген *Ascaris Suum*. Применявшийся порядок проведения эксперимента был таким, как описано в работе W.M. Abraham et al., J. Clin. Invest., 93, pp. 776-87 (1994), за исключением того, что ингибиторы VLA-4 согласно настоящему изобретению, вводившиеся животным, растворяли в 3-4 мл 50% водного этанола и подавали их при помощи распыления аэрозоля.

Результаты показали, что все ингибиторы VLA-4 согласно настоящему изобретению ингибировали реакцию верхних дыхательных путей, связанную с введением антигена *Ascaris Suum*.

Хотя выше были представлены различные варианты реализации настоящего изобретения, является очевидным, что основная идея может быть изменена таким образом, чтобы обеспечить получение других соединений и способов, в которых используются заявленные соединения. Объем настоящего изобретения должен определяться прилагаемой формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые были представлены выше в качестве примера.

Внесение в список последовательностей

- (1) GENERAL INFORMATION: ОБЩАЯ ИНФОРМАЦИЯ
- | | | ЗАЯВИТЕЛЬ | |
|---------------------------------|---|-----------------------------------|--------------|
| (i) APPLICANT: | | | НАИМЕНОВАНИЕ |
| (A) NAME: | Biogen, Inc. (except US) | | УЛИЦА |
| (B) STREET: | 14 Cambridge Center | | ГОРОД |
| (C) CITY: | Cambridge | | ШТАТ |
| (D) STATE: | Massachusetts | | СТРАНА |
| (E) COUNTRY: | United States of America | | ПОЧТОВЫЙ КОД |
| (F) POSTAL CODE (ZIP): | 02142 | | ТЕЛЕФОН |
| (G) TELEPHONE: | 617-679-2200 | | ТЕЛЕФАКС |
| (H) TELEFAX: | 617-679-2838 | | |
| (A) NAME: | Ko-Chung Lin (US only) | | ИМЯ |
| (B) STREET: | 253 Lincoln Street | | УЛИЦА |
| (C) CITY: | Lexington | | ГОРОД |
| (D) STATE: | Massachusetts | | ШТАТ |
| (E) COUNTRY: | United States of America | | СТРАНА |
| (F) POSTAL CODE (ZIP): | 02173 | | ПОЧТОВЫЙ КОД |
| (A) NAME: | Steven P. Adams (US only) | | ИМЯ |
| (B) STREET: | 12 Berkley Lane | | УЛИЦА |
| (C) CITY: | Andover | | ГОРОД |
| (D) STATE: | Massachusetts | | ШТАТ |
| (E) COUNTRY: | United States of America | | СТРАНА |
| (F) POSTAL CODE (ZIP): | 01810 | | ПОЧТОВЫЙ КОД |
| (A) NAME: | Alfredo C. Castro (US only) | | ИМЯ |
| (B) STREET: | 31 Glenwood Avenue | | УЛИЦА |
| (C) CITY: | Woburn | | ГОРОД |
| (D) STATE: | Massachusetts | | ШТАТ |
| (E) COUNTRY: | United States of America | | СТРАНА |
| (F) POSTAL CODE (ZIP): | 01801 | | ПОЧТОВЫЙ КОД |
| (A) NAME: | Craig N. Zimmerman (US only) | | ИМЯ |
| (B) STREET: | 134 Highland Avenue #4 | | УЛИЦА |
| (C) CITY: | Somerville | | ГОРОД |
| (D) STATE: | Massachusetts | | ШТАТ |
| (E) COUNTRY: | United States of America | | СТРАНА |
| (F) POSTAL CODE (ZIP): | 02143 | | ПОЧТОВЫЙ КОД |
| (A) NAME: | Julio Hernan Cuervo (US only) | | ИМЯ |
| (B) STREET: | 16 Elmer Street #303 | | УЛИЦА |
| (C) CITY: | Cambridge | | ГОРОД |
| (D) STATE: | Massachusetts | | ШТАТ |
| (E) COUNTRY: | United States of America | | СТРАНА |
| (F) POSTAL CODE (ZIP): | 02138 | | ПОЧТОВЫЙ КОД |
| (A) NAME: | Wen-Cherng Lee (US only) | | ИМЯ |
| (B) STREET: | 192 Spring Street | | УЛИЦА |
| (C) CITY: | Lexington | | ГОРОД |
| (D) STATE: | Massachusetts | | ШТАТ |
| (E) COUNTRY: | United States of America | | СТРАНА |
| (F) POSTAL CODE (ZIP): | 02173 | | ПОЧТОВЫЙ КОД |
| (A) NAME: | Charles E. Hammond (US only) | | ИМЯ |
| (B) STREET: | 4 Chester Avenue | | УЛИЦА |
| (C) CITY: | Burlington | | ГОРОД |
| (D) STATE: | Massachusetts | | ШТАТ |
| (E) COUNTRY: | United States of America | | СТРАНА |
| (F) POSTAL CODE (ZIP): | 01803 | | ПОЧТОВЫЙ КОД |
| (A) NAME: | Mary Beth Carter (US only) | | ИМЯ |
| (B) STREET: | 106 Sycamore Street | | УЛИЦА |
| (C) CITY: | Belmont | | ГОРОД |
| (D) STATE: | Massachusetts | | ШТАТ |
| (E) COUNTRY: | United States of America | | СТРАНА |
| (F) POSTAL CODE (ZIP): | 02178 | | ПОЧТОВЫЙ КОД |
| (A) NAME: | Ronald G. Almquist (US only) | | ИМЯ |
| (B) STREET: | 50 Solomon Pierce Road | | УЛИЦА |
| (C) CITY: | Lexington | | ГОРОД |
| (D) STATE: | Massachusetts | | ШТАТ |
| (E) COUNTRY: | United States of America | | СТРАНА |
| (F) POSTAL CODE (ZIP): | 02173 | | ПОЧТОВЫЙ КОД |
| (A) NAME: | Carol Lee Ensinger (US only) | | ИМЯ |
| (B) STREET: | 732 Princeton Blvd. Apt #20 | | УЛИЦА |
| (C) CITY: | Lowell | | ГОРОД |
| (D) STATE: | Massachusetts | | ШТАТ |
| (E) COUNTRY: | United States of America | | СТРАНА |
| (F) POSTAL CODE (ZIP): | 01851 | | ПОЧТОВЫЙ КОД |
| (ii) ЗАГЛОВОК ИЗОБРЕТЕНИЯ: | ИНГИБИТОРЫ АДГЕЗИИ КЛЕТОК | | |
| (iii) NUMBER OF SEQUENCES: | 4 | КОЛИЧЕСТВО ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ: 4 | |
| (iv) COMPUTER READABLE FORM: | ЭЛЕКТРОННАЯ ФОРМА: | | |
| (A) ТИП НОСИТЕЛЯ: | Гибкий диск | | |
| (B) КОМПЬЮТЕР: | IBM PC - совместимый | | |
| (C) ОПЕРАЦИОННАЯ СИСТЕМА: | PC-DOS/MS-DOS | | |
| (D) ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ: | PatentIn Release #1.0, версия #1.30 (EPO) | | |
| (vi) ДАННЫЕ О ПРЕДЫДУЩЕЙ ЗАЯВКЕ | | | |
| (A) НОМЕР ЗАЯВКИ: | US 08/498,237 | | |
| (B) ДАТА ПОДАЧИ: | 11 июля 1995 | | |
- (2) ИНФОРМАЦИЯ О ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ SEQ ID NO: 1:
- | | | |
|-------------------------------|------------------------------------|---------------------------|
| (i) SEQUENCE CHARACTERISTICS: | ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ: | |
| (A) LENGTH: | 8 amino acids | ДЛИНА: 8 аминокислот |
| (B) TYPE: | amino acid | ТИП: аминокислота |
| (C) STRANDEDNESS: | single | ПО ЧИСЛУ НИТЕЙ: одиночная |
| (D) TOPOLOGY: | linear | ТОПОЛОГИЯ: линейная |

(iii) HYPOTHETICAL: NO	ГИПОТЕТИЧЕСКАЯ: нет
(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 1: ОПИСАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ: Glu Ile Leu Asp Val Pro Ser Thr 1 5	
(2) ИНФОРМАЦИЯ О ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ SEQ ID NO: 2:	
(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS: (A) LENGTH: 5 amino acids (B) TYPE: amino acid (C) STRANDEDNESS: single (D) TOPOLOGY: linear	ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ: ДЛИНА: 5 аминокислот ТИП: аминокислота ПО ЧИСЛУ НИТЕЙ: одиночная ТОПОЛОГИЯ: линейная
(ii) MOLECULE TYPE: peptide	ТИП МОЛЕКУЛЫ: пептид
(iii) HYPOTHETICAL: NO	ГИПОТЕТИЧЕСКАЯ: нет
(iv) ANTI-SENSE: NO	ПРОТИВОДЕЙСТВИЕ ВОСПРИЯТИЮ: нет
(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 2: ОПИСАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ: Glu Ile Leu Asp Val 1 5	
(2) ИНФОРМАЦИЯ О ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ SEQ ID NO: 3:	
(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS: (A) LENGTH: 5 amino acids (B) TYPE: amino acid (C) STRANDEDNESS: single (D) TOPOLOGY: linear	ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ: ДЛИНА: 5 аминокислот ТИП: аминокислота ПО ЧИСЛУ НИТЕЙ: одиночная ТОПОЛОГИЯ: линейная
(ii) MOLECULE TYPE: peptide	ТИП МОЛЕКУЛЫ: пептид
(iii) HYPOTHETICAL: NO	ГИПОТЕТИЧЕСКАЯ: нет
(iv) ANTI-SENSE: NO	ПРОТИВОДЕЙСТВИЕ ВОСПРИЯТИЮ: нет
(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 3: ОПИСАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ: Leu Asp Val Pro Ser 1 5	
(2) ИНФОРМАЦИЯ О ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ SEQ ID NO: 4:	
(i) SEQUENCE CHARACTERISTICS: (A) LENGTH: 27 amino acids (B) TYPE: amino acid (C) STRANDEDNESS: single (D) TOPOLOGY: linear	ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ: ДЛИНА: 27 аминокислот ТИП: аминокислота ПО ЧИСЛУ НИТЕЙ: одиночная ТОПОЛОГИЯ: линейная
(ii) MOLECULE TYPE: peptide	ТИП МОЛЕКУЛЫ: пептид
(iii) HYPOTHETICAL: NO	ГИПОТЕТИЧЕСКАЯ: нет
(xi) SEQUENCE DESCRIPTION: SEQ ID NO: 4: ОПИСАНИЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ: Cys Tyr Asp Glu Leu Pro Gln Leu Val Thr Leu Pro His Pro Asn Leu 1 5 10 15 His Gly Pro Glu Ile Leu Asp Val Pro Ser Thr 20 25	

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, формулы (I)



и его фармацевтически приемлемые производные;

отличающееся тем, что

Z выбирается из группы, состоящей из алкилсульфонила; аралкилсульфонила; арилсульфонила; циклоалкилсульфонила, необязательно сконденсированного с арилом; гетероциклизсульфонила; гетероциклилалкилсульфонила; алкенилсульфонила, необязательно замещенного арилом; алкинилсульфонила, необязательно замещенного арилом; циклоалкенилсульфонила; циклоалкилалкилсульфонила; биарилсульфонила; алкоксисульфонила; аралкоксисульфонила; алкиламиносульфонила; арилоксисульфонила; ариламиносульфонила; алкилсульфонила, замещенного N-арилмочевинной; циклоалкенилзамещенного сульфонила; алкеноксисульфонила, необязательно замещенного арилом; алкиноксисульфонила, необязательно замещенного арилом; алкенила или алкиниламиноссульфонила, необязательно замещенного арилом; ациламинозамещенного алкилсульфонила; карбамоилзамещенного алкилсульфонила; гетероциклиламиносульфонила; карбоксиалкилзамещенного аралкилсульфонила; оксокарбоцикла, сконденсированного с арилсульфонилом; и арилоксизамещенного гетероциклилалкилсульфонила;

Y^1 представляет собой $-N(R^1)-C(R^2)(A^1)-C(O)-$;

Y^2 представляет собой $-N(R^1)-C(R^2)(A^2)-C(O)-$;

каждый Y^3 представляется формулой $-N(R^1)-C(R^2)(A^3)-C(O)-$;

каждый R^1 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, алкила и аралкила; алкенила; алкинила; циклоалкила; циклоалкенила; циклоалкилалкила; арила; аминоалкила; моно- или диалкилзамещенного аминоалкила; моно- или диаралкилзамещенного аминоалкила; гидроксиалкила; алкоксиалкила; меркаптоалкила и тиоалкоксиалкила;

A^1 выбирается из группы, состоящей из аминокислотных боковых цепей и соответствующих защищенных производных; циклоалкила и алкила, необязательно замещенного амино, ациламино, аминозамещенной ациламино, алкоксикарбониламино, арилом, циклоалкилом, карбокси, алкокси, аралкилокси, алкоксикарбонилом, аралкоксикарбонилом, аминокрбонилом, алкиламинокарбонилом, диалкиламинокарбонилом, (алкил)(аралкил)аминокрбонилом, аралкиламинокарбонилом, диаралкиламинокарбонилом, гидроксилем, карбоксиалкиламинокарбонилом, гидроксиламинокарбонилом, меркапто, тиоалкокси или гетероциклом;

A^2 выбирается из группы, состоящей из кислотных функциональных групп и алкила, необязательно замещенного кислотной функциональной группой, защищенной кислотной функциональной группой или арилом;

каждый A^3 независимо выбирается из группы, состоящей из аминокислотных боковых цепей и соответствующих защищенных производных; арила; циклоалкила; и алкила, необязательно замещенного группами амина, ациламино, аминозамещенной ациламино, арилом, циклоалкилом, карбокси, алкокси, аралкилокси, алкоксикарбонилом, аралкоксикарбонилом, аминокрбонилом, алкиламинокарбонилом, диалкиламинокарбонилом, (алкил)(аралкил)аминокрбонилом, аралкиламинокарбонилом, диаралкиламинокарбонилом, гидроксилем, карбоксиалкиламинокарбонилом, гидроксиламинокарбонилом, меркапто, тиоалкокси или гетероциклом;

или же R^1 и любой из A, взятые совместно с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл с кольцом, содержащим от 3 до 6 членов;

каждый R^2 независимо выбирается из группы, состоящей из водорода и алкила;

n является целым числом от 0 до 8 и

X выбирается из группы, состоящей из алкокси; арилокси; аралкилокси; гидроксила; амина; алкиламино, необязательно замещенного гидроксиль, аминокрбонилом, N-алкиламинокарбонилом, карбокси- или алкоксикарбонилом; диалкиламино; циклоалкиламино; дициклоалкиламино; циклоалкилалкиламино; (алкил)

(арил)амино; аралкиламино, необязательно замещенного карбокси; диаралкиламино; ариламино; гетероциклом; и алкиламино, замещенного моно- или бис-карбоновой кислотой; гетероциклиламино; замещенного гетероциклом алкиламино; и где

алкил представляет собой C_{1-10} алкильный радикал;

алкенил представляет собой C_{2-10} алкенильный радикал;

алкинил представляет собой C_{2-10} алкинильный радикал;

циклоалкил представляет собой C_{3-8} циклический алкильный радикал, который может содержать вплоть до трех заместителей, которые независимо выбираются из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, аминогруппы, нитрогруппы, трифторметила, трифторметокси, алкила, алкенила, алкинила, цианогруппы, карбокси, карбоалкокси, Ar' -замещенного алкила, Ar' -замещенного алкенила или алкинила, 1,2-диоксиметилена, 1,2-диоксиэтилена, 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 амина, Ar' -замещенного окси, Ar' -замещенного карбонила, алкилкарбониламино, Ar' -замещенного алкилкарбониламино, алкоксикарбониламино, Ar' -замещенного алкоксикарбониламино, Ar' -замещенного оксикарбониламино, алкилсульфониламино, моно- или бис- $(Ar'$ -сульфонил)амино, Ar' -замещенного алкилсульфониламино, морфолинкарбониламино, тиоморфолинкарбониламино, N -алкилгуанидино, N - Ar' -гуанидино, N - N - $(Ar', алкил)$, 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, N, N - (Ar') ₂ мочевины, замещенного аралкилоксикарбонилалкила, аралкиламинокарбонила, и тиоарилокси; в которых каждый Ar , независимо, обозначает арил, содержащий вплоть до трех заместителей, которые выбираются из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, алкила, алкенила, алкинила, 1,2-диоксиметилена, диоксиэтилена, алкокси, алкенокси, алкинокси, алкиламино, алкениламино или алкиниламино, алкилкарбонилокси, алифатического или ароматического ацила, алкилкарбониламино, алкоксикарбониламино, алкилсульфониламино, N -алкил- или N, N -диалкилмочевины;

циклоалкенил представляет собой C_{4-8} циклический карбоцикл, содержащий одну или

несколько двойных связей, и может содержать вплоть до трех заместителей, которые независимо выбираются из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, алкила, алкенила, алкинила, циано, карбокси, карбоалкокси, Ar' -замещенного алкила, Ar' -замещенного алкенила или алкинила, 1,2-диоксиметилена, 1,2-диоксиэтилена, 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 амина, Ar' -замещенного окси, Ar' -замещенного карбонила, алкилкарбониламино, Ar' -замещенного алкилкарбониламино, алкоксикарбониламино, Ar' -замещенного алкоксикарбониламино, Ar' -замещенного оксикарбониламино, алкилсульфониламино, моно- или бис- $(Ar'$ -сульфонил)амино, Ar' -замещенного алкилсульфониламино, морфолинкарбониламино, тиоморфолинкарбониламино, N -алкилгуанидино, N - Ar' -гуанидино, N - N - $(Ar', алкил)$ -, 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, N, N - (Ar') ₂ мочевины, замещенного аралкилоксикарбонилалкила, аралкиламинокарбонила и тиоарилокси; в которых Ar определен, как указано выше;

арил представляет собой карбоциклическую или гетероциклическую ароматическую группу, которая выбирается из группы, состоящей из фенила, нафтила, инденила, инданила, азуленила, флуоренила, антраценила, фурила, тиенила, пиридила, пирролила, оксазолила, тиазолила, имидазолила, пиразолила, 2-пиразолила, пиразолидинила, изоксазолила, изотиазолила, 1,2,3-оксадиазолила, 1,2,3-триазолила, 1,3,4-тиадиазолила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, 1,3,5-триазинила, 1,3,5-третианила, индолизинила, индолила, изоиндолила, 3Н-индолила, индолинила, бензо[*b*]фуранила, 2,3-дигидробензофуранила, бензо[*b*]тиофенила, 1Н-индазолила, бензимидазолила, бензтиазолила, пуринила, 4Н-хинолизинила, хинолинила, изохинолинила, циннолинила, фталазинила, хиназолинила, хиноксалинила, 1,8-нафтиридинила, птеридинила, карбазолила, акридинила, феназинила, фенотиазинила, феноксазинила, и пиразоло[1,5-*c*]триазинила; и может содержать вплоть до трех заместителей, которые независимо выбираются из группы, состоящей из галогена, гидроксильной группы, амино, нитро, трифторметила, трифторметокси, алкила, алкенила, алкинила, циано, карбокси, карбоалкокси, Ar' -замещенного алкила, Ar' -замещенного алке-

нила или алкинила, 1,2-диоксиметилена, 1,2-диоксиэтилена, алкокси, алкенокси или алкинокси, Ag'-замещенного алкокси, Ag'-замещенного алкенокси или алкинокси, алкиламино, алкениламино или алкиниламино, Ag'-замещенного алкиламино, Ag'-замещенного алкениламино или алкиниламино, Ag'-замещенного карбонилокси, алкилкарбонилокси, алифатического или ароматического ацила, Ag'-замещенного ацила, Ag'-замещенного алкилкарбонилокси, Ag'-замещенного карбониламино, Ag'-замещенного амина, Ag'-замещенного окси, Ag'-замещенного карбонила, алкилкарбониламино, Ag'-замещенного алкилкарбониламино, алкоксикарбониламино, Ag'-замещенного оксикарбониламино, алкилсульфониламино, моно- или бис-(Ag'-сульфонил)амино, Ag'-замещенного алкилсульфониламино, морфолинкарбониламино, тиоморфолинкарбониламино, N-алкилгуанидино, N-Ag'-гуанидино, N-N-(Ag',алкил)гуанидино, N-N-(Ag',Ag')дигуанидино, N,N-диалкилгуанидино, N,N,N-триалкилгуанидино, N-алкилмочевины, N,N-диалкилмочевины, N-Ag'мочевины, N,N-(Ag',алкил)мочевины, N,N-(Ag')₂мочевины, замещенного аралкилоксикарбонил алкила, аралкиламинокарбонила и тиоарилокси; в которых Ag' определен, как указано выше;

аралкил представляет собой арилзамещенный алкильный радикал, где арил и алкил определены, как указано выше;

алкокси представляет собой радикал простого алкилового эфира, где алкил определен, как указано выше;

алкенокси представляет собой радикал алкенилового простого эфира, где алкенил определен, как указано выше;

алкинилокси представляет собой радикал простого алкинилового эфира, где алкинил определен, как указано выше;

тиоалкилокси представляет собой радикал простого алкилового тиоэфира, где алкил определен, как указано выше;

алкиламино представляет собой моно- или диалкилзамещенный аминорадикал, где алкил определен, как указано выше;

алкениламино представляет собой моно- или диалкенилзамещенный аминорадикал, где алкенил определен, как указано выше;

алкиниламино представляет собой моно- или диалкинилзамещенный аминорадикал, где алкинил определен, как указано выше;

арилокси представляет собой радикал простого арилового эфира, где арил определен, как указано выше;

ариламино представляет собой радикал формулы арил-NH-, где арил определен, как указано выше;

биарил представляет собой радикал формулы арил-арил, где арил определен, как указано выше;

тиоарил представляет собой радикал простого арилового тиоэфира, где арил определен, как указано выше;

арилконденсированный циклоалкил представляет собой циклоалкильный радикал, у которого два смежных атома являются общими с арильным радикалом, где циклоалкил и арил определены, как указано выше;

алифатический ацил представляет собой радикалы формулы алкил-CO-, алкенил-CO- или алкинил-CO-, где алкил, алкенил и алкинил определены, как указано выше;

ароматический ацил или ароил представляет собой радикал формулы арил-CO-, где арил определен, как указано выше;

гетероцикл или гетероциклическое кольцо обозначает неароматическое 3-10-членное кольцо, содержащее, по меньшей мере, один эндциклический атом N, O или S; и может содержать вплоть до трех заместителей, которые независимо выбираются из группы, состоящей из галогена, гидроксила, амина, нитро, трифторметила, трифторметокси, алкила, аралкила, алкинила, алкинила, арила, циано, карбокси, карбоалкокси, Ag'-замещенного алкила, Ag'-замещенного алкенила или алкинила, 1,2-диоксиметилена, 1,2-диоксиэтилена, алкокси, алкенокси или алкинокси, Ag'-замещенного алкокси, Ag'-замещенного алкенокси или алкинокси, алкиламино, алкениламино или алкиниламино, Ag'-замещенного алкиламино, Ag'-замещенного алкениламино или алкиниламино, Ag'-замещенного карбонилокси, алкилкарбонилокси, алифатического или ароматического ацила, Ag'-замещенного ацила, Ag'-замещенного алкилкарбонилокси, Ag'-замещенного карбониламино, Ag'-замещенного амина, Ag'-замещенного окси, Ag'-замещенного карбонила, алкилкарбониламино, Ag'-замещенного алкилкарбониламино, алкоксикарбониламино, Ag'-замещенного алкоксикарбониламино, Ag'-замещенного оксикарбониламино, алкилсульфониламино, моно- или бис-(Ag'-сульфонил)амино, Ag'-замещенного алкилсульфониламино, морфолинкарбониламино, тиоморфолинкарбониламино, N-алкилгуанидино, N-Ag'-гуанидино, N-N-(Ag',алкил)гуанидино, N-N-(Ag',Ag')дигуанидино, N,N-диалкилгуанидино, N,N,N-триалкилгуанидино, N-алкилмочевины, N,N-диалкилмочевины, N-Ag'мочевины, N,N-(Ag',алкил)мочевины, N,N-(Ag')₂мочевины, замещенного аралкилоксикарбонил алкила, карбоксиалкила, оксо, арилсульфонила и аралкиламинокарбонила; в которых Ag' определен, как указано выше;

гетероциклоил обозначает радикал формулы гетероцикл-CO-, где гетероцикл определен, как указано выше;

морфолинокарбонил обозначает N-карбонилированный морфолиновый радикал;

тиоморфолинокарбонил обозначает N-карбонилированный тиоморфолиновый радикал;

алкилкарбониламино обозначает радикал формулы алкил-CONH, где алкил определен, как указано выше;

алкоксикарбониламино обозначает радикал формулы алкил-OC(=O)NH, где алкил определен, как указано выше;

алкилсульфониламино обозначает радикал формулы алкил-SO₂NH, где алкил определен, как указано выше;

арилсульфониламино обозначает радикал формулы арил-SO₂NH, где арил определен, как указано выше;

N-алкилмочевина обозначает радикал формулы алкил-NH-CO-NH-, где алкил определен, как указано выше;

N-арилмочевина обозначает радикал формулы арил-NH-CO-NH-, где арил определен, как указано выше;

галоген обозначает фтор, хлор, бром или иод и

кислотная функциональная группа представляет собой группу, имеющую кислотный водород.

2. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.1, отличающееся тем, что

Z выбирается из группы, состоящей из алкилсульфонила; арилсульфонила; аралкилсульфонила; гетероциклизсульфонила; гетероциклизалкилсульфонила; циклоалкилсульфонила и циклоалкилалкилсульфонила;

каждый R¹ независимо выбирается из группы, состоящей из водорода, алкила и аралкила; и

X выбирается из группы, состоящей из алкокси; арилокси; аралкилокси; гидроксила; амина; алкиламино, необязательно замещенного гидрокси, аминокарбонила, N-алкиламинокарбонила, карбокси- или алкоксикарбонила; диалкиламино; циклоалкиламино; дициклоалкиламино; циклоалкилалкиламино; (алкил)(арил)амино; аралкиламино, необязательно замещенного карбокси; диаралкиламино; ариламино; гетероцикла и алкиламина, замещенного моно- или бис-карбоновой кислотой.

3. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.1, отличающееся тем, что A¹ выбирается из группы, состоящей из циклоалкила; гетероциклического кольца (когда A¹ и R¹ взяты совместно) и алкила, необязательно замещенного амино, ациламино, аминозамещенным ациламино, арилом, карбокси, циклоалкилом, гидрокси, алкокси, аралкилокси, алкоксикарбониллом, аралкоксикарбониллом, аминокарбониллом, алкиламинокарбониллом, диалкиламинокарбониллом, (алкил)(аралкил)аминокарбониллом, аралкиламинокарбониллом, диаралкиламинокарбониллом, алкоксикарбониламино, меркапто, тиоалкокси или гетероциклом.

4. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.3, отличающееся тем, что A¹ выбирается из группы, состоящей из аминокарбонилэтила, бензила, н-бутила, изобутила, карбокси-

этила, циклогексила, 1-гидроксиэтила, гидроксиметила, меркаптометила, 1-метилпропила, метилтиоэтила, н-пропила, изопропила, метоксикарбониламинобутила, 6-аминогексаноиламинобутила и (когда A¹ и R¹ взяты совместно) азетидина, азиридина, пирролидина и пиперидина.

5. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.4, отличающееся тем, что A¹ выбирается из группы, состоящей из бензила, н-бутила, изобутила, метилтиоэтила, циклогексила, 1-метилпропила, н-пропила и изопропила.

6. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.3, отличающееся тем, что A¹ представляет собой (когда A¹ и R¹ взяты совместно) гетероциклическое кольцо необязательно с внутренним мостиком.

7. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.6, отличающееся тем, что гетероциклическое кольцо обозначает азетидин, азиридин, пирролидин и пиперидин.

8. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.7, отличающееся тем, что гетероциклическое кольцо обозначает пирролидин.

9. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.1, отличающееся тем, что A² выбирается из группы, состоящей из алкила, необязательно замещенного амино, аминокарбониллом, арилом, алкоксикарбониллом, аралкоксикарбониллом, гидроксилламинокарбониллом, карбокси, NH-содержащим гетероциклом, гидроксидили меркапто; аралкила, необязательно замещенного амино, аминокарбониллом, карбокси, NH-содержащим гетероциклом, гидроксидили меркапто; и гетероциклического кольца (когда A² и R¹ взяты совместно).

10. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.9, отличающееся тем, что A² выбирается из группы, состоящей из карбоксиметила, 2-карбоксиэтила, 1-карбоксиэтила, гидроксилламинокарбонилметила, гидроксиметила, меркаптометила, имидазолметила, N-Вп-имидазолметила, фенила, карбометоксиметила, карбобензилоксиметила и (когда A² и R¹ взяты совместно) азетидина, азиридина, пирролидина и пиперидина.

11. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.10, отличающееся тем, что A² выбирается из группы, состоящей из карбоксиметила, 2-карбоксиэтила, 1-карбоксиэтила, гидроксилламинокарбонилметила, гидроксиметила, меркаптометила и имидазолметила.

12. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.1, отличающееся тем, что A³ независимо выбирается из группы, состоящей из аминокислотных боковых цепей и соответствующих защищенных производных; циклоалкила и алкила, необязательно замещенного арилом, циклоалкилом, карбокси, гидроксилламинокарбониллом, алкокси, аралкилокси, меркапто, N-содержащим гетероциклом, карбоксиалкила-

минокарбониллом или аминозамещенным ациламино.

13. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.12, отличающееся тем, что A^3 независимо выбирается из группы, состоящей из аминокислотных боковых цепей и соответствующих защищенных производных; циклогексила и алкила, необязательно замещенного фенолом, циклогексиллом, карбокси, гидроксилламинокарбониллом, метокси, бензилокси, меркапто, N-бензилимидазолиллом, биотиниллом, тетразолиллом, валинил-N-карбониллом или 6-аминогексаноиламино.

14. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.1, отличающееся тем, что каждый Y^3 независимо выбирается из группы, состоящей из аминокислот и соответствующих защищенных производных.

15. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.1, отличающееся тем, что n равно 2; Y^1 представляет собой лейцинил; Y^2 представляет собой аспартил и Y^3 представляет собой валинилпролил.

16. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.1, отличающееся тем, что X выбирается из группы, состоящей из алкокси; арилокси; аралкилокси; гидроксила; амина; моно- и диалкиламино, необязательно замещенного гидроксидом, аминакарбониллом, N-алкиламинакарбониллом, карбокси или алкоксикарбониллом; диалкиламино; циклоалкиламино; циклоалкилалкиламино; дициклоалкиламино; (алкил)(арил)амино; аралкиламино, необязательно замещенного карбокси; диаралкиламино; ариламино; N-содержащего гетероцикла; алкиламина, замещенного бис-карбоновой кислотой и (моно- или бис-карбокси)метиламинокарбонилзамещенного N-содержащего гетероцикла.

17. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.16, отличающееся тем, что X выбирается из группы, состоящей из амина, метиламино, изопропиламино, изобутиламино, н-бутиламино, трет-бутиламино, изоамила, изопентиламино, гексиламино, циклогексиламино, циклогексилметиламино, метилфениламино, фенилметиламино, фениламино, 4-метоксифенилметиламино, диметиламино, диизопропиламино, диизобутиламино, гидроксидом, метокси, н-бутоксидом, трет-бутоксидом, бензилокси, 2-пиперидинкарбоновой кислоты; N'-(α, α' -бис-карбоксиэтил)-2-пиперидинкарбоксамида, N'-карбоксиметил-2-пиперидинкарбоксамида, 1-гидрокси-метил-2-метилпропиламино, 1-N'-метиламидо-1-метилэтиламино, 3,3-диметилбутиламино, 1-N'-метиламидобутиламино, 1-амидо-2-метилбутиламино, 1-карбометокси-2-метилбутиламино, 1-N'-метиламидо-2-метилбутиламино, 1-карбокси-1-фенилметиламино, морфолино, пиперидинила, N-фенилпиперазинила, пиперидинила и пиперазинила.

18. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.1, отличающееся тем, что Z выби-

рается из группы, состоящей из арилсульфонилла, аралкилсульфонилла, гетероциклсульфонилла, арилоксисульфонила, аралкилоксисульфонила и гетероциклалкилсульфонилла.

19. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.18, отличающееся тем, что Z представляет собой арилсульфонил.

20. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.19, отличающееся тем, что Z представляет собой галогензамещенный арилсульфонил.

21. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.18, отличающееся тем, что Z представляет собой (N-Ar'-мочевино)замещенную аралкилсульфонильную группу.

22. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.21, отличающееся тем, что Z представляет собой (N-Ar'-мочевино)замещенную фенилметилсульфонильную группу.

23. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.22, отличающееся тем, что Z представляет собой (N-Ar'-мочевино)паразамещенную фенилметилсульфонильную группу.

24. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.1, отличающееся тем, что A^1 выбирается из группы, состоящей из циклоалкила; гетероциклического кольца необязательно с внутренним мостиком (когда A^1 и R^1 взяты совместно) и алкила, необязательно замещенного амина, ациламино, аминозамещенным ациламино, арилом, карбокси, циклоалкилом, гидроксидом, алкокси, аралкилокси, алкоксикарбониллом, аралкоксикарбониллом, аминакарбониллом, алкиламинакарбониллом, диалкиламинакарбониллом, (алкил)(аралкил)аминокарбониллом, аралкиламинакарбониллом, диаралкиламинакарбониллом, алкоксикарбониламино, меркапто, тиоалкокси или гетероциклом; A^2 выбирается из группы, состоящей из алкила, необязательно замещенного амина, аминакарбониллом, арилом, алкоксикарбониллом, аралкоксикарбониллом, гидроксилламинакарбониллом, карбокси, NH-содержащим гетероциклом, гидроксидом или меркапто; аралкила, необязательно замещенного амина, аминакарбониллом, карбокси, NH-содержащим гетероциклом, гидроксидом или меркапто; и гетероциклического кольца (когда A^2 и R^1 взяты совместно); A^3 независимо выбирается из группы, состоящей из аминокислотных боковых цепей и соответствующих защищенных производных; циклогексила и алкила, необязательно замещенного фенолом, циклогексиллом, карбокси, гидроксилламинакарбониллом, метокси, бензилокси, меркапто, N-бензилимидазолиллом, биотиниллом, тетразолиллом, валинил-N-карбониллом или 6-аминогексаноиламино; X выбирается из группы, состоящей из алкокси; арилокси; аралкилокси; гидроксила; амина; моно- и диалкиламино, необязательно замещенного гидроксидом, аминакарбониллом, N-алкиламинакарбониллом, карбокси или алкоксикарбониллом; диалкиламино; циклоалкиламино;

циклоалкилалкиламино; дициклоалкиламино; (алкил)(арил)амино; аралкиламино, необязательно замещенного карбокси; диаралкиламино; ариламино; N-содержащего гетероцикла; алкиламина, замещенного бис-карбоновой кислотой и (моно- или бис-карбокси)метиламинокарбонилзамещенного N-содержащего гетероцикла; и Z выбирается из группы, состоящей из арилсульфонила, аралкилсульфонила, гетероциклилсульфонила, арилоксисульфонила, аралкилоксисульфонила и гетероциклилалкилсульфонила.

25. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.24, отличающееся тем, что A^1 выбирается из группы, состоящей из аминокарбонилэтила, бензила, н-бутила, изобутила, карбоксиэтила, циклогексила, 1-гидроксиэтила, гидроксиметила, меркаптометила, 1-метилпропила, метилтиоэтила, н-пропила, изопропила, метоксикарбониламинобутила, 6-аминогексаноиламинобутила и (когда A^1 и R^1 взяты совместно) азетидина, азиридина, пирролидина и пиперидина; A^2 выбирается из группы, состоящей из карбоксиметила, 2-карбоксиэтила, 1-карбоксиэтила, гидроксиламинокарбонилметила, гидроксиметила, меркаптометила, имидазолилметила, N-Вп-имидазолилметила, фенила, карбометоксиметила, карбобензилоксиметила и (когда A^2 и R^1 взяты совместно) азетидина, азиридина, пирролидина и пиперидина; X выбирается из группы, состоящей из amino, метиламино, изопропиламино, изобутиламино, н-бутиламино, третбутиламино, изоамила, изопентиламино, гексиламино, циклогексиламино, циклогексилметиламино, метилфениламино, фенилметиламино, фениламино, 4-метоксифенилметиламино, диметиламино, диизопропиламино, диизобутиламино, гидрокси, метокси, н-бутокси, третбутокси, бензилокси, 2-пиперидинкарбоновой кислоты; N^1 -(α, α' -бис-карбоксиэтил)-2-пиперидинкарбоксамида, N^1 -карбоксиметил-2-пиперидинкарбоксамида, 1-гидроксиметил-2-метилпропиламино, 1- N^1 -метиламино-1-метилэтиламино, 3,3-диметилбутиламино, 1- N^1 -метиламидобутиламино, 1-амидо-2-метилбутиламино, 1-карбометокси-2-метилбутиламино, 1- N^1 -метиламино-2-метилбутиламино, 1-карбокси-1-фенилметиламино, морфолино, пиперидинила, N-фенилпиперазина, пиперидинила и пиперазина; и Z представляет собой (N-Ar'-мочевина)замещенную аралкилсульфонильную группу.

26. Соединение, ингибирующее адгезию клеток, по п.25, отличающееся тем, что A^1 выбирается из группы, состоящей из бензила, н-

бутила, изобутила, метилтиоэтила, циклогексила, 1-метилпропила, н-пропила, изопропила и (когда A^2 и R^1 взяты совместно) азетидина, азиридина, пирролидина и пиперидина; A^2 выбирается из группы, состоящей из карбоксиметила, 2-карбоксиэтила, 1-карбоксиэтила, гидроксиламинокарбонилметила, гидроксиметила, меркаптометила и имидазолилметила; и Z представляет собой (N-Ar'-мочевина)замещенную фенилметилсульфонильную группу.

27. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-26 в количестве, эффективном для предотвращения, торможения или подавления адгезии клеток, и фармацевтически приемлемый носитель.

28. Фармацевтическая композиция по п.27, дополнительно содержащая агент, выбираемый из группы, состоящей из кортикостероидов, бронхолитических средств, противоастматических средств, противовоспалительных средств, противоревматических средств, иммунодепрессантов, антиметаболитов, иммуномодуляторов, антипсориазных средств и противодиабетических средств.

29. Способ предотвращения, торможения или подавления адгезии клеток у млекопитающего, включающий в себя стадию введения указанному млекопитающему фармацевтической композиции по п.27 или 28.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанный способ применяется для предотвращения, торможения или подавления воспаления.

31. Способ по п.30, отличающийся тем, что указанное воспаление представляет собой воспаление, связанное с адгезией клеток.

32. Способ по п. 29, отличающийся тем, что указанный способ применяется для предотвращения, торможения или подавления иммунной или аутоиммунной реакции.

33. Способ по п.32, отличающийся тем, что указанная иммунная или аутоиммунная реакция представляет собой иммунную или аутоиммунную реакцию, связанную с адгезией клеток.

34. Способ по п.29, отличающийся тем, что указанный способ применяется для лечения или предотвращения заболевания, выбираемого из группы, включающей астму, артрит, псориаз, отторжение трансплантата, рассеянный склероз, диабет и воспалительное заболевание пищеварительного тракта.

