



(19) **RU**⁽¹¹⁾ **2 200 166**⁽¹³⁾ **C2**
 (51) МПК⁷ **С 07 К 5/023, А 61 К 38/05,**
38/06, А 61 Р 7/02

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
 ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

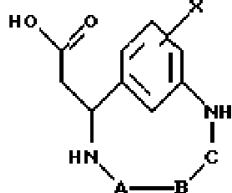
(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2000107122/04, 14.08.1998
 (24) Дата начала действия патента: 14.08.1998
 (30) Приоритет: 23.08.1997 DE 19736772.0
 (46) Дата публикации: 10.03.2003
 (56) Ссылки: RU 95118183 А, 20.10.1997. EP 0578083 А, 12.01.1994. DE 4415310 А, 02.11.1995. DE 4310643 А, 06.10.1994. JP 07316193 А, 05.12.1995.
 (85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 23.03.2000
 (86) Заявка РСТ: EP 98/05161 (14.08.1998)
 (87) Публикация РСТ: WO 99/10371 (04.03.1999)
 (98) Адрес для переписки: 101000, Москва, М.Златоустинский пер., д.10, кв.15, "ЕВРОМАРКПАТ", И.А.Веселицкой, рег. № 0011

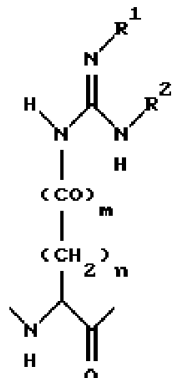
(71) Заявитель: МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)
 (72) Изобретатель: ХЕЛЬЦЕМАНН Гюнтер (DE), ГУДМАН Саймон (DE)
 (73) Патентообладатель: МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ (DE)
 (74) Патентный поверенный: Веселицкая Ирина Александровна

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОПЕПТИДОВ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АДГЕЗИИ

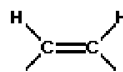
(57) Изобретение относится к группе новых соединений общей формулы I



где A-Gly; B - остаток формулы II



m= 0 или 1; n= 2 или 3; R¹ и R² каждый независимо друг от друга обозначает H, R¹ и R² оба вместе обозначают также



или



где C- -(CO)-(CH₂)_q-(CO)_r, где q=1, 2 или 3, r=0 или 1, или -CO-CH=CH-CO-; X-H, Cl или C₁-C₆ алкил; причем если имеются в виду остатки оптически активных аминокислот и производные аминокислот, включены как D-, так и L-формы, а также их соли; способу получения соединений формулы I и их солей; фармацевтической композиции, обладающей способностью ингибировать интегрин, содержащей в своем составе по меньшей мере одно соединение формулы I и/или одну из его физиологически приемлемых солей. 4 с. и 2 з.п. ф-лы, 2 табл.

RU 2 200 166 C2

RU 2 200 166 C2



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 200 166** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.⁷ **C 07 K 5/023, A 61 K 38/05,
38/06, A 61 P 7/02**

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 2000107122/04 , 14.08.1998

(24) Effective date for property rights: 14.08.1998

(30) Priority: 23.08.1997 DE 19736772.0

(46) Date of publication: 10.03.2003

(85) Commencement of national phase: 23.03.2000

(86) PCT application:
EP 98/05161 (14.08.1998)

(87) PCT publication:
WO 99/10371 (04.03.1999)

(98) Mail address:
101000, Moskva, M.Zlatoustinskij per., d.10,
kv.15, "EVROMARKPAT", I.A.Veselitskoj, reg. №
0011

(71) Applicant:
MERK PATENT GMBKh (DE)

(72) Inventor: KhEL'TsEMANN Gjunter (DE),
GUDMAN Sajmon (DE)

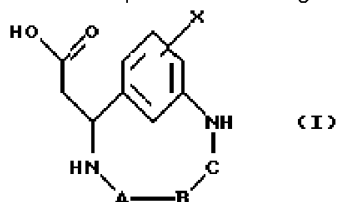
(73) Proprietor:
MERK PATENT GMBKh (DE)

(74) Representative:
Veselitskaja Irina Aleksandrovna

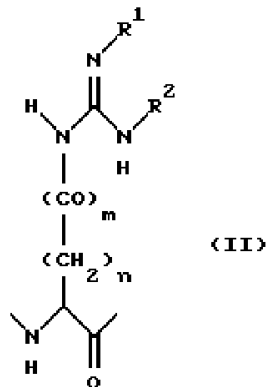
(54) DERIVATIVES OF CYCLOPEPTIDES AS ADHESION INHIBITORS

(57) Abstract:

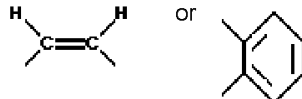
FIELD: organic chemistry of peptides.
SUBSTANCE: invention relates to a group of
novel compounds of the general formula (I):
where A means



Gly; B means a residue of the formula (II):
where m = 0 or 1; n



= 2 or 3; each of R¹ and R² means
independently H; R¹ and R² both in common
mean also:



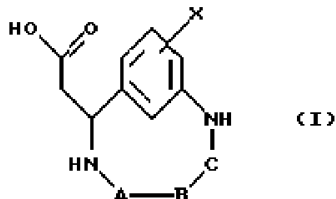
$C=-(CO)-<CH_2>_q-(CO)_r$ where q = 1, 2

or 3; r = 0 or 1 or -CO-CH=CH-CO-; X means
H, Cl or C₁-C₆-alkyl and in the case of the
presence of residues of optically active
amino acids and derivatives of amino acids
the invention involves both D- and L-forms
of amino acids and their salts also.
Invention relates also to method of
synthesis of compounds of the formula (1)
and their salts, to pharmaceutical
composition eliciting ability to inhibit
integrin activity and comprising at least
one compound of the formula (1) and/or one
of its physiologically acceptable salts.
EFFECT: valuable biological properties of
compounds. 6 cl, 3 tbl, 8 ex

RU 2200166 C2

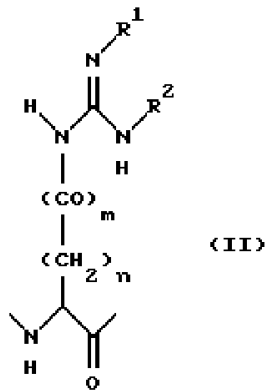
RU 2200166 C2

Изобретение относится к соединением формулы I



в которой А обозначает Gly, Ala или NH-NH-CO, причем указанные аминокислоты могут быть также дериватизированы,

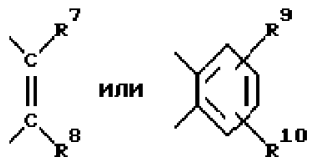
В обозначает остаток формулы II



С обозначает $-(CO)_p-(CH_2)_q-(CO)_r$ или $-(CO)_p-CH=CH-(CO)_r$, m, p, r, q каждый независимо друг от друга обозначает 0 или 1, n, q каждый независимо друг от друга обозначает 1, 2, 3 или 4,

R^1 и R^2 каждый независимо друг от друга обозначает H или алкил,

R^1 и R^2 оба вместе обозначают также



R^7, R^8, R^9, R^{10} каждый независимо друг от друга обозначает H, алкил, Ar, OR^6 , Hal, NO_2 , NR^6R^6 , $NHCOR^6$, CN, $NHSO_2R^6$, $COOR^6$ или COR^6 ,

X обозначает H, Hal, алкил или Ar,

Ar обозначает незамещенный либо одно-, дву- или трехкратно замещенный радикалами R^3, R^4 либо R^5 фенил или незамещенный нафтил,

R^3, R^4, R^5 каждый независимо друг от друга обозначает $R^6, OR^6, Hal, NO_2, NR^6R^6, NHCOR^6, CN, NHSO_2R^6, COOR^6$ или COR^6 ,

R^6, R^6 каждый независимо друг от друга обозначает H, алкил, фенил или бензил и Hal обозначает F, Cl, Br или I,

причем, если имеются в виду остатки оптически активных аминокислот и производные аминокислот, включены как D-, так и L-формы, а также к их солям.

Подобные соединения циклических пептидов известны, например, из заявок DE 4310643 или EP 0683173.

В основу изобретения была положена задача получить новые соединения с ценными свойствами, прежде всего такие, которые могли бы применяться для изготовления лекарственных средств.

Было установлено, что соединения формулы I и их соли при хорошей

совместимости обладают очень ценными фармакологическими свойствами. В первую очередь они эффективны в качестве ингибиторов интегрин, причем прежде всего они подавляют взаимодействие

рецепторов α_v , β_3 или β_5 -интегрин с лигандами, как, например, связывание фибриногена с рецептором β_3 -интегрин. Особую эффективность соединения проявляют в случае

интегринов $\alpha_v\beta_1, \alpha_v\beta_3, \alpha_v\beta_5, \alpha_{IIb}\beta_3$, а также $\alpha_v\beta_6$ и $\alpha_v\beta_8$. Эффективность этого действия может быть подтверждена с помощью метода, описанного у J.W. Smith и др. в Journ. Biol Chem. 265, 12267-12271 (1990). Зависимость возникновения ангиогенеза от взаимодействия между

васкулярными интегринными и внеклеточными матриксными белками описана у P.C. Brooks, R.A. Clark и D.A. Cheresh в Science 264, 569-571 (1994). Возможность подавления этого взаимодействия и тем самым возможность для начала апоптоза (запрограммированная гибель клеток) ангиогенных васкулярных клеток с помощью циклического пептида описана у P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, O. Klier и D.A. Cheresh в Cell 79, 1157-1164 (1994).

Соединения формулы I, блокирующие взаимодействие рецепторов интегрин с лигандами, например, связывание фибриногена с фибриногеном рецептором (гликопротеин IIb/IIIa), препятствуют в качестве $\alpha_{IIb}/IIIa$ -антагонистов метастазу раковых клеток. Это подтверждают следующие наблюдения.

Распространение раковых клеток от местной опухоли в сосудистую систему происходит за счет образования микроагрегатов (микротромбов), обусловленного взаимодействием раковых клеток с тромбоцитами. Раковые клетки блокированы благодаря защите в микроагрегате и не распознаются клетками иммунной системы. Микроагрегаты могут закрепляться на стенках сосудов, что облегчает дальнейшее проникновение раковых клеток в ткань. Благодаря тому, что образование микротромбов происходит опосредованно за счет связывания фибриногена с фибриногеном рецепторами на активированных тромбоцитах, $\alpha_{IIb}/IIIa$ -антагонисты могут рассматриваться как эффективные ингибиторы метастаз.

Соединения формулы I могут применяться в качестве активных веществ в лекарственных средствах, предназначенных для использования в медицине и ветеринарии, прежде всего для профилактики и/или терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы, тромбоза, инфаркта миокарда, артериосклероза, воспалений, апоплексии, стенокардии, раковых заболеваний, остеолитических заболеваний, таких, как остеопороз, патологических ангиогенных заболеваний, таких, например, как воспаления, офтальмологических заболеваний, диабетической ретинопатии, макулярной дегенерации, миопии, глазного гистоплазмоза, ревматического артрита, остеоартрита, рубеотической глаукомы, язвенного колита, болезни Крона, атеросклероза, псориаза, ангиогенеза и

рестеноза после ангиопластики, вирусной инфекции, бактериальной инфекции, грибковой инфекции, при острой почечной недостаточности и при заживлении ран в качестве средств, способствующих ускорению процесса заживления.

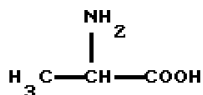
Соединения формулы I могут применяться в качестве обладающих антимикробным действием субстанций при операциях, где используются биоматериалы, имплантаты, катетеры или водители ритма сердца. При этом они проявляют антисептический эффект. Эффект антимикробной активности может быть подтвержден с помощью метода, описанного у P. Valentin-Weigund и др. в Infection and Immunity, 2851-2855 (1988).

Благодаря тому, что соединения формулы I представляют собой ингибиторы связывания фибриногена и тем самым лиганды фибриногенных рецепторов на тромбоцитах, их можно использовать *in vivo* в качестве диагностических средств для обнаружения и локализации тромбов в сосудистой системе, поскольку они могут замещаться, например, радиоактивным или определяемым по УФ-излучению остатком.

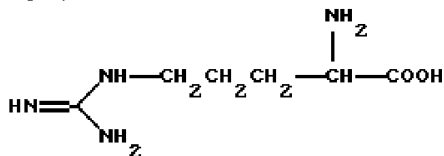
Соединения формулы I, являясь ингибиторами связывания фибриногена, могут использоваться также в качестве вспомогательных средств для изучения процесса метаболизма тромбоцитов на различных стадиях активации или внутриклеточных механизмов передачи сигналов фибриногенного рецептора. Выявляемый фрагмент встраиваемой "метки", например, с помощью меченых ³H-изотопов, позволяет, после связывания с рецептором, изучать указанные механизмы.

Приведенные выше и в последующем сокращенные названия аминокислотных остатков обозначают остатки следующих аминокислот:

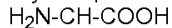
Ala аланин



Arg аргинин



Gly глицин



Далее приняты следующие сокращения, обозначающие:

Ac ацетил

BOC трет-бутоксикарбонил

BzOK бензилоксикарбонил

DCI дициклогексилкарбодимид

DMAП 4-диметиламинопиридин

DMF диметилформамид

ЭДКИ

N-этил-N,N'-(диметиламинопропил)карбодимид

Et этил

ФКК флуорэсцеинкарбоновая кислота

Fmoc 9-флуоренилметоксикарбонил

ГОБТ 1-гидроксibenзотриазол

МБГА 4-метилбензгидриламин

Me метил

Mtr

4-метокси-2,3,6-триметилфенилсульфонил

N-MM N-метилморфолин

OBzl бензиловый эфир

Okt октаноил

OEt этиловый эфир

OMe метиловый эфир

OtBu трет-бутиловый эфир

FOA феноксиацетил

Sal салицилоил

ТФК трифторуксусная кислота

Трт тритил (трифенилметил).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Поскольку вышеназванные аминокислоты могут быть представлены в нескольких энантиомерных формах, например, в качестве компонентов соединений формулы I, указанная группа включает все эти формы, равно как и их смеси (например, DL-формы). Кроме того, аминокислоты, например, в качестве компонентов соединений формулы I, могут быть снабжены соответствующими известными защитными группами.

Предлагаемые согласно изобретению соединения включают также так называемые пролекарственные производные, т.е. модифицированные с помощью, например, алкильных либо ацильных групп, сахаров или олигопептидов соединения формулы I, которые в организме быстро расщепляются до эффективных соединений по изобретению.

К этой группе относятся также биоразлагаемые полимерные производные соединений по изобретению, как это описано, в частности, в Int. Journ. Pharm. 115, 61-67 (1995).

Аминокислоты, конфигурация которых не указана особо, имеют (S)- либо (L)-конфигурацию.

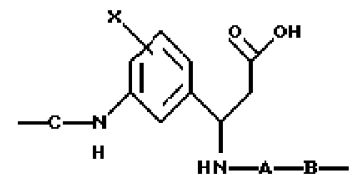
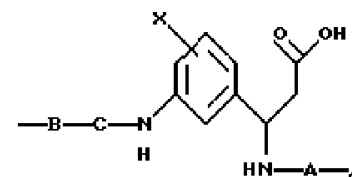
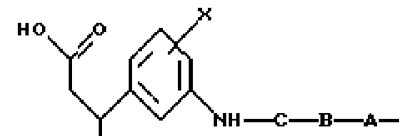
Объектом изобретения является далее способ получения соединений формулы I согласно пункту 1 формулы, а также их солей.

Способ отличается тем, что

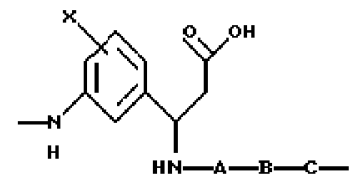
а) соединение формулы III

H-Z-OH (III)

в которой Z представляет собой



или



а X, A, B и C имеют значения, указанные в пункте 1 формулы, либо реакционноспособное производное соединения формулы III обрабатывают

-4-

агентом циклизации или

б) соединение формулы I высвобождают из одного из его функциональных производных путем обработки агентом сольволиза или гидрогенолиза, и/или что основное либо кислотное соединение формулы I переводят путем обработки кислотой или основанием в одну из его солей.

Если не указано иное, то выше и в последующем остатки X, A, B, C, R¹, R², m, n, p, q и Z имеют значения, указанные в формулах I, II и III.

В вышеприведенных формулах X обозначает H, Hal или алкил, предпочтительно H, C₁ или CH₃.

В вышеприведенных формулах алкил имеет 1-6 C-атомов и представляет собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил, а, кроме того, также пентил, 1-, 2- либо 3-метилбутил, 1,1-, 1,2- либо 2,2-диметилпропил, 1-этилпропил, гексил, 1-, 2-, 3- либо 4-метилпентил, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- либо 3,3-диметилбутил, 1- либо 2-этилбутил, 1-этил-1-метилпропил, 1-этил-2-метилпропил, 1,1,2- либо 1,2,2-триметилпропил. Особенно предпочтительно алкил обозначает метил.

R⁷, R⁸, R⁹ и R¹⁰ обозначают предпочтительно H.

Указанные аминокислоты и остатки аминокислот могут быть также дериватизированы, причем предпочтительны N-метильные, N-этильные, N-пропильные, N-бензильные или C α -метильные производные.

K предпочтительным относятся далее прежде всего метиловый, этиловый, пропиловый, бутиловый, трет-бутиловый, неопентиловый или бензиловый эфиры боковых цепей карбоксильной группы, кроме того, также производные аргинина, который по -NH-C(=NH)-NH₂- группе может быть замещен ацетильным, бензоильным, метоксикарбонильным либо этоксикарбонильным остатком.

R⁶ и R^{6'} обозначают предпочтительно, например, H, метил или этил, а также бензил или фенил.

OR⁶ обозначает предпочтительно, например, гидрокси- или метоксигруппу.

COR⁶ представляет собой алканоил и обозначает предпочтительно формил, ацетил, пропионил, бутирил, пентаноил или гексаноил.

Ag представляет собой незамещенный, предпочтительно, как указано выше, однозамещенный фенил, конкретно предпочтительно фенил, о-, м- либо п-толил, о-, м- либо п-этилфенил, о-, м- либо п-пропилфенил, о-, м- либо п-изопропилфенил, о-, м- либо п-трет-бутилфенил, о-, м- либо п-трифторметилфенил, о-, м- либо п-гидроксифенил, о-, м- либо п-нитрофенил, о-, м- либо п-аминофенил, о-, м- либо п-(N-метиламино)фенил, о-, м- либо п-ацетамидофенил, о-, м- либо п-(трифторметокси)фенил, о-, м- либо п-цианфенил, о-, м- либо п-метоксифенил, о-, м- либо п-этоксифенил, о-, м- либо п-карбоксифенил, о-, м- либо п-метоксикарбонилфенил, о-, м- либо п-этоксикарбонилфенил, о-, м- либо

п-бензилоксикарбонилфенил, о-, м- либо п-(карбоксиметилокси)фенил, о-, м- либо п-(метоксикарбонилметилокси)фенил, о-, м- либо п-(метоксикарбонилэтилокси)фенил, о-, м- либо п-(N,N-диметиламино)фенил, о-, м- либо п-(N-этиламино)фенил, о-, м- либо п-(N,N-диэтиламино)фенил, о-, м- либо п-фторфенил, о-, м- либо п-бромфенил, о-, м- либо п-хлорфенил, о-, м- либо п-(дифторметокси)фенил, о-, м- либо п-(фторметокси)фенил, о-, м- либо п-формилфенил, о-, м- либо п-ацетилфенил, о-, м- либо п-пропионилфенил, о-, м- либо п-бутирилфенил, о-, м- либо п-пентаноилфенил, о-, м- либо п-(фенилсульфонамидо)фенил, о-, м- либо п-феноксифенил, о-, м- либо п-метилтиофенил, о-, м- либо п-метилсульфинилфенил, о-, м- либо п-метилсульфонилфенил или нафтил.

Понятие "аминозащитная группа" обозначает предпочтительно ацетил, пропионил, бутирил, фенилацетил, бензоил, толуил, ФОА, метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, БОК, 2-иодэтоксикарбонил, БзОК ("карбобензокси"), 4-метоксикарбонил, Fmoc, Mtr или бензил.

Соединения формулы I имеют по меньшей мере два хиральных центра и поэтому могут быть представлены в различных стереоизомерных формах. Формула I включает все эти формы.

В соответствии с этим объектом изобретения являются прежде всего такие соединения формулы I, в которых по меньшей мере один из названных остатков имеет одно из вышеуказанных предпочтительных значений. Некоторые предпочтительные группы соединений могут быть представлены следующими подпадающими под формулу I субформулами Ia, Ib и Ic, где

в Ia X - H, алкил или Hal,

R¹, R² - H,

m = 0,

n = 3,

p, r = 1 и

q = 2 или 3;

в Ib X - H, алкил или Hal,

R¹, R² - H,

m = 0,

n = 3,

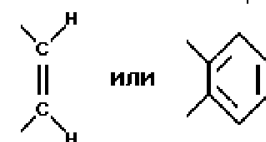
p = 1,

r = 0 и

q = 1 и

в Ic X - H, алкил или Hal,

R¹ и R² оба вместе представляют собой



m = 1,

n = 2,

p, r = 1 и

q = 2.

60 Соединения формулы I, равно как и исходные вещества для их получения в остальном получают по известным методам, описанным в литературе (например, в таких основополагающих публикациях, как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, изд-во Georg-Thieme-Verlag,

Штутгарт), а именно, при соблюдении условий, известных и пригодных для осуществления указанных реакций. При этом могут использоваться также известные, не поясняемые в настоящем описании более подробно варианты.

Исходные вещества при необходимости могут быть также образованы *in situ*, что исключает их обязательное выделение из реакционной смеси и обеспечивает возможность их последующего превращения в соединения формулы I.

Соединения формулы I могут быть получены, например, согласно схемам 1 и 2 (см. в конце описания).

Важный структурный элемент, 3-амино-3-(3-нитрофенил)пропионовую кислоту, из схемы 1 получают согласно Journ. Org. Chem. 25, стр.1758 (1960) из 3-нитробензальдегида, малоновой кислоты и ацетата аммония. При синтезе аналогичных соединений используют соответствующие производные нитробензальдегида.

Соединения формулы I можно получать предпочтительно циклизацией соединений формулы III в условиях синтеза пептидов. При этом целесообразно работать по обычным методам такого синтеза, описанных, например, в Houben-Weyl, 1.c., том 15/II, стр.1-806 (1974).

Реакцию осуществляют предпочтительно в присутствии агента дегидратации, например, карбодиимида, такого, как ДЦКИ или ЭДКИ, можно использовать также, например, ангидрид пропанфосфоновой кислоты (ср. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), дифенилфосфорилазид или

2-этокси-N-этоксикарбонил-1,2-дигидрохинолин, в инертном растворителе, например, в галоидированном углеводороде, таком, как дихлорметан, в простом эфире, таком, как тетрагидрофуран или диоксан, в амиде, таком, как ДМФ или диметилацетамид, в нитриле, таком, как ацетонитрил, в диметилсульфоксиде либо в присутствии этих растворителей, при температурах в интервале от приблизительно -10 до 40, предпочтительно от 0 до 30°C. Для более эффективной внутримолекулярной циклизации перед внутримолекулярным связыванием пептидов целесообразно работать в разбавленных растворах. Продолжительность реакции в зависимости от конкретных условий ее проведения составляет от нескольких минут до 14 дней.

Вместо соединений формулы III могут использоваться также производные соединений формулы III, предпочтительно предварительно активированная карбоновая кислота, или галогенангидрид карбоновой кислоты, симметричный либо смешанный галогенангидрид или же активированный сложный эфир. Остатки такого типа, используемые для активации карбоксильной группы в типичных реакциях ацилирования, описаны в литературе (например, в таких основополагающих публикациях, как Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, изд-во Georg-Thieme-Verlag, Штутгарт). Активированные эфиры целесообразно образовывать *in situ*, например, добавлением ГОБТ'а или N-гидроксисукцинимиды.

Реакцию осуществляют, как правило, в инертном растворителе с использованием

галогенангидрида карбоновой кислоты в присутствии связывающего кислоту агента, предпочтительно органического основания, такого, как триэтиламин, диметиланилин, пиридин или хинолин. Целесообразным и полезным могут оказаться также добавки гидроксида, карбоната либо бикарбоната щелочного или щелочноземельного металла либо другой соли слабой кислоты, образуемой взаимодействием с щелочными или щелочноземельными металлами, предпочтительно соли калий, натрия, кальция или цезия.

Исходные вещества формулы III являются, как правило, новыми. Их можно получать по известным методам синтеза пептидов.

Другая возможность получения соединений формулы I состоит в том, что эти соединения высвобождают из их функциональных производных путем сольволиза, прежде всего гидролиза, или путем гидрогенолиза.

Предпочтительными исходными веществами для сольволиза, соответственно гидрогенолиза являются такие, которые вместо одной или нескольких свободных амино- и/или гидроксигрупп содержат соответствующие защитные амино- и/или гидроксигруппы, предпочтительно такие, которые вместо H-атома, связанного с N-атомом, несут аминоксильную группу, например, такие, которые подпадают под формулу I, однако вместо NH₂-группы содержат NHR'-группу (где R' обозначает аминоксильную группу, например, БОК или БЗОК).

К предпочтительным относятся далее исходные вещества, несущие вместо H-атома гидроксигруппы гидроксизащитную группу, например, такие, которые подпадают под формулу I, однако вместо гидроксифенильной группы содержат R"O-фенильную группу (где R" обозначает гидроксизащитную группу).

Возможно также наличие в молекуле исходного вещества нескольких - идентичных либо различных - амино- и/или гидроксизащитных групп. При наличии отличающихся друг от друга защитных групп последние во многих случаях можно селективным путем отщеплять.

Понятие "аминоксильная группа" общеизвестно и относится к группам, которые способны защищать (блокировать) аминоксильную группу от химических превращений, но которые можно легко удалять по завершении требуемой химической реакции в других местах молекулы. Типичными представителями таких групп являются прежде всего незамещенные либо замещенные ацильные, арильные, аралкоксиметильные или аралкильные группы. Поскольку аминоксильные группы по завершении требуемой реакции (или соответствующей стадии) удаляют, их тип и величина в остальном не играют существенной роли, предпочтительны, однако, группы с 1-20, прежде всего с 1-8 C-атомами.

Понятие "ацильная группа" применительно к предлагаемому способу используется в самом широком смысле. Оно включает ацильные группы, являющиеся производными алифатических, арилифатических, ароматических или гетероциклических карбоновых кислот либо сульфокислот, а

также прежде всего алкоксикарбонильные, арилоксикарбонильные в первую очередь аралкоксикарбонильные группы. В качестве примеров таких апильных групп можно назвать алканоил, такой, как ацетил, пропионил, бутирил; аралканоил, такой, как фенилацетил; ароил, такой, как бензоил или толуил; арилоксиалканоил, такой, как ФОА; алкоксикарбонил, такой, как метоксикарбонил, этоксикарбонил, 2,2,2-трихлорэтоксикарбонил, БОК, 2-иодэтоксикарбонил; аралкилоксикарбонил, такой, как БзОК ("карбобензокси"), 4-метоксибензилоксикарбонил, Fмос; арилсульфонил, такой, как Мтр, Предпочтительными аминоксидными группами являются БОК и Мтр, а также БзОК, Fмос, бензил и ацетил.

Понятие "гидроксизащитная группа" также общеизвестно и относится к группам, которые способны защищать гидроксигруппу от химических превращений, но которые можно легко удалять по завершении требуемой химической реакции в других местах молекулы. Типичными представителями таких групп являются указанные выше незамещенные либо замещенные арильные, аралкильные или ацильные группы, а также алкильные группы. Тип и величина гидроксизащитных групп не играют существенной роли, поскольку их по завершении требуемой химической реакции или соответствующей стадии снова удаляют; предпочтительны группы с 1-20, прежде всего с 1-10 C-атомами. В качестве примеров гидроксизащитных групп можно назвать среди прочих бензил, п-нитробензоил, п-толуолсульфонил, трет-бутил и ацетил, причем особенно предпочтительны из них бензил и трет-бутил. Для защиты СООН-групп предпочтительно использовать их трет-бутиловые эфиры.

Высвобождение соединений формулы I из их функциональных производных осуществляют - в зависимости от используемой защитной группы - например, с помощью сильных кислот, предпочтительно ТФК или перхлорной кислоты, а также с помощью других сильных неорганических кислот, таких, как соляная кислота или серная кислота, сильных органических карбоновых кислот, таких, как трихлоруксусная кислота, или сульфокислот, таких, как бензол- или п-толуолсульфокислота. Присутствие дополнительного инертного растворителя возможно, но не всегда обязательно. В качестве инертных растворителей пригодны предпочтительно органические растворители, например, карбоновые кислоты, такие, как уксусная кислота, простые эфиры, такие, как тетрагидрофуран или диоксан, амиды, такие, как ДМФ, галоидированные углеводороды, такие, как дихлорметан, кроме того, спирты, такие, как метанол, этанол или изопропанол, а также вода. Могут использоваться и смеси названных растворителей. ТФК используют предпочтительно в избытке без добавления другого растворителя. Перхлорную кислоту используют в виде смеси из уксусной кислоты и 70%-ной перхлорной кислоты в соотношении 9:1. Температура, необходимая для отщепления, находится предпочтительно в интервале от приблизительно 0 до приблизительно 50°C, целесообразно

работать в интервале от 15 до 30°C (комнатная температура).

Отщепление групп БОК, OtBu и Mtr может осуществляться, например, предпочтительно с помощью ТФК в дихлорметане или с помощью приблизительно 3 н.-5 н. HCl в диоксане при 15-30°C, Fмос-группу можно отщеплять с помощью приблизительно 5-50%-ного раствора диметиламина, диэтиламина или пиперидина в ДМФ при 15-30°C.

Тритильную группу используют для защиты таких аминокислот, как гистидин, аспарагин, глутамин и цистеин. Ее отщепление, в зависимости от требуемого конечного продукта, проводят с помощью ТФК/10% тиофенола, причем тритильную группу отщепляют от всех вышеназванных аминокислот; при использовании же ТФК/анизола или ТФК/тиоанизола тритильную группу отщепляют лишь от гистидина, аспарагина и глутамина, тогда как ее присутствие в боковой цепи цистеина сохраняется.

Удаляемые гидрогенолитическим путем защитные группы (например, БзОК или бензил) могут отщепляться, например, за счет обработки водородом в присутствии катализатора (например, катализатора на основе благородного металла, такого, как палладий, предпочтительно на носителе, таком, как уголь). В качестве растворителей при этом можно использовать таковые, из числа указанных выше, прежде всего, например, спирты, такие, как метанол или этанол, либо амиды, такие, как ДМФ. Гидрогенолиз осуществляют, как правило, при температурах в интервале от приблизительно 0 до 100°C и давлении в пределах от порядка 1 до 200 бар, предпочтительно при 20-30°C и 1-10 бар. Гидрогенолиз БзОК-группы целесообразно проводить, например, в присутствии 5-10%-ного Pd/C в метаноле или с помощью формиата аммония (вместо водорода) в присутствии Pd/C в метаноле/ДМФ при 20-30°C.

Основание формулы I может переводиться с помощью кислоты в соответствующую кислотно-аддитивную соль, например, взаимодействием эквивалентных количеств основания и кислоты в инертном растворителе, таком, как этанол, и последующим упариванием. Для такой реакции пригодны прежде всего кислоты, которые образуют физиологически приемлемые соли. Так, в частности, можно использовать такие неорганические кислоты, как серная кислота, азотная кислота, галогеноводородные кислоты, такие, как хлористоводородная кислота либо бромистоводородная кислота, фосфорные кислоты, такие, как ортофосфорная кислота, сульфаминокислота, а также органические кислоты, прежде всего алифатические, алициклические, аралифатические, ароматические или гетероциклические одно- либо многоосновные карбоновые, сульфоновые или серные кислоты, как, например, муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, пивалиновая кислота, диэтилуксусная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, пимелиновая кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, винная кислота,

яблочная кислота, лимонная кислота, глюконовая кислота, аскорбиновая кислота, никотиновая кислота, изоникотиновая кислота, метан- либо этансульфокислота, этандисульфокислота, 2-гидроксиэтансульфокислота, бензолсульфокислота, п-толуолсульфокислота, нафталинмоно- и -дисульфокислоты, лаурилсерная кислота. Касательно солей физиологически неприемлемых кислот, например, пикратов, следует отметить, что они могут использоваться для выделения и/или очистки соединений формулы I.

С другой стороны, кислота формулы I взаимодействием с основанием может переводиться в одну из ее физиологически приемлемых металлических или аммониевых солей. В качестве таких солей могут рассматриваться прежде всего соли натрия, калия, магния, кальция и аммония, а также замещенные аммониевые соли, например, соли диметил-, диэтил- или диизопропиламмония, соли моноэтанол-, диэтанол- или диизопропиламмония, соли циклогексил-, дциклогексилламмония, соли дибензилэтилендиаммония, кроме того, например, соли с аргинином или лизином.

Еще одним объектом изобретения является применение соединений формулы I и/или их физиологически приемлемых солей для получения фармацевтических композиций, прежде всего нехимическим путем. При этом их можно использовать совместно с по меньшей мере одним твердым, жидким и/или полужидким носителем либо вспомогательным веществом и при необходимости в сочетании с одним или несколькими другими активными веществами для изготовления соответствующих дозированных форм.

Объектом изобретения являются далее фармацевтические композиции, содержащие в своем составе по меньшей мере одно соединение формулы I и/или одну из его физиологически приемлемых солей. Эти композиции могут применяться в качестве лекарственных средств в медицине или ветеринарии. В качестве носителей для этих композиций могут рассматриваться органические или неорганические вещества, пригодные для энтерального (например, орального), парентерального, местного введения или же для применения в форме ингаляционного спрея и не реагирующие с новыми соединениями, например, вода, масла растительного происхождения, берзильные спирты, алкиленгликоли, полиэтиленгликоли, триацетат глицерина, желатин, углеводы, такие, как лактоза или крахмал, стеарат магния, тальк, вазелины. Для орального назначения служат прежде всего таблетки, пилюли, драже, капсулы, порошки, грануляты, сиропы, микстуры или капли, для ректального применения - суппозитории, для парентерального применения - растворы, предпочтительно масляные либо водные растворы, кроме того, суспензии, эмульсии или имплантаты, для местного применения пригодны мази, кремы или пудра. Новые соединения можно также подвергать лиофилизации и полученные лиофилизаты использовать, например, для приготовления инъекционных препаратов. Указанные композиции можно стерилизовать

и/или они могут содержать в своем составе вспомогательные вещества, такие, как замасливатели, консерванты, стабилизаторы и/или смачиватели, эмульгаторы, соли для регуляции осмотического давления, буферные субстанции, красители, вкусовые добавки и/или одно либо несколько других активных веществ, например, один или несколько витаминов.

В качестве спрея для ингаляции могут применяться спреи, которые содержат активное вещество в растворенной или суспензированной форме в одном пропелленте либо в пропелленте из смеси (например, в CO₂ или во фторхлоруглеводородах). Целесообразно при этом применять активное вещество в микронизированном виде, причем можно добавлять один или несколько дополнительных физиологически приемлемых растворителей, например, этанол. Ингаляцию растворами можно проводить с помощью обычных ингаляторов.

Соединения формулы I и их физиологически приемлемые соли могут применяться в качестве ингибиторов интегрин в первую очередь при борьбе с такими болезнями, как заболевания сердечно-сосудистой системы, тромбозы, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, артериосклероз, апоплексия, стенокардия, опухоли, остеопороз, воспаления, инфекции и рестеноз после ангиопластики.

Соединения формулы I с отличительными признаками по пункту 1 формулы и/или их физиологически приемлемые соли могут найти применение также при патологических процессах, связанных или обусловленных ангиогенезом, прежде всего при онкологических заболеваниях или ревматическом артрите.

Предлагаемые согласно изобретению субстанции, как правило, могут вводиться аналогично другим известным, коммерчески доступным пептидам, но прежде всего аналогично соединениям, описанным в US-A 4472305, предпочтительно в дозировках от порядка 0,05 до 500 мг, прежде всего от 0,5 до 100 мг на одну унифицированную дозу. Суточная доза составляет предпочтительно от порядка 0,01 до 2 мг/кг веса тела пациента. Однако при назначении конкретно тому или иному пациенту специальной дозы последняя зависит от самых разных факторов, например, от эффективности применяемого соединения, от возраста и веса тела пациента, общего состояния здоровья, пола, особенностей питания, от времени и метода введения препарата, скорости выделения, комбинации лекарственных средств и степени тяжести соответствующего заболевания, которое требует данной терапии. Предпочтительно парентеральное применение.

Соединения формулы I могут применяться, кроме того, в качестве лигандов интегрин для изготовления колонок для аффинной хроматографии, предназначенных для получения чистых интегринов.

Лиганд, т.е. соединение формулы I, присоединяют при этом через анкерную функциональную группу, например, карбоксильную группу, по типу ковалентной связи к полимерному носителю. В качестве

полимерных носителей пригодны известные в химии пептидов полимерные твердые фазы с предпочтительно гидрофильными свойствами, например, шитые полисахара, такие, как целлюлоза, сефароза или Sephadex[®], акриламиды, полимер на основе полиэтиленгликоля или Tentakelpolymere[®].

Получение материалов для аффинной хроматографии с целью очистки интегрин осуществляют в условиях, обычных и известных, которые используют при конденсации аминокислот.

Как указывалось выше, соединения формулы I содержат по меньшей мере два хиральных центра и могут быть поэтому представлены в рацемической или оптически активной форме. Полученные рацематы могут по известным методам механическим или химическим путем разделяться на энантиомеры. Предпочтительно из рацемической смеси взаимодействием с оптически активным разделяющим агентом образуют диастереомеры. В качестве разделяющих агентов можно использовать, например, оптически активные кислоты, как, например, D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различные оптически активные камфарные сульфокислоты, такие, как β-камфарная сульфокислота. Предпочтительно также проводить разделение на энантиомеры с помощью колонки, заполненной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином); в качестве элюента пригодна, например, смесь гексан/изопропанол/ацетонитрил, например, в объемном соотношении 82:15:3.

Оптически активные соединения формулы I можно, естественно, получать также по описанным выше методам за счет применения исходных материалов, являющихся уже оптически активными.

Выше и в последующем все температуры указаны в градусах Цельсия. Комнатная температура обозначает температуру, равную 22°C. Под используемым в нижеследующих примерах понятием "обычная переработка" имеется в виду следующее: при необходимости добавляют воду, в зависимости от структурных особенностей конечного продукта устанавливают при необходимости на pH- значения от 2 до 10, экстрагируют простым эфиром или дихлорметаном, органическую фазу отделяют, сушат над сульфатом натрия, фильтруют, упаривают и очищают посредством хроматографии на силикагеле и/или путем кристаллизации.

RT = время удерживания (в минутах) при ЖХВР в следующих системах;

колонка: Lichrosorb[®] RP 18 (250•4; 5 мкм);

элюент А: 0,1% ТФК в воде;

элюент Б: 0,1% ТФК в 90% ацетонитрила, 10% воды;

расход: 1 мл/мин;

градиент: 20-95% Б/50 мин;

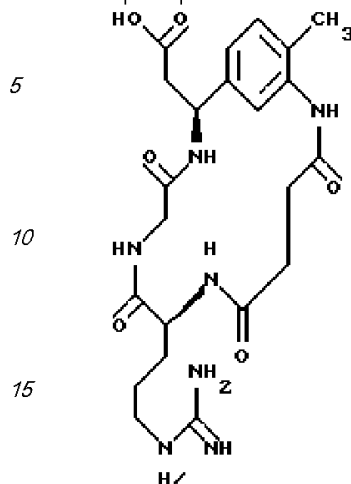
обнаружение: при 215 нм.

Разделение диастереомеров осуществляют предпочтительно в указанных условиях.

Масс-спектрометрия (МО: FAB (бомбардировка ускоренными атомами)

(M+H)⁺.

Пример 1



Синтез циклизуемого соединения

Аналогично схеме 1 синтезируют метиловый эфир (3R,S)-3-амино-3-(4-метил-3-нитрофенил)пропионовой кислоты (3R, S-IX). Этот эфир по известному методу расщепляют на энантиомеры и затем метиловый эфир (3S)-3-амино-3-(4-метил-3-нитрофенил)пропионовой кислоты (3S-IX) аналогично схеме 2 превращают в Мтр-защищенное соединение - метиловый эфир 3S-амино-3-(3-{3-[1-(карбоксиметилкарбамоил)-4-гаунидино-1S-бутилкарбамоил]пропиониламино}-4-метилфенил)пропионовой кислоты (S,S-XIV).

Циклизация

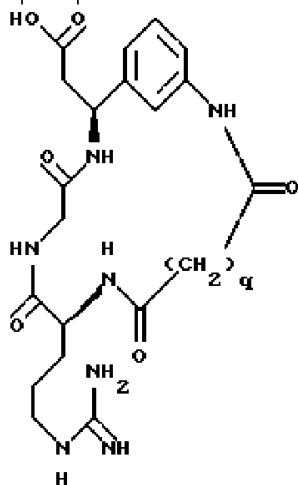
616 мг Мтр-защищенного соединения - метилового эфира 3S-амино-3-(3-{3-[1-(карбоксиметилкарбамоил)-4-гаунидино-1S-бутилкарбамоил]пропиониламино}-4-метилфенил)пропионовой кислоты (S,S-XIV) - растворяют в 80 мл ДМФ и разбавляют 800 мл дихлорметана. После этого охлаждают до -20°C и последовательно добавляют 300 мг ЭДКИ, 98 мг ДМАП и 0,176 мл N-ММ. Затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Далее раствор концентрируют и остаток размешивают в 200 мл полунасыщенного раствора NaHCO₃. Осадок удаляют с помощью нутч-фильтра и промывают. В результате получают 400 мг субстанции, которую очищают посредством препаративной ЖХВР. После хроматографии получают 44 мг Мтр-защищенного циклического соединения - метилового эфира (8S, 14S)-[8-(3-гуанидинопропил)-18-метил-3,6,9,12-тетраоксо-2,7,10,13-тетраазабицикло[13.3.1]нонадека-1(18), 15(19), 16-триен-14-ил]уксусной кислоты, RT 26,1; FAB 716.

Омыление и отщепление Мтр-защитной группы

Путем омыления в КОН/метаноле получают Мтр-защищенное циклическое соединение (8S, 14S)-[8-(3-гуанидинопропил)-18-метил-3,6,9,12-тетраоксо-2,7,10,13-тетраазабицикло[13.3.1]нонадека-1(18), 15(19), 16-триен-14-ил]уксусную кислоту. 25 мг этого соединения растворяют затем в 4,3 мл 98%-ной трифторуксусной кислоты и перемешивают в течение ночи при комнатной

температуре. В завершение раствор центрифугируют и очищают посредством препаративной ЖХВР. В результате получают 9,5 мг (8S,14S)-[8-(3-гуанидинопропил)-18-метил-3,6,9,12-тетраоксо-2,7,10,13-тетраазабицикло [13.3.1]нонадека-1(18),15(19),16-триен-14-ил]уксусной кислоты (8S,14S-IB), RT 20,2; FAB 490.

Примеры 2-3



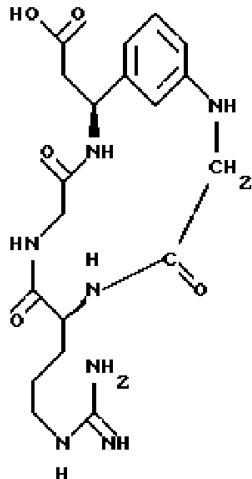
Пример 2 (q=2)

Исходя из 85 мг Мтр-защищенного соединения (8S,14S)-2-(8-(3-гуанидинопропил)-3,6,9,12-тетраоксо-2,7,10,13-тетраазабицикло [13.3.1]нонадека-16,18,19-триен-4-ил)уксусной кислоты, аналогично примеру 1 взаимодействием с 14,7 мл 98%-ной трифторуксусной кислоты получают 13 мг (8S,14S)-2-(8-(3-гуанидинопропил)-3,6,9,12-тетраоксо-2,7,10,13-тетраазабицикло [13.3.1]нонадека-16,18,19-триен-4-ил)уксусной кислоты; RT 17,2; FAB 476.

Пример 3 (q=3)

Исходя из 300 мг Мтр-защищенного соединения (9S,15S)-2-(9-(3-гуанидинопропил)-3,7,10,13-тетраоксо-2,8,11,14-тетраазабицикло [14.3.1]эйкозан-17,19,20-триен-15-ил)уксусной кислоты, аналогично примеру 1 получают 74 мг (9S,15S)-2-(9-(3-гуанидинопропил)-3,7,10,13-тетраоксо-2,8,11,14-тетраазабицикло[14.3.1]эйкозан-17,19,20-триен-15-ил)уксусной кислоты; RT 18,3; FAB 490.

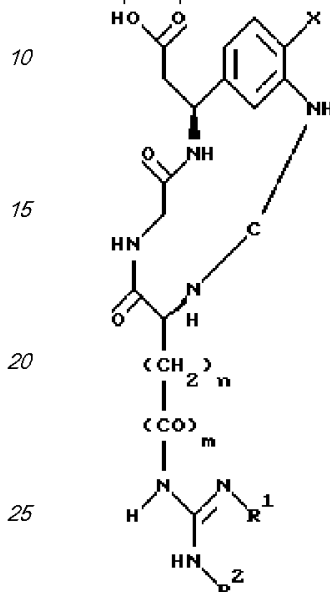
Пример 4



Исходя из Мтр-защищенного соединения -

(6S,12S)-[6-(3-гуанидинопропил)-4,7,10-триоксо-2,5,8,11-тетраазабицикло [11.3.1]гептадека-1(17), 13,15-триен-12-ил]уксусной кислоты, аналогично примеру 1 получают (6S,12S)-[6-(3-гуанидинопропил)-4,7,10-триоксо-2,5,8,11-тетраазабицикло[11.3.1]гептадека-1(17),13,15-триен-12-ил]уксусную кислоту.

Пример 5-8



Аналогично примеру 1 синтезируют следующие соединения (см. таблицу 1).

В нижеследующих примерах представлены фармацевтические композиции и технология их приготовления в соответствующих дозированных формах.

Пример А: Слянки для инъекционных растворов

Раствор из 100 г активного вещества формулы I и 5 г гидрофосфата динатрия в 3 л дважды дистиллированной воды с помощью 2 н. соляной кислоты устанавливают на рН 6,5, стерильно фильтруют, заполняют слянки, лиофилизуют в стерильных условиях и стерильно упоривают. В каждой слянке содержится 5 мг активного вещества.

Пример Б: Суппозитории

Вначале приготавливают смесь из 20 г активного вещества формулы I, 100 г соевого лецитина и 1400 г масла какао, затем расплавляют, разливают в формы и дают застыть. Каждый суппозиторий содержит 20 мг активного вещества.

Пример В: Раствор

Приготавливают раствор из 1 г активного вещества формулы I, 9,38 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ и 0,1 г хлорида бензалкония в 940 мл дважды дистиллированной воды. Затем устанавливают на рН 6,8, доводят до объема 1 л и стерилизуют облучением. Этот раствор может применяться в виде глазных капель.

Пример Г: Мазь

При соблюдении асептических условий приготавливают смесь из 500 мг активного вещества формулы I и 99,5 г вазелина.

Пример Д: Таблетки

Приготавливают смесь из 1 кг активного вещества формулы I, 4 кг лактозы, 1,2 кг картофельного крахмала, 0,2 кг талька и 0,1 кг стеарата магния, которую затем таблетуют по обычной тех пологий таким образом, что каждая таблетка содержит 10 мг

активного вещества.

Пример Е: Драже

Аналогично примеру Д прессуют таблетки, которые затем по обычной технологии покрывают оболочкой из сахарозы, картофельного крахмала, талька, траганта и красителя.

Пример Ж: Капсулы

Из 2 кг активного вещества формулы I по обычной технологии изготавливают капсулы с твердожелатиновым покрытием таким образом, что каждая капсула содержит 20 мг активного вещества.

Пример З: Ампулы

Раствор из 1 кг активного вещества формулы I в 60 л дважды дистиллированной воды стерильно фильтруют, разливают в ампулы, в стерильных условиях лиофилизуют и стерильно укупоривают. В каждой ампуле содержится 10 мг активного вещества.

Пример И: Ингаляционный спрей

14 г активного вещества формулы I растворяют в 10 л изотонического NaCl-раствора и затем этот раствор разливают в обычные, коммерчески доступные баллончики, снабженные насосным приспособлением. Раствор может применяться для ингаляции полости рта и носа. Выдаваемая из баллончика за одно нажатие порция (примерно 0,1 мл) соответствует дозе приблизительно 0,14 мг.

Протокол фармакологических испытаний

Анализ ингибирования рецептора

Очищенный интегрин $\alpha_v\beta_3$ из плаценты человека абсорбировали в лунках микротитровального планшета и нагружали биотинилированным комплексным лигандом - витронектином (VN) к $\alpha_v\beta_3$ в присутствии возрастающих количеств анализируемых соединений.

Методика: 1 мкг-мл⁻¹ конъюгата биотин-лиганд инкубировали с рецептором слизистой оболочки (1 мкг-мл⁻¹) в присутствии пептидов в серийном разведении при 30°C в течение 3 ч. Связанный лиганд измеряли с использованием конъюгата антибиотин-щелочная фосфатаза.

Величина IC₅₀ при связывании биотинилированных лигандов с плацентарным $\alpha_v\beta_3$ человека дана в табл.2.

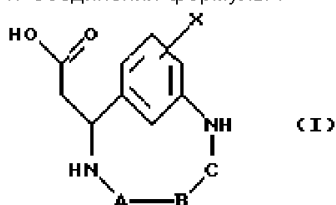
Тестируемые соединения проявляют ингибирующую активность в отношении связывания $\alpha_v\beta_3$ с витронектином.

Литература

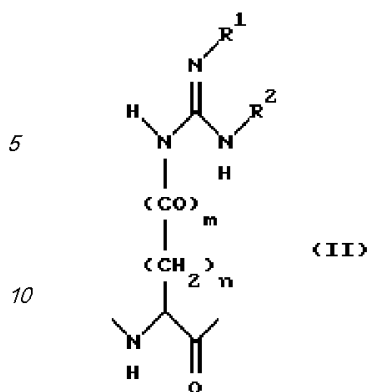
1. Charo I.F., Nannizzi L., Smith J.W., Cheres D.A., Cell. Biol., 111, 2795-2800 (1990).

Формула изобретения:

1. Соединения формулы I

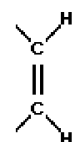


в которой А - Gly;
В - остаток формулы II



где m = 0 или 1, n = 2 или 3;

R¹ и R² каждый независимо друг от друга обозначает H и R¹ и R² оба вместе обозначают также



или



где C - -(CO)-(CH₂)_q(CO)_r, где q = 1, 2 или 3, а r = 0 или 1, или -CO-CH=CH-CO-;

X - H, Cl или C₁-C₆алкил;

причем, если имеются в виду остатки оптически активных аминокислот и производные аминокислот, включены как D-, так и L-формы, а также их соли.

2. Энантиомер или диастереомер соединения формулы I по п. 1.

3. Соединения формулы I по п. 1:

а) (8S, 14S)-2-(8-(3-гуанидинопропил)-3,6,9,12-тетраоксо-2,7,10,13-тетраазабицикло[13.3.1]нонадека-16,18,19-триен-14-ил)уксусная кислота;

б) (9S, 15S)-2-(9-(3-гуанидинопропил)-3,7,10,13-тетраоксо-2,8,11,14-тетраазабицикло[14.3.1]эйкозан-17,19,20-триен-15-ил)уксусная кислота;

в) (8S, 14S)-(8-(3-гуанидинопропил)-18-метил-3,6,9,12-тетраоксо-2,7,10,13-тетраазабицикло[13.3.1]нонадека-1(18), 15(19), 16-триен-14-ил)уксусная кислота;

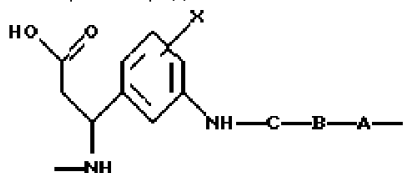
г) (6S, 12S)-(6-(3-гуанидинопропил)-4,7,10-триоксо-2,5,8,11-тетраазабицикло[11.3.1]гептадека-1(17), 13,15-триен-12-ил)уксусная кислота,

а также их соли.

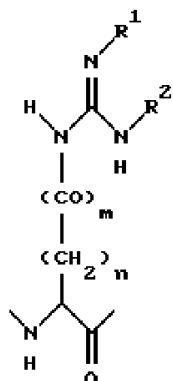
4. Соединения формулы I по п. 1 и их физиологически приемлемые соли в качестве ингибиторов интегрин для борьбы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, с тромбозами, инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, артериосклерозом, апоплексией, стенокардией, опухолями, остеопорозом, воспалениями, инфекциями и рестенозом после ангиопластики.

5. Способ получения соединений формулы I по п. 1 и их солей, отличающийся тем, что

соединение формулы III
 H-Z-OH, (III)
 в которой Z представляет собой



B - остаток



X, A, B, C, R¹, R², n и m имеют значения, указанные в п. 1,

обрабатывают агентом циклизации, после чего соединение формулы I высвобождают из одного из его функциональных производных путем обработки агентом сольволиза или гидрогенолиза и/или полученное соединение формулы I переводят путем обработки кислотой или основанием в одну из его солей.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать интегрин, отличающаяся тем, что она содержит в своем составе по меньшей мере одно соединение формулы I по п. 1 и/или одну из его физиологически приемлемых солей.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

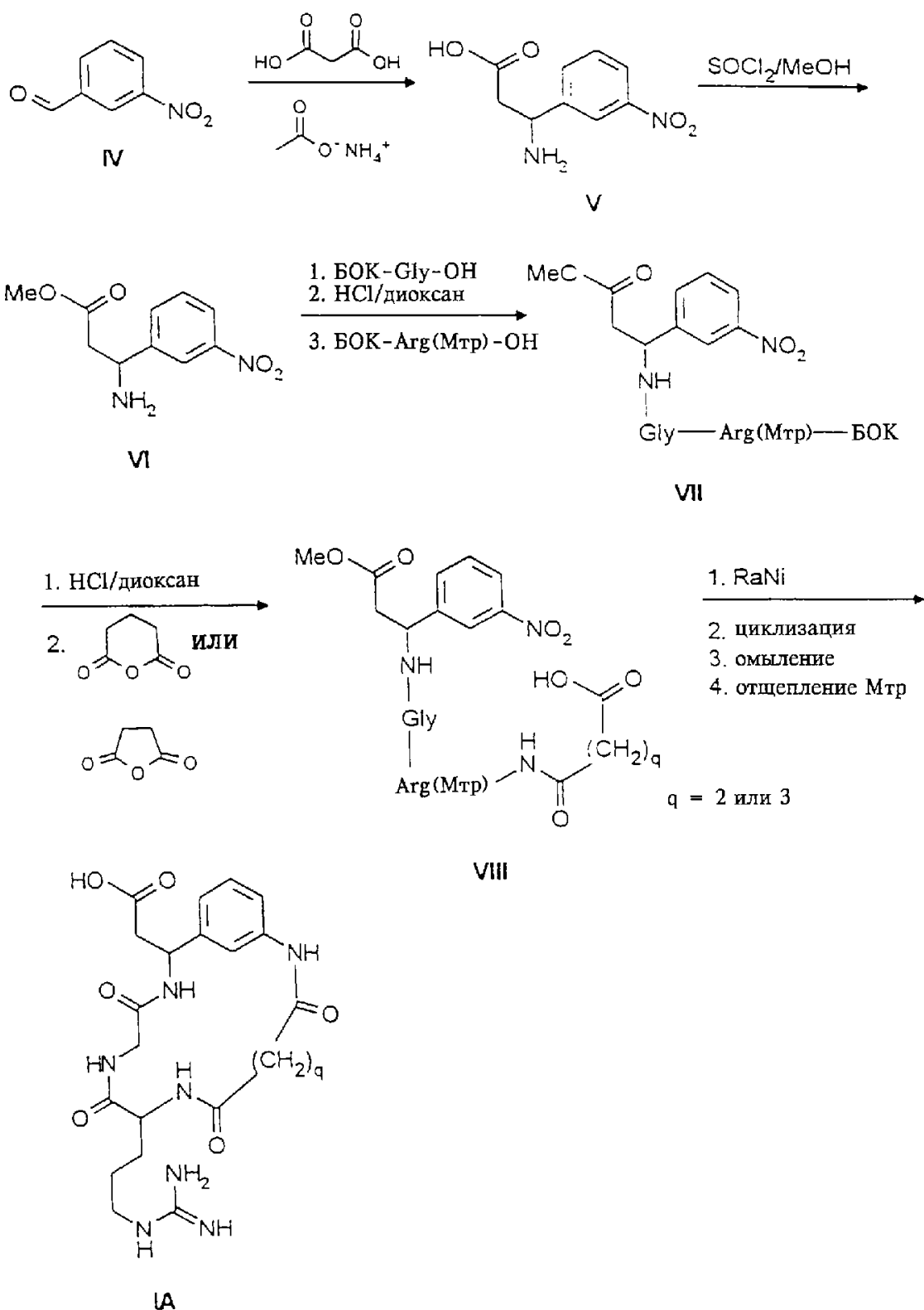
55

60

RU 2200166 C2

RU 2200166 C2

Схема 1



RU 2200166 C2

RU 2200166 C2

Таблица 1

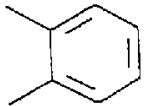
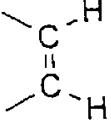
Пример №	X	C	m	n	R ¹ и R ²
5	H	-CO-CH=CH-CO-	0	3	H
6	Cl	-CO-CH ₂ -CH ₂ -CO-	0	3	H
7	CH ₃	-CO-CH ₂ -CH ₂ -CO-	1	2	
8	H	-CO-CH ₂ -CH ₂ -CO-	1	2	

Таблица 2

Соединение	IC ₅₀ [M]
	VN: α _v β ₃
пример 1	2.80E-09
пример 2	7.70E-09
пример 3	2.90E-08

RU 2200166 C2

RU 2200166 C2