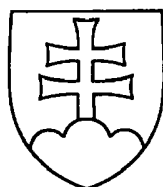


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: **21. 3. 2000**
 (31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/126 673**
 (32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **29. 3. 1999**
 (33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
 (40) Dátum zverejnenia prihlášky: **5. 3. 2002**
 Vestník ÚPV SR č.: **3/2002**
 (62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
 (86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US00/07473**
 (87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO00/58361**

(11), (21) Číslo dokumentu:

1308-2001

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁷:

C07K 14/68,
C07K 14/685,
A61K 38/34,
A61P 3/04

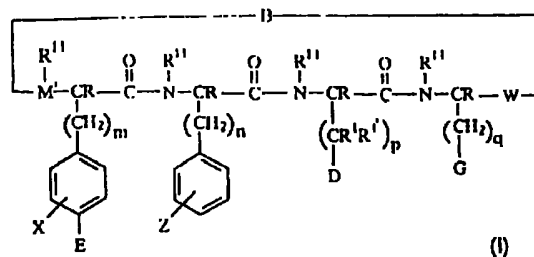
(71) Prihlasovateľ: **THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, Cincinnati, OH, US;**

(72) Pôvodca: **Mazur Adam Wieslaw, Cincinnati, OH, US;**
Wang Feng, Cincinnati, OH, US;
Sheldon Russell James, Fairfield, OH, US;
Ebetino Frank Hal, Cincinnati, OH, US;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov **Cyklický peptidový analóg a jeho výroba**

(57) Anotácia:
 Opísané cyklické peptidové analógy všeobecného vzorca (I) sú vhodné na liečenie ochorení súvisiacich s MC-4 a/alebo MC-3 receptorom, t. j. na liečenie porúch telesnej hmotnosti, ako je obezita, anorexia a kachexia. Uvedené zlúčeniny sú ďalej účinné pri liečení depresie CNS, porúch súvisiacich so správaním sa, porúch súvisiacich s pamäťou, kardiovaskulárnymi funkciami, zápalmi, sepsou, septickým šokom, kardiogénnym šokom, hypovolemickou funkciou, sexuálnou disfunkciou, svalovou atrofiou, ochorení súvisiacich s rastom regeneráciou nervov a vnútromaternicového rastu plodu



Cyklický peptidový analóg a jeho výroba

Oblasť techniky

Predložený vynález sa týka nových ligandov melanokortínového receptora. Tieto ligandy sú cyklické peptidové analógy, ktoré s výhodou vykazujú selektivitu na receptory MC-4 a/alebo MC-3 vzhľadom k iným melanokortínovým receptorom (zvlášť receptora MC-1). Tento vynález sa tiež týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich tieto peptidové analógy a ich použitie pri prevencii alebo liečení stavov ovplyvnených týmito receptormi u živočíchov, vrátane človeka.

Doterajší stav techniky

Melanokortínové peptidy (melanokortíny) sú prírodné peptidové hormóny u zvierat a človeka, ktoré sa viažu na MC-receptory a stimulujú ich. Príklady melanokortínov sú α -MSH (melanocyt stimulujúci hormón), β -MSH, gama-MSH, ACTH (adrenokortikotropný hormón) a ich peptidové fragmenty. MSH je hlavne známy svojou schopnosťou regulovať periférnu pigmentáciu (Eberle 1988), zatiaľ čo ACTH je známy pri indukcii steroidneogenézie (Simpson a Waterman 1988). Melanokortínové peptidy tiež sprostredkovávajú ďalšie početné fyziologické účinky. Uvádza sa o nich, že ovplyvňujú motiváciu, učenie, pamäť, správanie sa, zápal, telesnú teplotu, pocit bolesti, krvný tlak, tep srdca, vaskulárny tonus, natriuresis, krvný tok v mozgu, rast a opravu nervov, placentálny vývoj, syntézu a uvoľňovanie aldosterónu, uvoľňovanie tyroxínu, spermatogézu, hmotnosť vaječníkov, sekréciu prolaktínu a FSH, maternicové krvácanie u žien, sekréciu kožného mazu a feromónov, pohlavnú aktivitu,

erekciu penisu, hladinu glukózy v krvi, vnútromaternicový rast plodu, správanie sa motivované potravou a tiež ďalšie udalosti súvisiace s pôrodom.

ACTH a rôzne MSH peptidy majú spoločné tetrapeptidové jadro His-Phe-Arg-Trp. Všetky tieto peptidy sú odvodené od proteolytického opracovania propeptidu preopiomelanokortínu (POMC). V niekoľkých minulých rokoch bolo identifikovaných päť rozdielnych subtypov melanokortínových receptorov. Tieto MC receptory patrí do skupiny 7 receptorov kondenzovaných s G-proteínom transmembránovej domény. Päť MC receptorov, nazvaných MC-1, MC-2, MC-3, MC-4 a MC-5, je všetkých kondenzovaných stimulačným spôsobom na cAMP. Z týchto receptorov MC-2 receptor je ACTH receptor, pokým ostatné predstavujú subtypy MSH receptorov. MC-1 receptor je prítomný na melanocytoch a melanóme. MC-2 receptor je prítomný prevažne v nadľadvinke. Bolo zistené, že mRNA pre MC-3 receptor je v mozgu rovnako ako placentové a črevné tkanivo (Gantz a spol., 1993a, Desarnaud a spol. 1994, Roselli Rehfuss a spol. 1993). MC-receptor bol primárne nájdený v mozgu (Gantz a spol., 1993b, Mountjoy a spol. 1994). MC-5 receptor je exprimovaný v mozgu rovnako ako v niektorých periférnych tkanivách (Chhajlani a spol. 1993, Gantz a spol., 1994, Griffon a spol. 1994, Labbu a spol. 1994, Barrett a spol. 1994, Fathi a spol. 1994). Nedávne dáta získané od ľudí ukazujú, že všetky klonované MC-receptory majú širšiu distribúciu v tkanivách (Chhajlani, 1996) než sa pôvodne myslelo.

Ako bolo uvedené vyššie, členovia skupiny melanokortínových receptorov môžu byť odlíšení na základe ich distribúcie v tkanivách. MC-4 tak aj MC-3 receptory sú lokalizované v hypotalame, oblasti mozgu, o ktorej sa predpokladá, že je zahrnutá v modulácii správania sa pri jedle. Bolo preukázané, že zlúčeniny vykazujúce selektivitu na MC-4/MC-3 receptory menia príjem potravy po intracerebroventrikulárnej a periférnej injekcii u hlodavcov. Konkrétne u agonistov bolo preukázané, že znižujú kŕmenie, zatiaľ čo antagonisti vykazali zvýšenie kŕmenia. Vid'. Fan W. a spol.: „Role of Melanocortinergic Neurons in

Feeding and the Agouti Obesity Syndrome", *Nature*, 1997 (9. januára), 385 (6612), 165 až 168.

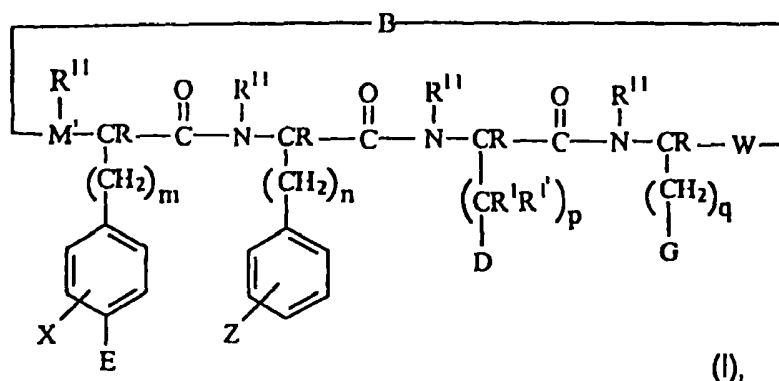
Úloha subtypu MC-4 receptora bola zreteľnejšie definovaná pri regulácii jedenia a regulácii telesnej hmotnosti u cicavcov. Vid'. napr. Huszer D. a spol.: „Targeted Disruption of the Melanocortin- 4 Receptor Results in Obesity in Mice“, *Cell* 1997, 131 až 141; Klebig M.L. a spol.: „Ectopic Expression of the Agouti Gene in Transgenic Mice Causes Obesity, Features of Type II Diabetes, and Yellow Fur“, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1995, 92, 4728 až 4732; Karbon W. a spol.: „Expression and Function of Argt, a Novel Gene Related to Agouti,“ *Abstract from the Nineteenth Annual Winter Neuropeptide Conference 1998*; Fan W. a spol.: „Role of Melanocortinergic Neurons in Feeding and the Agouti Obesity Syndrome“, *Nature*, 1997, 385, 165 až 168; Seely R.J.: „Melanocortin Receptor in Leptin Effects“ *Nature*, 1997, 390, 349; Comuzzie A.G.: „A Major Quantitative Trait Locus Determining Serum Leptin Levels and Fat Mass is Located on Human Chromosome 2“, *Nat. Gen.* 1997, 15, 273 až 276; Chagnon Y.C. a spol.: „Linkage and Association Studies Between the Melanocortin Receptor 4 and 5 Genes and Obesity-Related Phenotypes in the Quebec Family Study“, *Mol. Med.* 1997, 3(10), 663 až 673; Lee F. a Huszar D.: „Screening Methods for Compounds Useful in the Regulation of Body Weight“, spis WO 97/47316 (1997), a Shutter J.R. a spol.: „Hypothalamic Expression of ART, a Novel Gene Related to Agouti, is Up-Regulated in Obese and Diabetic Mutant Mice“, *Gen & Dev.* 1997, 11, 593 až 602. Stimulácia MC-4 receptora endogénnym ligandom, Amsh, poskytuje signál pocitu sýtosti a môže znamenať downstream mediátor leptinového signálu pocitu sýtosti. Predpokladá sa, že získaním účinných agonistov MC-4 receptora možno potlačiť chuť a možno tak dosiahnuť priaznivých účinkov, pokiaľ ide o stratu hmotnosti.

Prihlasovatelia objavili skupinu zlúčenín, ktorá má prekvapujúco vysokú afinitu pre podtypy receptorov MC-4 a/alebo MC-3 a ktoré sú typicky selektívne pre tieto MC receptory vzhľadom k iným podtypom melanokrotínových

receptorov. predovšetkým podtypu MC-1. Predmetom tohto vynálezu je teda získanie chemických zlúčenín, ktoré aktivujú alebo antagonizujú podtypy MC-4 a/alebo MC-3 receptorov. Ďalším predmetom tohto vynálezu je získať prostriedky pre podávanie uvedených zlúčenín zvieratám alebo človeku. Ďalšie predmety tohto vynálezu budú ešte zrejmé z nasledujúceho opisu vynálezu.

Podstata vynálezu

Prihlasovatelia objavili isté štruktúrne požiadavky pre skupinu analógov cyklických peptidov, ktoré sú ligandami podtypov receptorov MC-4 a/alebo MC-3. Štruktúrne požiadavky znamenajú optimálnu veľkosť kruhu analógu peptidového cyklu v príslušnom mieste v analógu, ako je opísané vyššie. Predložený vynález sa teda týka cyklického peptidového analógu, ktorý má štruktúru podľa všeobecného vzorca I.



v ktorom

- A) každé m, n a q je nezávisle vybrané z čísiel od 0 do 4 a p znamená číslo od 0 do 5.
- B) X, ktoré znamená štyri substituenty na fenylovom kruhu iné než E a $-(CH_2)_m$, je nezávisle vybraná z atómu vodíka, atómu halogénu, skupiny OR^8 , $-SR^8$, $-NR^8R^8$, $-N(R^8)SO_2 R^{8''}$, $-SO_2 R^{8''}$, $-SO_2-NR^8 R^8$, alkylu, alkénu, alkínu, kyanovej skupiny, nitroskupiny, skupiny CF_3 , arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu a $R^{8''}$ je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu,

heteroalkylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, alebo dve skupiny X môžu spoločne vytvoriť kondenzovaný kruh s uvedeným fenylovým kruhom.

- C) E je vybrané z atómu vodíka atómu halogénu, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{13}R^{13'}$, $-N(R^{13})SO_2 R^{13''}$, $-SO_2 R^{13''}$, $-SO_2-NR^{13} R^{13'}$ a $-(CH_2)_rPO_2HR^{15}$, kde r znamená číslo 0 až 10 a R^{15} je vybraná z hydroxyly, atómu vodíka a alkylu, alkylu, alkénu, alkínu, kyanovej skupiny, nitroskupiny, skupiny CF_3 , arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, za predpokladu, že každé X znamená atóm vodíka, E neznemá atóm vodíka, kde každá R^{13} aj $R^{13'}$ je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, acylu, heteroalkylu, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu a $R^{13''}$ je vybraná z atómu vodíka, alkylu, heteroalkylu, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu,
- D) Z znamená jeden alebo viacero substituentov nezávisle vybraných z atómu vodíka, hydroxyly, atómu halogénu, tiolu, skupiny OR^9 , $-SR^9$, $-NR^9R^9$, alkylu, acylu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, kde každá R^9 aj R^9 je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, acylu, heteroalkylu, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, alebo niektorej skupiny Z môžu vytvoriť kondenzovaný kruh s uvedeným fenylovým kruhom,
- E) D je vybraná zo skupiny $-N(R^2)C(=NR^3)NR^4R^5$, prípadne substituovaného imidazolového kruhu a skupiny $-NR^4R^5$, pričom
- 1) R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, alkylu, alkénu a alkinyly, alebo R^2 a R^3 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^2 a R^4 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^3 a R^4 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, a

- 2) R^4 a R^5 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, alkylu, alkénu a alkínu alebo R^4 a R^5 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu,
- F) každá R^1 aj $R^{1'}$ je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, arylu a heteroarylu alebo dve skupiny R^1 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku cykloalkylového alebo arylového kruhu, alebo R^1 a R^2 (ak je prítomná) spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^1 a R^3 (ak je prítomná) spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^1 a R^4 (ak je prítomná) spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu,
- G) G je vybraná z prípadne substituovaného bicyklického arylového kruhu a prípadne substituovaného bicyklického heteroarylového kruhu,
- H) každá R^{11} je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, alkénu, alkínu, arylu, heteroarylu a cykloalkylu, a každá R je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, alkénu, alkínu, arylu, heteroarylu a cykloalkylu, alebo skupina R^{11} sa môže spojiť s príslušnou skupinou R pri vzniku kruhu,
- I) W je vybraná z kovalentnej väzby skupiny $-\text{CH}_2-\text{a}-\text{C}(=\text{O})-$,
- J) M' je vybraná z kovalentnej väzby skupiny $-\text{N}-$ a skupiny $-\text{CH}$ a
- K) B znamená prípadne substituovanú mostíkovú skupinu, ktorá viaže M' a W pri vzniku kruhu a obsahuje buď kovalentnú väzbu alebo iónovú väzbu, pričom ak mostíková skupina obsahuje iónovú väzbu, nie je substituovaná alebo je substituovaná nie s viacerými ako 3 aminokyselinovými zvyškami,
- s tým, že ak zlúčenina obsahuje menej než 25 atómov v kruhu, potom fenylový kruh substituovaný skupinou Z má D-konfiguráciu („D-Phe“ alebo „f“), a ďalej s tým, že ak B obsahuje dva alebo viacero Cys zvyškov, ktoré tvoria jednu alebo viacero disulfidových väzieb, uvedená disulfidová väzba (väzby) nie je potrebná pre existenciu cyklického peptidového analógu podľa všeobecného vzorca I.

Tento vynález sa týka farmaceutických prostriedkov obsahujúcich vyššie uvedené zlúčeniny a spôsobov liečenia ochorení vyvolaných MC-3 alebo MC-4 receptorom podávaním týchto zlúčenín.

V nasledujúcej časti je vynález opísaný podrobne.

„Aminokyselina“ znamená alanín (Ala, A), arginín (Arg, R), asparagín (Asn, N), kyselinu aspartovú (Asp, D), cysteín (Cys, C), kyselinu glutámovú (Glu, Q), glutamín (Gln, E), glycín (Gly, G), histidín (His, H), izoleucín (Ile, I), leucín (Leu, L), lyzín (Lys, K), metionín (Met, M), fenylalanín (Phe, F), prolín (Pro, P), serín (Ser, S), treonín (Thr, T), tryptofán (Trp, W), tyrozín (Tyr, Y) a valín (Val, V). Zaužívané trojpísmenové a jednopísmenové skratky sú uvedené v zátvorkách. Užitočné sú tiež nasledujúce modifikované aminokyseliny (trojpísmenové skratky pre každú skupinu sú uvedené v zátvorkách): p-benzoyl-fenylalanín (Bpa), β -(2-naftyl)-alanín (Nal), β -cyklohexylalanín (Cha), 3,4-dichlórfenylalanín (3,4-Dcp), 4-fluórfenylalanín (4-Fpa), 4-nitrofenylalanín (4-Npa), 2-tienylalanín (Tha), 1,2,3,4-tetrahydroizochinolín-3-karboxylová kyselina (Tic), 3-benzotienylalanín (3-Bal), 4-kyanofenylalanín (4-Ypa), 4-jódffenylyalanín (4-Ipa), 4-brómfenylalanín (4-Rpa), 4,4'-bifenylalanín (Bip), pentafluórfenylalanín (Pfp) a β,β -difenylalanín (Dip). Pokiaľ ide o skupiny uvedené vo všeobecnom vzorci I a všeobecnom vzorci A, skupiny, ktoré sú označené jedným písmenom, znamenajú, tak ako sú definované a nevzťahujú sa na jednopísmenové aminokyseliny, ktoré zodpovedajú týmto písmenám.

Písmeno „D“ napísané pred trojpísmenovými skratkami uvedenými vyššie, napr. „D-Nal“ alebo „D-Phe“ označuje D-formu aminokyseliny. Písmeno „L“ napísané pred trojpísmenovými skratkami uvedenými vyššie, znamená L-formu aminokyseliny. V tomto popise, pokiaľ to nie je uvedené inak, neprítomnosť

označenia „D“ alebo „L“ znamená, že skratka sa týka obidvoch foriem, teda D- aj L-formy. Tam, kde sa používa obvyklá jednopísmenová skratka, veľké písmená označujú L-formu a označenie malým písmenami znamenajú D-formu, pokiaľ to nie je uvedené inak.

„Ac“ znamená acetyl (t.zn. $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$)

„Alkoxyskupina“ znamená kyslíkovú skupinu, ktorá ako substituent nesie uhl'ovodíkový reťazec, kde uhl'ovodíkový reťazec znamená alkyl alebo alkén (t.j. –O-alkyl alebo –O-alkén). Medzi výhodné alkoxyskupiny patria (napríklad) metoxyskupina (MeO), etoxyskupina, propoxyskupina a allyoxyskupina.

„Alkyl“ znamená nasýtený uhl'ovodíkový reťazec s 1 až 15 atómami uhlíka, výhodne s 1 až 10, výhodnejšie s 1 až 4 atómami uhlíka. „Alkén“ znamená uhl'ovodíkový reťazec s aspoň jednou (výhodne len jednou) dvojitou väzbou atóm uhlíka - atóm uhlíka a s 2 až 15 atómami uhlíka, výhodne s 2 až 10, výhodnejšie s 2 až 4 atómami uhlíka. „Alkín“ znamená uhl'ovodíkový reťazec s aspoň jednou (výhodne len jednou) trojitou väzbou medzi atómami uhlíka a s 2 až 15 atómami uhlíka, výhodne s 2 až 10, výhodnejšie s 2 až 4 atómami uhlíka. Alkylový, alkénový a alkínový reťazec (v ďalšom označenie pre „uhl'ovodíkové reťazce“) môžu byť priame alebo vetvené a môžu byť substituované alebo nie sú substituované. Výhodné vetvené alkylové, alkénové a alkínové reťazce majú jednu alebo dve vetvy, s výhodou jednu vetvu. Výhodnými reťazcami sú alkyly. Každý alkylový, alkénový a alkínový uhl'ovodíkový reťazec buď nie je substituovaný alebo je substituovaný 1 až substituentami; ak sú substituované sú s výhodou mono-, di- alebo tri-substituované. Každý alkylový, alkénový a alkínový uhl'ovodíkový reťazec môže byť substituovaný atómom halogénu, hydroxyskupinou, aryloxyskupinou (napr. fenyloxyskupinou), heteroaryloxy-skupinou, acyloxyskupinou (napr.

acetoxyskupinou), karboxyskupinou, arylom (napr. fenylom), heteroarylom, cykloalkylom, heterocykloalkylom, spirocyklickou skupinou, amínovou, amidovou, acylamínovou, ketónovou, tioketónovou alebo kyanovou skupinou alebo akoukoľvek ich kombináciou. Medzi výhodné uhl'ovodíkové skupiny patria metyl (Me), etyl, propyl, izopropyl, butyl, vinyl, allyl, butenyl a exometylenyl.

„Nižšia“ alkylová, alkénová alebo alkínová skupina, ako sú tu označované, (napr. „nižší alkyl“) znamená reťazec s 1 až 6, výhodne s 1 až 4 atómami uhlíka v prípade alkylu a s 2 až 6, výhodne s 2 až 4 atómami uhlíka v prípade alkénu alebo alkínu.

„Alkyltioskupina“ znamená skupinu síry, ktorá ako substituent nesie uhl'ovodíkový reťazec, kde uhl'ovodíkový reťazec znamená alkyl alebo alkén (t.j. –S-alkyl alebo –S-alkén). Medzi výhodné alkyltioskupiny patrí (napríklad) metyltioskupina (MeS) a etyltioskupina.

„Aryl“ znamená aromatický uhl'ovodíkový kruh. Arylové kruhy znamenajú monocyklický alebo kondenzovaný bicyklický kruhový systém. Monocyklické arylové kruhy obsahujú 6 atómov uhlíka v kruhu. Monocyklické arylové kruhy sú tiež nazývané ako fenylové kruhy. Bicyklické arylové kruhy obsahujú od 8 do 17 atómov uhlíka, výhodne 9 až 12 atómov uhlíka v kruhu. Medzi bicyklické arylové kruhy patria kruhové systémy, z ktorých jeden kruh znamená aryl a druhý kruh znamená aryl, cykloalkyl alebo heterocykloalkyl. Výhodné bicyklické arylové kruhy obsahujú 5-, 6- alebo 7-členné kruhy kondenzované s 5-, 6- alebo 7-člennými kruhmi. Arylové kruhy buď nie sú substituované alebo môžu byť substituované 1 až 2 substituentami na kruhu. Aryl môže byť substituovaný atómom halogénu, kyanovou skupinou, nitroskupinou, hydroxylom, karboxyskupinou, amínovou, acylamínovou, alkylovou, heteroalkylovou, halogénalkylovou a fenylovou skupinou, aryloxyskupinou, heteroaryloxyskupinou

alebo akoukoľvek ich kombináciou. Medzi výhodné arylové kruhy patrí naftyl, tolyl, xylyl a fenyl. Najvýhodnejšou skupinou arylového kruhu je fenyl.

„Aryloxyskupina“ znamená atóm kyslíka, ktorý nesie aryl, (t.j. $-\text{O}-\text{aryl}$). Medzi výhodné aryloxyskupiny patrí (napríklad) fenoxyskupina, naftylloxyskupina, metoxyfenoxyskupina a metyléndioxyfenoxyskupina.

„Bázické aminokyseliny“, ako sú tu použité, znamenajú His, Lys a Arg.

„Bc“ znamená butyryl (t.j. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})-$).

„Cykloalkyl“ znamená nasýtený alebo nenasýtený uhlíkový kruh. Cykloalkylové kruhy znamenajú monocyklické alebo kondenzované systémy, spiro-systémy alebo mostíkové bicyklické kruhové systémy. Monocyklické cykloalkylové kruhy obsahujú od 7 do 17 atómov uhlíka, výhodne 7 do 12 atómov uhlíka v kruhu. Výhodné bicyklické cykloalkylové kruhy obsahujú 4-, 5-, 6- alebo 7-členné kruhy kondenzované s 5-, 6- alebo 7-člennými kruhmi. Cykloalkylové kruhy sú buď nesubstituované alebo môžu byť substituované 1 až 4 substituentami v kruhu. Cykloalkyl môže byť substituovaný atómom halogénu, kyanovou skupinou, alkylom, heteroalkylom, halogénalkylom, fenylom, ketoskupinou, hydroxylom, karboxyskupinou, amínovou skupinou, acylamínovou skupinou, aryloxyskupinou, heteroaryloxyskupinou alebo akoukoľvek ich kombináciou. Medzi výhodné cykloalkylové kruhy patria cyklopropyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

„Kondenzovaný“ znamená cyklické skupiny s aspoň dvomi atómami kruhov, výhodný maximálny počet kondenzovaných cyklov sú tri.

„Atóm halogénu“ znamená atóm fluóru (F), atóm chlóru (Cl), atóm brómu (Br) alebo atóm jódu (J).

„Heteroatóm“ znamená atóm dusíka, síry alebo kyslíka, na ktorý môže byť naviazaná jedna alebo viacero skupín podľa valencie heteroatómu; v prípadoch atómu dusíka môže byť prípadne naň naviazaný jeden atóm kyslíka donorovou alebo akceptorovou väzbou, takže sa vytvorí N-oxid. Skupiny, ktoré obsahujú viac než jeden heteroatóm, môžu obsahovať rôzne heteroatómy.

„Heteroalkyl“ znamená nasýtený alebo nenasýtený reťazec obsahujúci atóm uhlíka a aspoň jeden heteroatóm, pričom žiadne dva heteroatómy nie sú vedľa seba. Heteroalkylové reťazce obsahujú od 2 do 15 atómov (atómov uhlíka a heteroatómov) v reťazci, výhodne 2 až 10, výhodnejšie 2 až 5. Medzi heteroalkyly napríklad patria alkoxyskupiny (t.j. –O-alkyl alebo –O-heteroalkyl). Heteroalkylové reťazce môžu byť priame alebo vetvené. Výhodné vetvené heteroalkyly majú jednu alebo dve vetvy, výhodne jednu vetvu. Výhodný heteroalkyl má jednu alebo viacero dvojitých väzieb (označovaný tu tiež ako „heteroalkenyl“) a/alebo jednu alebo viacero trojitých väzieb (označovaný tu tiež ako „heteroalkenyl“). Výhodné nenasýtené heteroalkyly má jednu alebo dve dvojité väzby alebo jednu trojitú väzbu, výhodnejšie jednu dvojitú väzbu. Heteroalkylové reťazce nemusia byť substituované, alebo môžu byť substituované jedným až 4 substituentami. Výhodné substituované heteroalkyly sú mono-, di- alebo tri-substituované. Heteroalkyl môže byť substituovaný nižším alkylom, atómom halogénu, hydroxylom, aryloxyskupinou, heteroaryloxyskupinou, acyloxyskupinou, karboxyskupinou, monocyklickou arylovou skupinou, heteroarylom, cykloalkylom, heterocykloalkylom, spirocyklom, amínovou skupinou, acylamínovou skupinou, amidovou skupinou, ketónovou skupinou, tioketónovou skupinou, kyanovou skupinou alebo akoukoľvek ich kombináciou.

„Heterocykloalkyl“ znamená nasýtený alebo nenasýtený, nearomatický kruh obsahujúci atómy uhlíka a 1 až 4 (výhodne 1 až 3) heteroatómy v kruhu, pričom žiadne dva heteroatómy neležia v kruhu vedľa seba a žiadny atóm uhlíka, ktorý má vedľa seba heteroatóm, nemá tiež na sebe hydroxylovú, amínovú alebo tiolovú skupinu. Heterocykloalkylové kruhy sú monocyklické alebo sú kondenzované, mostíkové alebo ide o spirobicyklické kruhové systémy. Monocyklické heterocykloalkylové kruhy obsahujú od 4 do 9 atómov (atómov uhlíka alebo heteroatómov), výhodne od 5 do 7 atómov v kruhu. Bicyklické heterocykloalkylové kruhy obsahujú od 7 do 17 atómov, výhodne 7 až 12 atómov v kruhu. Bicyklické heterocykloalkylové kruhy môžu byť kondenzované systémy, spirostémy alebo mostíkové kruhové systémy. Výhodné bicyklické heterocykloalkylové kruhy obsahujú 5-, 6- alebo 7-členné kruhy kondenzované s 5-, 6- alebo 7-člennými kruhmi. Heterocyklické kruhy buď nie sú substituované alebo môžu byť na kruhu substituované jedným až 4 substituentami. Heterocykloalkyl môže byť substituovaný atómom halogénu, kyanovou skupinou, hydroxylom, karboxyskupinou, ketoskupinou, tioketoskupinou, amínovou skupinou, acylamínovou skupinou, acylovou skupinou, amidovou skupinou, alkylom, heteroalkylom, halogénalkylom, fenylom, fenoxyskupinou alebo akoukoľvek ich kombináciou.

„Heteroaryl“ znamená aromatický kruh obsahujúci atómy uhlíka a 1 až 6 heteroatómov v kruhu. Heteroarylové kruhy znamenajú monocyklické alebo kondenzované bicyklické kruhové systémy. Monocyklické heteroarylové kruhy obsahujú od 5 do 9 atómov (atómov uhlíka a heteroatómov), výhodne 5 alebo 6 atómov v kruhu. Bicyklické heteroarylové kruhy obsahujú od 8 do 17 atómov, výhodne od 8 do 12 atómov v kruhu. Medzi bicyklické heteroarylové kruhy patria kruhové systémy, z ktorých jeden kruh znamená heteroaryl a ďalší kruh znamená aryl, heteroaryl, cykloalkyl alebo heterocykloalkyl. Výhodné bicyklické

heteroarylové kruhové systémy obsahujú 5-, 6- alebo 7-členné kruhy kondenzované s 5-, 6- alebo 7-člennými kruhmi. Heteroarylové kruhy nemusia byť substituované, ale môžu byť na kruhu substituované jedným až 4 substituentami. Heteroaryl môže byť substituovaný atómom halogénu, kyanovou skupinou, nitroskupinou, hydroxylom, karboxyskupinou, amínovou skupinou, acylamínovou skupinou, alkylom, heteroalkylom, halogénalkylom, fenylo, aryloxyskupinou, heteroaryloxyskupinou alebo akoukoľvek ich kombináciou. Medzi výhodné heteroarylové kruhy patria tienyl, tiazolo, imidazyl, purinyl, pyrimidyl, pyridyl a furanyl.

„MC-4 agonista“ a „MC-3 agonista“, ako sa tu označujú, znamenajú zlúčeninu s afinitou na MC-4 receptor alebo MC-3 receptor, ktorá smeruje k merateľnej biologickej aktivite v bunkách, tkanivách alebo organizmoch, ktoré obsahujú MC-4 alebo MC-3 receptor. Testy, ktoré vykazujú MC-4/MC-3 agonistickú aktivitu zlúčenín, sú v oblasti techniky známe. Jedným z používaných testov je BioTrak™ cAMP priamy enzýmový imunotestovací systém (EIA) od Amersham Pharmacia Biotech, ktorý kvantitatívne vyhodnocuje cAMP odpoveď buniek na MC ligandy. Tento systém umožňuje jednoduché kvantitatívne stanovenie celkového bunkového cAMP merania v bunkách ktoré sú vystavené pôsobeniu selektívnych ligandov. Stručne zhrnuté: HEK bunky stabilne transfekované MCV-1, MC-4 alebo MC-3 receptory sa vysejú na mikrotitrovacie dosky s 96 jamkami a nechajú sa na nich rásť cez noc. Bunky sa dajú do kontaktu s príslušným MC ligandom 1 hodinu a potom sa lýzujú. Frakcia lýzovaného bunkového extraktu sa prenesie na testovaciu dosku. Podľa inštrukcií zostavy sa vykoná ELISA test. Každá doska obsahuje množstvo cAMP štandardov pre výpočet štandardnej krivky rovnako ako plného MC agonistu ako pozitívnu kontrolu pre každý MC receptor. cAMPA aktivita sa vyráta ako % z maximálnej cAMP aktivity plnej MC agonistovej kontroly.

„MC-4 agonista“ a „MC-3 agonista“ ako sa tu označujú, znamenajú zlúčeniny s afinitou na MC-4 receptor alebo MC-3 receptor a s blokovaním stimulácie známym MC agonistom. V oblasti techniky sú dobre známe testy, ktoré demonštrujú MC-4/MC-3 agonistickú aktivitu zlúčenín.

„MC-3 receptor“ a „MC-4 receptor“, ako sa tu označujú, predstavujú známe

MC-3 a MC-4 receptory, ich useknuté varianty a neopísané receptory. MC-3 receptory sú opísané v prácach Gantza a spol., vid'. vyššie (ľudský MC-3), Desamauda a spol., vid'. vyššie (myši MC-3) Reyfussa a spol.: „Identification of a Receptor for Gamma Melanotropin and Other Proopiomelanocortin Peptides in the Hypothalamus and Limbic System“, *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 1993, 90, 8856 až 8860 (krysi MC-3). MC-4 receptory sú opísané v prácach Gantza a spol., vid'. vyššie (ľudský MC-4), J.D.Alvara a spol.: „Morphine Down-Regulates Melanocortin-4 Receptor Expression in Brain Regions that Mediate Opiate Addition“, *Mol-Pharmacol. Sep.* 1996, 50 (3), 583 až 591 (krysi MC-4) a Takeuchi S. a Takahashi S.: „Melanocortin Receptor Genes in the Chicken-Tissue Distributions“, *Gen-Comp-Endocrinol.* 1998, november, 112 (2), 220 až 231 (kuraci MC-4).

„Merateľný“, ako sa tu používa, znamená, že biologický účinok je jednak reprodukovateľný tak aj významne odlišný od variability nulovej hodnoty testu.

„Farmaceuticky prijateľná soľ“ znamená kationovú soľ vytvorenou v akejkoľvek kyselinovej skupine (napr. karboxylovej kyseliny) alebo aniónovú soľ vytvorenou v akejkoľvek bázeickej (napr. amínovej) skupine. V oblasti techniky sú známe také soli, ako je opísané vo svetovej patentovej publikácii 87/05297 (Johnston a spol.), publikovanej 11. septembra 1987, ktorá je tu zaradená ako odkaz. Medzi výhodné kationové soli patria soli alkalických kovov (ako je sodná

a draselná), soli kovov alkalických zemín (ako je horčík a vápnik) a organické soli. Medzi výhodné aniónové soli patria halogenidy (ako sú chloridové soli), sulfonáty, karboxyláty, fosfáty a podobné. Medzi tieto soli zreteľne patria adičné soli, ktoré môžu mať optické centrum. Napríklad chirálna vínanová soľ sa môže pripraviť zo zlúčenín podľa tohto vynálezu a táto definícia zahŕňa takéto soli.

Odborníkom z odvetvia sú takéto soli známe a zbehlý odborník je schopný pripraviť akékoľvek množstvo solí na základe znalostí z oblasti techniky. Ďalej si je potrebné uvedomiť, že spôsobilý odborník môže preferovať jednu soľ pred inou z dôvodov rozpustnosti, stability, nenáročného zostavovania do prostriedku, voči obdobným. Zostavenie a optimalizácia takýchto solí je nie je problémom pre odborníka v oblasti techniky s primeranými schopnosťami a praxou.

„Selektívny“, ako sa tu používa, znamená, že má aktivačnú preferenciu pre špecifický receptor pred inými receptormi, ktorá môže byť kvantitatívne vyhodnotená testami na celých bunkách, tkanivách alebo organizme, ktoré demonštrujú receptorovú aktivitu, ako je vyššie uvedený systém cAMP enzýmového imunotestu (EIA). Selektivita zlúčenín sa určí pri porovnaní jej hodnoty EC_{50} voči relevantným receptorom, na ktoré sa odvoláva. Použitie pojmu „selektívny od iných MC receptorov“, ako sa tu používa, znamená selektívny od všetkých receptorov MC-1, MC-2 a MC-5. Napríklad zlúčenina, ktorá má EC_{50} 8 nM na MC-4 receptor a $EC_{50} \geq 80$ nM na MC-1, MC-2 a MC-5 receptory, má pomer selektivity MC-4 receptora k iným receptorom aspoň 1 : 10. Ďalej si je potrebné uvedomiť, že selektivita sa môže vzťahovať tiež na jeden z receptorov MC-1, MC-2 alebo MC-5 samostatne. . Napríklad zlúčenina, ktorá má EC_{50} 8 nM na MC-4 receptor a EC_{50} 80 nM na MC-1, má pomer selektivity MC-4 receptora k MC-1 receptoru 1 : 10. Takáto zlúčenina je selektívna voči MC-1 receptoru bez ohľadu na hodnotu EC_{50} pre MC-2 alebo MC-5.

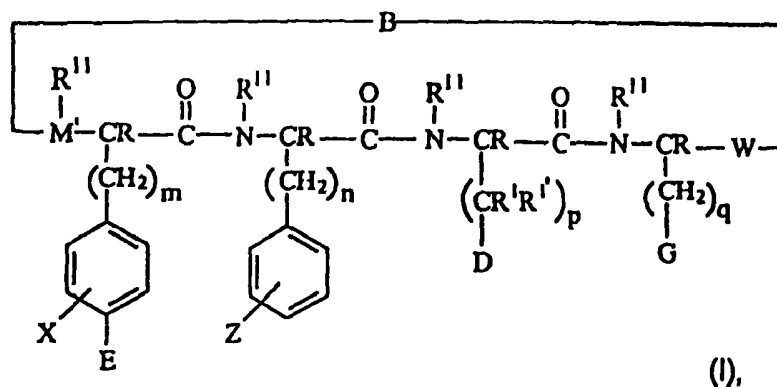
Podrobnejšie je selektivita opísaná nižšie a môže byť určená napríklad pomocou programu Prism v 2.0, ktorý je dostupný od GraphPad, Inc.

„Spirocyklus“ znamená alkylový alebo heteroalkylový diradikálový substituent alkylu alebo heteroalkylu, v ktorom je uvedený diradikálový substituent pripojený geminálne a uvedený diradikálový substituent tvorí kruh, ktorý obsaňuje 4 až 8 atómov (uhlíka alebo heteroatómov), výhodne 5 alebo 6 atómov.

„Substituovaný“ znamená, že jeden alebo niekoľko atómov vodíka je nezávisle substituovaných alkylom, halogénovaným alkylom, alkenylom, halogénovaným alkenylom, alkynylom, halogénovaným alkynylom, cykloalkylom, halogénovaným cykloalkylom, halogénovaným cykloheteroalkylom, cykloalkenylom, halogénovaným cykloalkenylom, cykloheteroalkenylom, halogénovaným cykloheteroalkenylom, arylom, halogénovaným arylom, heteroarylom, halogénovaným heteroarylom a/alebo funkčnou skupinou. Navyše, ak „substituovaná“ štruktúra znamená cyklickú štruktúru napojenú na inú cyklickú štruktúru (iné cyklické štruktúry), táto ďalšia cyklická štruktúra (štruktúry) môže byť tiež substituovaná.

„Solvát“ znamená komplex vytvorený kombináciou rozpustenej látky (napr. cyklického MC-4/MC-3 receptorového ligandu podľa predloženého vynálezu) a rozpúšťadla (napr. vody). Vid'. J.Honig a spol.: *The Van Nostrand Chemist's Dictionary*, strana 650 (1953). Medzi farmaceuticky prijateľné rozpúšťadlá používané podľa tohto vynálezu patria tie rozpúšťadlá, ktoré neinterferujú s biologickou aktivitou zlúčeniny (napr. voda, etanol, kyselina octová, N,N-dimetylformamid a ďalšie známe rozpúšťadlá alebo rozpúšťadlá jednoducho zostavené schopným odborníkom).

II. Zlúčeniny: Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sú ligandy MC-4 alebo MC-3 receptora podľa všeobecného vzorca I.



v ktorom B, X, E, Z, D, G, R, R¹, R^{1'}, R¹¹, m, n, p a q znamenajú tie súčasti vzorca ako je to uvedené v časti popisu vynálezu.

Pokiaľ ide o všeobecný vzorec I je vidieť, že zlúčeniny obsahujú dôležitý základný skelet prírodnej aminokyselinovej sekvencie Tyr (alebo substituovaný Phe)-Phe-J-M (podľa vyššie uvedeného opisu, ak prv aminokyselina znamená Phe, mala by byť substituovaná a s výhodou znamená Tyr), kde J znamená aminokyselinu, ktorej postranný vzorec znamená skupinu obsahujúcu atóm dusíka (napr. Arg, His alebo Lys) alebo jej derivát a M znamená bicyklickú aromatickú skupinu (napr. Trp alebo naftylamín alebo jeho derivát). Výhodné sú tie zlúčeniny, v ktorých J znamená Arg alebo derivát Arg a M znamená Trp alebo derivát Trp. Uvádza sa, ako je to uvedené vo všeobecnom vzorci I, že substitúcia prírodných aminokyselín je možná bez straty vlastností MC-3/MC-4 ligandu. Teda aj keď sa tu odkazuje na sekvenciu Phe(Tyr)-Phe-J-M, rozumie sa, že je umožnená substitúcia podľa popisu všeobecného vzorca I.

Prihlasovatelia zistili, že na získanie optimálnej agonistickej alebo antagonistickej aktivity by mala kruhová skupina výhodne obsahovať od 25 do 27 atómov v kruhu. To znamená, že kruh obsahujúci uvedené skupiny

a mostíkovú časť B, výhodne obsahuje od 25 do 27 atómov v kruhu. Potrebne je si uvedomiť, že ďalšie aminokyseliny alebo iné častice môžu byť zahrnuté ako substituenty cyklickej štruktúry vo všeobecnom vzorci I bez negatívneho dopadu interakcie s MC-3/MC-4 receptorom.

Je prekvapujúce, že zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I majú afinitu na MC-4 a/alebo MC-3 receptor. Je to dané tým, že lineárna zlúčenina BIM-22015 v podstate nepreukazuje žiadnu afinitu na akýkoľvek melanokortínový receptor, vrátane MC-3 a MC-4, aj keď sa líši od endogénnej MSH v oblasti 6-9 len substitúciou Tyr za His v polohe 6 (používa sa prirodzené číslovanie α -MSH). Vid. napr. Schioth H.B. a spol.: „Selectivity of [Phe-17], [Ala6] a [D-Ala4, Gln5, Tyr6] Substituted ACTH (4-10) Analogues for the Melanocortin Receptors“, *Peptides* 1997, 18 (5), 761 až 763.

-Tyr-Phe-Arg-Trp-	BIM-22015
6 7 8 9	
-His-Phe-Arg-Trp-	alfa-MSH
6 7 8 9	

Dalo by sa tiež predpovedať, že prihlasovaným zlúčeninám by tiež chýbala afinita pre tieto receptory danej všeobecnej domény -Tyr-Phe-Arg-Trp-, ktorú výhodné zlúčeniny majú spolu s BIM-22015. To znamená, že logickým záverom je, že His v polohe 6 je rozhodujúci alebo minimálne His v polohe 6 nemôže byť nahradený substituovaným Phe alebo Tyr. Prekvapujúco to nie je tento prípad, pretože prihlasované zlúčeniny vykazujú významnú afinitu ako pre MC-3 tak aj pre MC-4 receptory. Bez ohľadu na teóriu prihlasovateľa veria, že prekvapujúco vysoká afinita predložených zlúčenín existuje vďaka tvaru týchto zvyškov indukovaných cyklickou povahou molekúl. To znamená, že cyklický aspekt zlúčenín poskytuje rigiditu, ktorá im umožňuje interagovať s relevantnými

väzobnými miestami MC-4/MC-3 receptora. Navyše sa objavuje, že prekvapujúca schopnosť zachovávať výhodnú skupinu podobajúcu sa Tyr, poskytuje žiadanú selektivitu vzhľadom k iným MC receptorom, najmä k MC-1 receptoru.

Pokiaľ ide o skupinu B, tento mostík môže byť vo forme kovalentných väzieb alebo alternatívne môže obsahovať soľný mostík pochádzajúci z tvorenia iónových väzieb. Mostíková časť môže byť svojou povahou celkom peptidická (t.j. obsahujúca len aminokyseliny), nepeptidická (t.j. neobsahujúca žiadnu aminokyselinu), alebo môže obsahovať peptidickú aj nepeptidickú časť. Mostík môže obsahovať alifatické skupiny, aromatické skupiny alebo heteroaromatické skupiny alebo akúkoľvek ich kombináciu. Mostík výhodne obsahuje aspoň dve aminokyseliny, takže zlúčeniny podľa predloženého vynálezu obsahujú aspoň 6 aminokyselinových skupín. B výhodne neobsahuje 3 príslušné aminokyseliny, ktoré všetky znamenajú bázické aminokyseliny. Navyše, ak B obsahuje dva alebo viacero Cys zvyškov, ktoré tvoria jednu alebo viacero disulfidových väzieb, uvedená disulfidová väzba (väzby) nie je potrebná pre existenciu cyklickej molekuly podľa všeobecného vzorca I. Inými slovami, štiepenie takejto disulfidovej väzby (väzieb) nespôsobuje stratu kruhu vytvoreného spojením skupín M'a W vo všeobecnom vzorci I.

V inom uskutočnení bude mostík výhodne obsahovať omega-aminokyseliny s dlhým reťazcom, v ktorých sú amínová a karboxylová skupina oddelené 4 až 6 metylénovými skupinami, alebo kombináciou uvedených omega-aminokyselín a aminobenzoových kyselín.

V inom, výhodnom, uskutočnení bude mostíková časť obsahovať všetky kovalentné väzby, ako je amidová väzba. Napríklad mostík bude obsahovať amid vytvorený chemickým skondenovaním amínovej skupiny na postrannom

reťazci aminokyselín, ako je Lys alebo Orn, a karboxylovej skupiny v postrannom reťazci aminokyselinovej skupiny, ako je Asp alebo Glu. Mostíková časť môže tiež obsahovať amid vytvorený medzi amínovou a karboxylovou skupinou napojenými na α -atóm uhlíka mostíkovej časti aminokyselín (v ďalšom označovaná ako „ α -amínová“ skupina aminokyseliny alebo „ α -karboxylová“ časť aminokyseliny). V inej alternatíve mostíková časť môže obsahovať amid vytvorený medzi akoukoľvek kombináciou amínovej skupiny v postrannom reťazci alebo karboxylovou skupinou v postrannom reťazci a α -amínovou a α -karboxylovou skupinou. Mostíkové zvyšky môžu znamenať štruktúry obsahujúce amínovú alebo karboxylovú skupinu inú než prírodné aminokyseliny, medzi ktoré patrí napr. 6-aminohexánová kyselina, ako zvyšok obsahujúci amínovú skupinu, a kyselina jantárová, ako zvyšok obsahujúci karboxylovú skupinu. Tento vynález ďalej umožňuje mostíkovanie jadrovej sekvencie -Tyr-Phe-Arg-Trp- použitím iných typov chemických funkcií. V tomto prípade mostíkové skupiny môžu obsahovať rozmanité skupiny a substituenty, medzi ktoré patria alifatické, aromatické a heterocyklické skupiny. Ak je kovalentne naviazaný, môže byť mostík naviazaný rôznymi väzbami, medzi ktoré patria (ale bez obmedzenia na ne) amidové, esterové, éterové, tioéterové, aminoalkylové alebo aminoarylové väzby. Ak B znamená kovalentnú väzbu, výhodné sú zlúčeniny, ktoré majú od 24 do 30 atómov v kruhu, výhodnejšie sú zlúčeniny s 25 až 27 atómami v kruhu.

Mostíková skupina môže alternatívne znamenať iónovú väzbu/asociáciu, ktoré zvýhodňujú cyklickú štruktúru. Tento „iónový“ mostík obsahuje bázičné alebo kyslé funkcie tvoriace sol'. Napríklad tento mostík môže obsahovať iónovú väzbu vytvorenú medzi aminoskupinou na postrannom reťazci aminokyselín, ako je Lys alebo Orn, a karboxylovou skupinou na postrannom reťazci aminokyselinovom zvyšku, ako je Asp alebo Glu. Mostíková skupina môže tiež alternatívne obsahovať iónovú väzbu vytvorenú medzi amínovou a karboxylátovou skupinou napojenou na α -atóm uhlíka mostíkovej časti

aminokyselín. V inej alternatíve mostíková skupina môže obsahovať amid vytvorený medzi akoukoľvek kombináciou amínovej skupiny na postrannom reťazci alebo karboxylovej skupiny na postrannom reťazci a α -amínovou a α -karboxylovou skupinou. Keďže iónová väzba je slabšia ako kovalentná väzba, je jednoduchšie rúcať topografiu cyklickej štruktúry ktorá má takúto iónovú väzbu. K tomuto zrúteniu môže prísť vtedy, ak sú na mostíkovú časť napojené ďalšie štruktúry, ktoré majú negatívny vplyv na interakciu s receptorom. Tieto mostíkové skupiny s výhodou nebudú substituované viac ako 3 aminokyselinovými skupinami, ak táto skupina prispieva ku tvorbe iónovej väzby. V jednom zvlášť výhodnom aspekte, ak B znamená iónovú väzbu, tieto zlúčeniny budú mať od 26 do 29 atómov v kruhu.

Potrebné je si uvedomiť, že akékoľvek peptidové α -karboxyskupiny a α -amínové skupiny (t.j. α -karboxyskupina a α -amínová skupina aminokyseliny), ktoré nie sú zahrnuté pri tvorbe kruhu, prípadne môžu byť zahrnuté v tvorbe karboxamidovej alebo acylamínovej skupiny.

Okrem zlúčenín ktoré majú všeobecný vzorec I sa predpokladá, že zvyšky peptidového jadra môžu byť pegylované, aby sa dosiahli vyššie terapeuticky priaznivé vlastnosti, ako je napríklad zvýšená účinnosť predĺžením polčasu in vivo. Spôsoby pegylácie peptidov sú v oblasti techniky dobre známe. Napríklad pegylácia peptidov je opísaná v nasledujúcich odkazoch: Lu Y.A. a spol. „Pegylated peptides. II. Solid-phase synthesis of amino-, carboxy- and side-chain pegylated peptides“, *Int. J. Pept. Protein Res.* **1994**, 43 (2), 127 až 136; Lu Y.A. a spol. „Pegylated peptides. I. Solid-phase synthesis of N-alpha-pegylated peptides using Fmoc strategy“, *Pept. Res.* **1993**, 6 (3), 140 až 146; Felix A.M. a pol.: „Pegylated peptides. IV. Enhanced biological activity of site-directed pegylated GRF analogs.“ *Int. J. Pept. Protein Res.* **1995**, 46 (3 až 4), 253 až 264; Gaertner H.F. a spol.: „Site-specific attachment of functionalized

poly(ethylen glycol) to the amino terminus of proteins", *Bioconjug Chem.* **1996**, 7 (1), 38 až 44; Tsutsumi Y. a spol.: „PEGylation of interleuken-6 effectively increases its thrombopoietic potency", *Thromb heamost.* **1997**, 77(1), 168 až 173; Francis G.E. a spol.: „PEGylation of cytokines and other therapeutic proteins and peptides; the importance of biological optimisation of coupling techniques", *Int. J. Hematol.* **1998**, 68 (1), 1 až 18; Roberts M.J. a spol.: „Attachment of degradable poly(ethylen glycol) to proteins has the potential to increase therapeutic efficiency", *J. Pharm. Sci.* **1998**, 87 (11), 1440 až 1445, a Tan Y. a spol.: „Polyethylene glycol conjugation of recombinant methioninase for cancer therapy," *Protein Expr. Purif.* **1998**, 12 (1), 45 až 52. Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I môžu byť pegylované priamo alebo sa môže ku zlúčeninám pridať „väzobné ramienko“, aby sa pegylácia uľahčila.

Pokiaľ ide o všeobecný vzorec I, nasleduje neobmedzujúci zoznam vhodných substituentov:

Pri m, n a q je výhodným číslo 1, pri p je výhodné číslo 3.

Pri X sú výhodné substituenty atóm vodíka, hydroxyl, atóm halogénu, skupina $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, alkyl, kyanová skupina, nitroskupina, aryl, heteroaryl, cykloalkyl a heterocykloalkyl, výhodnejšie je, keď X znamená atóm vodíka, hydroxyl, atóm halogénu, skupinu $-OR^8$, $-NR^8R^{8'}$, alkyl, kyanovú skupinu a nitroskupinu, najvýhodnejšie je, keď X znamená atóm vodíka. Pre R^8 a $R^{8'}$ sú výhodnými atóm vodíka, alkyl, acyl, aryl a cykloalkyl, výhodnejšie R^8 znamená atóm vodíka a $R^{8'}$ znamená atóm vodíka, alkyl alebo acyl. Výhodné je tiež to, ak dve skupiny X tvoria kruh napojený na uvedený fenylový kruh.

Pre E sú výhodné substituenty atóm halogénu, najmä atóm fluóru, chlóru a brómu, skupina $-OH$, $-SH$, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-NHR^{13}$, kde R^{13} s výhodou znamená

acyl, $\text{-NHSO}_2 \text{R}^{13''}$ a $\text{-(CH}_2\text{)}_r\text{PO}_2\text{HR}^{15}$, kde r znamená číslo 0 až 10 a R^{15} je vybraná z hydroxyly, atómu vodíka a alkylu, alkyl, kyanová skupina, nitroskupina a skupina CF_3 . $\text{R}^{13''}$ je s výhodou vybraná z atómu vodíka a alkylu. Najvýhodnejšie znamená skupinu -OH .

Pri Z sú výhodné substituenty atóm vodíka, hydroxyl, atóm halogénu, skupina -OR^9 , $\text{-NR}^9\text{R}^9$, alkyl, kyanoskupina, nitroskupina, aryl, heteroaryl, cykloalkyl a heterocykloalkyl, výhodnejšie Z znamená atóm vodíka, hydroxyl, atóm halogénu, skupinu -OR^9 , $\text{-NR}^9\text{R}^9$, alkyl, kyanoskupinu alebo nitroskupinu, najvýhodnejšie Z znamená atóm vodíka. Pre R^9 a R^9 sú výhodnými atóm vodíka, alkyl, acyl, aryl a cykloalkyl, výhodnejšie R^9 znamená atóm vodíka a R^9 znamená atóm vodíka, alkyl alebo acyl. Výhodné je tiež to, ak dve skupiny Z tvoria kruh napojený na uvedený fenylový kruh.

Pre každú skupinu R^1 a $\text{R}^{1'}$ sú výhodnými atóm vodíka a alkyl. Alternatívne výhodné zlúčeniny sú také, v ktorých R^1 a R^2 spoločne s atómami, na ktoré sú viazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylového alebo heteroarylového kruhu.

Pre D je výhodnou skupinou skupina $\text{-N(R}^2\text{)C(=NR}^3\text{)NR}^4\text{R}^5$.

Pre každé R^2 a R^3 , ak sú prítomné, sú výhodnými atóm vodíka a alkyl, výhodnejší je atóm vodíka. Alternatívne výhodné zlúčeniny sú také, v ktorých R^2 a R^4 spoločne s atómami, na ktoré sú viazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylového alebo heteroarylového kruhu.

Pre každé R^4 a R^5 , ak sú prítomné, sú výhodnými atóm vodíka a alkyl, výhodnejší je atóm vodíka.

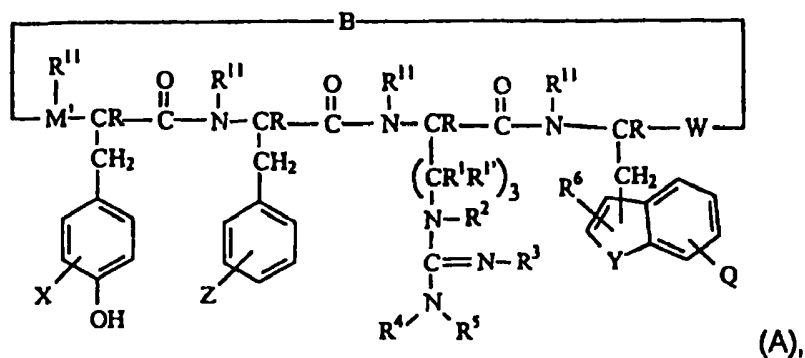
Pri G sú výhodnými prípadne substituované naftylénové kruhy a prípadne substituované indoly (t.j. skupina vo všeobecnom vzorci I znamená Trp), výhodnejší je prípadne substituovaný indol.

Každá R^{11} s výhodou znamená atóm vodíka a alkyl, výhodnejšie atóm vodíka.

Každá R s výhodou znamená atóm vodíka, alkyl a cykloalkyl, najvýhodnejšie znamená atóm vodíka.

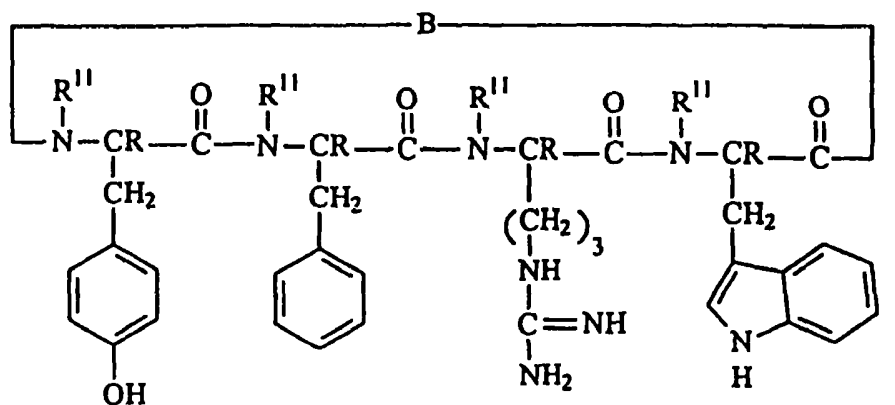
Pri B je výhodné, ak B vedie k takej zlúčenine, ktorá má viac než 25 atómov kruhu. V jednom aspekte sú výhodné zlúčeniny, ktoré majú viac než 25 atómov kruhu a B pozostáva z aminokyselinových skupín (prírodných alebo neprírodných, napr. α , β , gama atď.), výhodne z 3 až 5 zvyškov, výhodnejšie z 3 alebo 4 zvyškov. Výhodné sú zlúčeniny, v ktorých B znamená kovalentne viazaný mostík. Najvýhodnejšie B obsahuje tri aminokyseliny, v ktorých je intramolekulárny amid tvorený chemickým z kondenzovaním aminoskupiny na postrannom reťazci jednej aminokyseliny (napr. Lys alebo Orn) a karboxylovej skupiny na postrannom reťazci druhej aminokyselinovej skupiny (napr. Asp alebo Glu).

Výhodnými podskupinami zlúčenín podľa všeobecného vzorca I sú zlúčeniny podľa všeobecného vzorca A



v ktorom B, X, Z, M', W, R¹, R^{1'}, R², R³, R⁴, R⁵ a R¹¹ znamenajú to isté ako v predošlom, R⁶ je vybrané z atómu vodíka, alkylu, hydroxyly, alkoxy skupiny, arylu, heteroarylu, atómu halogénu a skupiny SO_xR¹², kde x znamená číslo 0, 1 alebo 2, a R¹² znamená aryl, Y je vybrané zo skupiny -NR⁷-, -CR⁷R^{7'}-, -CR⁷=CR^{7'}-, -CR⁷=N- a -N=CR^{7'}-, v ktorých R⁷ a R^{7'} sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, alkylu, arylu a heteroarylu, alebo R⁷ a R^{7'} znamená kovalentnú väzbu, ktorá viaže Y na R⁶ alebo -CH₂- skupinu uvedenú vo všeobecnom vzorci A, Q znamená jeden alebo viacero substituentov nezávisle vybraných z atómu vodíka, hydroxyly, atómu halogénu, tiolu, skupiny -OR¹⁰-, -SR¹⁰-, -NR¹⁰R^{10'}-, alkylu, alkénu, alkínu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, kde každé R¹⁰ aj R^{10'} je nezávisle vybrané z alkylu, heteroalkylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, alebo dve skupiny Q môžu vytvoriť kruh kondenzovaný s uvedeným fenylovým kruhom. Pokiaľ ide o všeobecný vzorec I, v tejto podskupine všeobecného vzorca A všetky m, n a q znamenajú číslo 1 a p znamená číslo 3, D znamená prípadne substituovanú guanidínovú skupinu a G znamená prípadne substituovaný 11- alebo 12-členný bicyklický aryl alebo heteroaryl.

Inou výhodnou podskupinou zlúčenín podľa všeobecného vzorca I sú zlúčeniny podľa všeobecného vzorca B



(B).

v ktorom R, R¹¹ a B znamenajú to isté ako v predošlom.

Nasleduje neobmedzujúci zoznam výhodných substituentov pre skupiny zlúčenín podľa všeobecného vzorca A:

Pre Q sú vhodnými substituentami s výhodou atóm vodíka, hydroxyl, atóm halogénu, skupina -OR¹⁰, -NR¹⁰R^{10'}, alkyl, kyanoskupina, nitroskupina, aryl, heteroaryl, cykloalkyl a heterocykloalkyl, výhodnejšie atóm vodíka, hydroxyl, atóm halogénu, skupina -OR¹⁰, -NR¹⁰R^{10'}, alkyl, kyanoskupina a nitroskupina, najvýhodnejšie Q znamená atóm vodíka. R¹⁰ a R^{10'} s výhodou atóm vodíka, alkyl, acyl, heteroalkyl, aryl, heteroaryl, cykloalkyl a heterocykloalkyl, výhodnejšie R¹⁰ a R^{10'} znamenajú atóm vodíka, alkyl alebo acyl. Výhodné je tiež, ak dve skupiny Q tvorí kruh napojený na uvedený bicyklický kruh.

R⁶ s výhodou znamená atóm vodíka a alkyl, výhodnejšie atóm vodíka.

R⁷ s výhodou znamená atóm vodíka, alkyl a aryl, výhodnejšie atóm vodíka.

Nasleduje neobmedzujúci zoznam výhodných cyklických zlúčenín podľa predloženého vynálezu (Použitie hranatých zátvoriek ([]) označuje body cyklizácie aminokyselín, tam kde je to možné, pomocou skupín v postrannom reťazci. Ak sú uvedené typické uzatváracie skupiny na konci aminokyseliny, napr. Ac- alebo -NH₂ (karboxamidová ukončujúca skupina), tieto ukončujúce skupiny sa používajú na peptidových α-karboxylových alebo α-amidových skupinách.). V tomto zozname „Nal“ znamená naftylamín a „Orn“ znamená ornitín.

aDYfRWK-NH₂

a[DY(D-2-Nal)RWK]-NH₂
 Ac-a[DYfRWK]-NH₂
 Ac-a[DY(D-1-Nal)RWK]-NH₂
 Ac-a[EYfRWG(Orn)]-NH₂
 Ac-GGGa[DYfRWGK]-NH₂
 Ac-aEYfRWGK-NH₂
 Ac-a[DYfRWGK]-NH₂
 Ac-aDYfRWG(Orn)-NH₂
 Ac-aEYfRWG(Orn)-NH₂
 Ac-a[EFfRWGK]-NH₂
 Ac-a[DyfRWGK]-NH₂
 Ac-a[DYyRWGK]-NH₂
 Ac-[DY(D-Phe(4-I))RWGK]-NH₂
 Ac-a[DY(D-Phe(4-I))RWG(Orn)]-NH₂
 Ac-[DY(D-Phe(4-I))RWG(Orn)]-NH₂
 Ac-[EYfRWG(Orn)]-NH₂
 [GYfRWGGG]
 [GGYfRWGGGG]
 [GGYfRWGK]-OH
 [GGYfRWGLAG]
 [AGYfRWGGG]

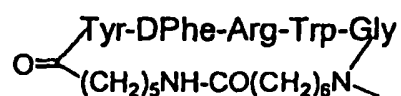
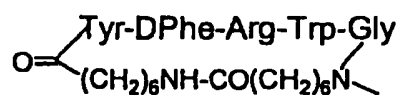
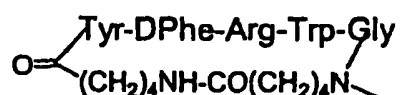
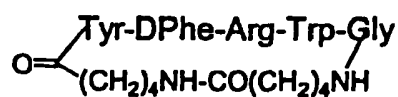
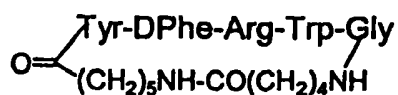
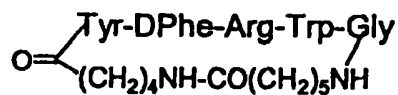
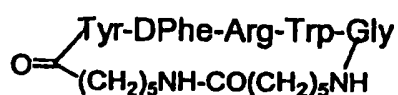
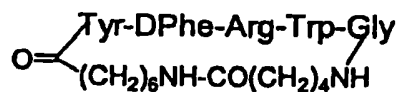
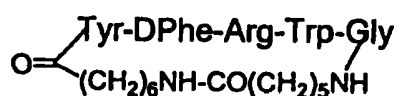
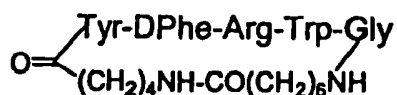
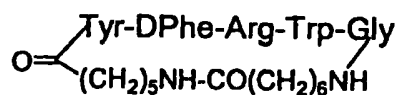
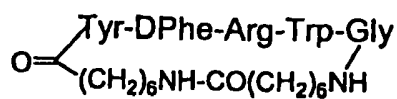
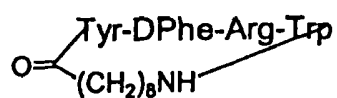
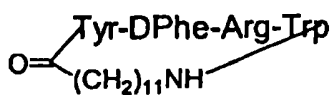
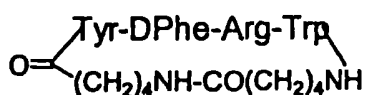
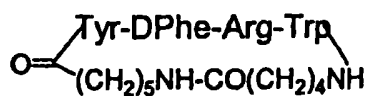
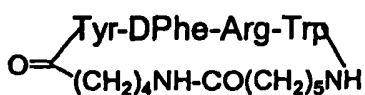
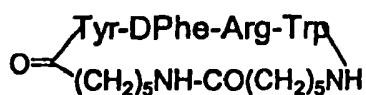
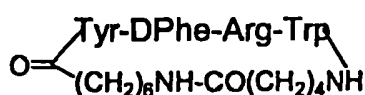
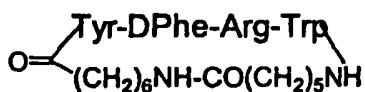
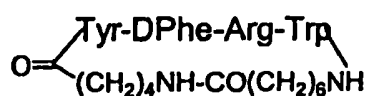
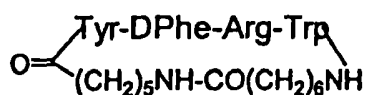
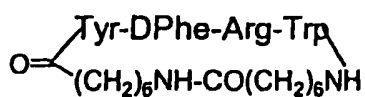
a[DYfRWK]-NH₂

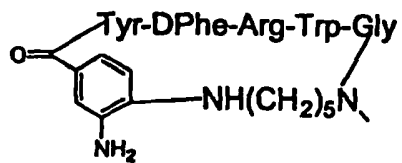
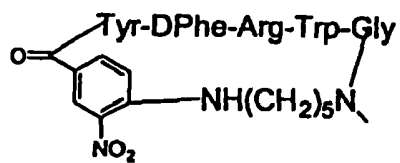
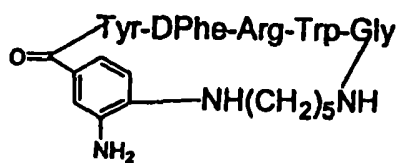
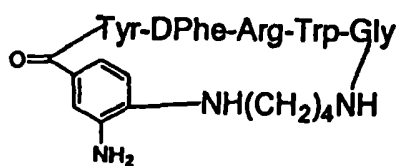
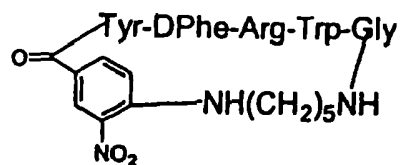
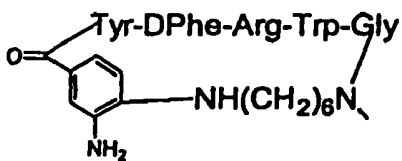
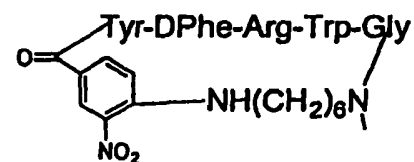
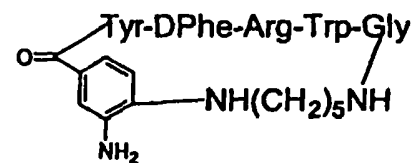
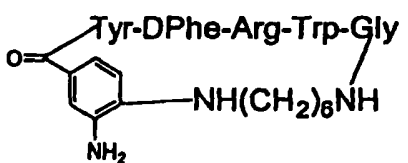
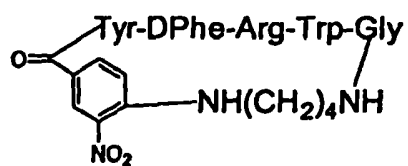
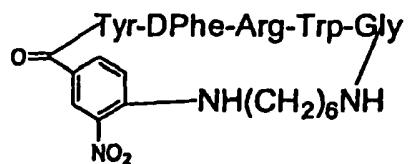
Ac-aDYfRWK-NH₂
 Ac-a[DY(D-Phe(4-Cl))RWK]-NH₂
 Ac-[EYfRWGK]-NH₂
 Ac-SYSa[DYfRWGK]-NH₂
 Ac-[DY(D-1-Nal)RWGK]-NH₂
 Ac-aDYfRWGK-NH₂
 Ac-a[EYfRWGK]-NH₂
 Ac-a[DYfRWG(Orn)]-NH₂
 Ac-a[EYfRWG(Orn)]-NH₂
 Ac-a[DFfRWGK]-NH₂
 Ac-[DYfRWGK]-NH₂
 Ac-a[DY(D-Phe(4-I))RWGK]-NH₂
 Ac-a[EY(D-Phe(4-I))RWGK]-NH₂
 Ac-[EY(D-Phe(4-I))RWGK]-NH₂
 Ac-[EYfRWGK]-NH₂
 Ac-[DYfRWG(Orn)]-NH₂
 [GGYfRWGGG]
 [GGYfRWGK]-NH₂
 [GGYfRWGGAG]
 [GGYfRWGFAG]
 [GGYfRWAAA]

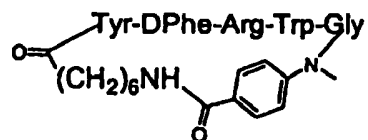
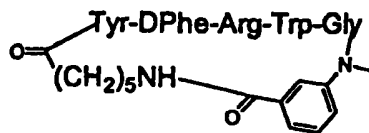
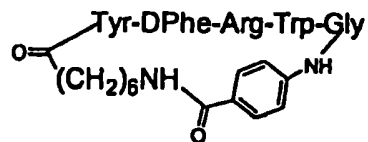
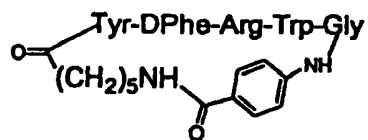
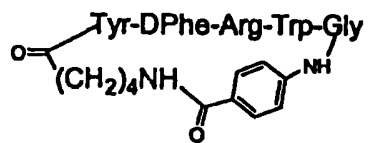
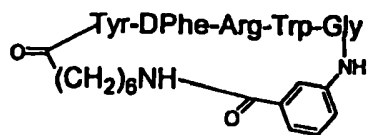
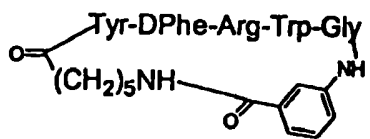
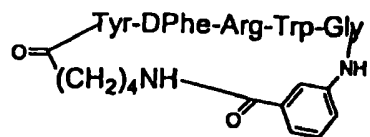
Ac-[D(Tyr(3-OH))fRWGK]-NH₂
 Ac-DYfRWK-NH₂
 Ac-EYfRWGOm-NH₂
 Ac-[DY(D-Phe(4-Cl))fRWK]-NH₂
 Ac-[DY(D-Phe(4-Cl))]fRWGK]-NH₂
 Ac-a[DYfR(Trp(5-Br)GK)-NH₂
 Ac-a[DYfR(Trp(5-OMe)GK)-NH₂
 Ac-a[DYfR(Trp(6-F)GK)-NH₂
 Ac-a[DYfR(Trp(4-F)GK)-NH₂
 Ac-a[DYfR(Trp(7-Me)GK)-NH₂
 Ac-a[EYfR(Trp(6-OH))G(Orn)]-NH₂
 Ac-a[E(Tyr(Me))fRWG(Orn)]-NH₂
 Ac-[E(Tyr(2-Br))fRWG(Orn)]-NH₂
 Ac-[E(Tyr(3-I))fRWG(Orn)]-NH₂
 Ac-[D(Tyr(3-NO₂))fRWGK]-NH₂
 Ac-[D(Tyr(3-MeO))fRWGK]-NH₂
 Ac-a[DY(D-Phe(5-Br))RWGK]-NH₂
 Ac-a[DY(D-Phe(4-NO₂))RWGK]-NH₂
 Ac-[DY(D-Phe(2,5-OH))RWGK]-NH₂
 Ac-[DY(D-Phe(5-F))RWGK]-NH₂
 Ac-[EY(D-Phe(3-NH₂))RWGOm]-NH₂
 Ac-[EY(D-Phe(3-I))RWGOm]-NH₂
 Ac-[DYfRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
 Ac-[E(Phe(4-Br))fRWGK]-NH₂
 Ac-a[DYFRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
 Ac-a[D(Phe(4-Cl))FRWGK]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-Br))FRWGK]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-F))fRWGK]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-F))fRWGK]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-NO₂))fRWGK]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-NH₂))fRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-Cl))fRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-NO₂))fRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-NHCOCH₃))fRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
 Ac-a[E(Phe(4-Cl))fRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
 Ac-a[E(Phe(4-Cl))fRW(Gly-(N-CH₃))(Orn)]-NH₂
 Ac-[DF(D-Phe(4-I))RWGK]-NH₂
 Ac-DYfRWGK-NH₂
 Ac-a[DY(D-Phe(4-I))RWGK]-NH₂
 Ac-[D(Tyr(3-OH))fRWGK]-NH₂
 Ac-a[D(Tyr(Me))fRWGK]-NH₂
 Ac-a[DYfR(Trp(5-F)GK)-NH₂
 Ac-a[DYfR(Trp(5-Me)GK)-NH₂
 Ac-a[DYfR(Trp(1-Me)GK)-NH₂
 Ac-a[DYfR(Trp(6-Br)GK)-NH₂
 Ac-a[EYfR(Trp(5-OH))G(Orn)]-NH₂
 Ac-a[EYfR(Trp(6-Cl))G(Orn)]-NH₂
 Ac-a[E(Tyr(CH₂Ph))fRWG(Orn)]-NH₂
 Ac-[E(Tyr(3-F))fRWG(Orn)]-NH₂
 Ac-[E(Tyr(2,5-OH))fRWG(Orn)]-NH₂
 Ac-[D(Tyr(3-NH₂))fRWGK]-NH₂
 Ac-[D(Tyr(3-Cl))fRWGK]-NH₂
 Ac-a[DY(D-Phe(4-NH₂))RWGK]-NH₂
 Ac-[DY(D-Phe(4-F))RWGK]-NH₂
 Ac-[DY(D-Phe(3-F))RWGK]-NH₂
 Ac-[EY(D-Phe(3-MeO))RWGOm]-NH₂
 Ac-[EY(D-Phe(3-NO₂))RWGOm]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-Cl))fRWGK]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-NH₂))fRWGK]-NH₂
 Ac-a[D(Phe(4-Cl))fRWGK]-NH₂
 Ac-[DYFRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-Cl))FRWGK]-NH₂
 Ac-[D(Phe(4-CN))fRWGK]-NH₂
 Ac-[E(Phe(4-F))fRWG(Orn)]-NH₂
 Ac-[DYf(Arg-(N-CH₃))WGK]-NH₂
 Bc-[DYfRWGK]-NH₂
 Bc-DYfRWGK-NH₂
 Bc-[DYfRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
 Bc-aEYfRWGK-NH₂

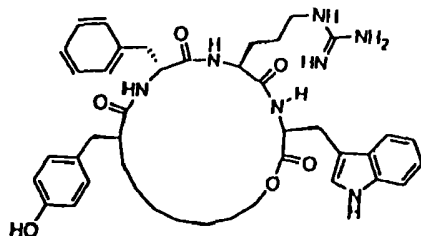
Ac-[E(Phe(4-Cl))fRW(Gly-(N-CH₃))(Om)]-NH₂
Ac-a[D(Phe(4-F))fRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
Ac-a[D(Phe(4-F))FRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
Bc-DYfRW(Gly-(N-CH₃))K-NH₂
Bc-EYfRW(Gly-(N-CH₃))K-NH₂
Bc-EYfRWGK-NH₂
Bc-D(Phe(4-Cl))fRW(Gly-(N-CH₃))K-NH₂
Bc-D(Phe(4-Cl))fRWGK-NH₂
Bc-E(Phe(4-Cl))fRW(Gly-(N-CH₃))K-NH₂
Bc-[D(Phe(4-Cl))fRW(Gly-(N-CH₃))K]-NH₂
Bc-[DY(D-2-Nal)RWGK]-NH₂
Bc-[DY(L-2-Nal)RWGK]-NH₂
Bc-[DY(D-1-Nal)RWGK]-NH₂
Bc-[DY(Phe(4-Br))RWGK]-NH₂
Ac-[DY(D-2-Nal)RWGK]-NH₂
Bc-EY(D-2-Nal)RWGK-NH₂
Bc-EY(D-2-Nal)RW(Gly-(N-CH₃))K-NH₂
Ac-[DYf(homo-Arg)WGK]-NH₂
Ac-[DYyRWGK]-NH₂
Ac-[DYYRWGK]-NH₂
DYfRWGK-NH₂
Ac-a[DY(D-2-Nal)RWGK]-NH₂
Ac-DYfRWGK-NH₂
Ac-EYfRWGK-NH₂
Ac-EY(D-2-Nal)RWGK-NH₂
Ac-[EY(D-2-Nal)RWGK]-NH₂
Ac-a[DY(D-2-Nal)RWK]-NH₂
a[DY(D-1-Nal)RWK]-NH₂

V nasledujúcich špecifických príkladoch zlúčenín podľa predloženého vynálezu neprítomnosť označenia „D“ alebo „L“ znamená „L“ formu.

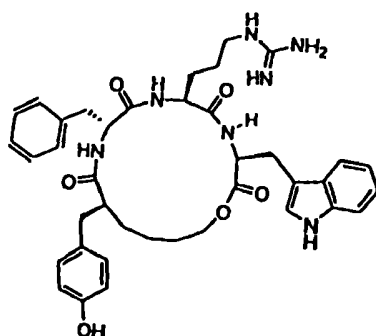




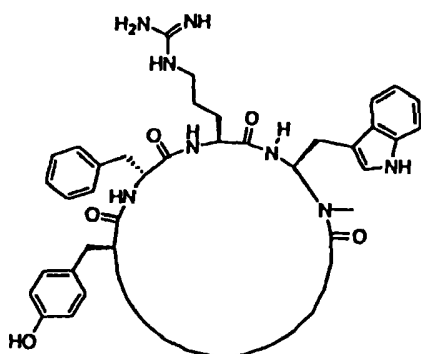




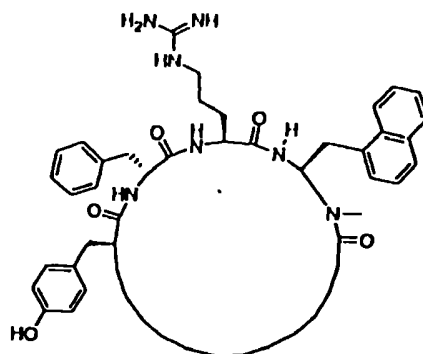
N-{3-[9-benzyl-12-(4-hydroxy-benzyl)-3-(1H-indol-3-ylmetyl)-2,5,8,11-tetraoxo-1-oxa-4,7,10-triaza-cyklononadec-6-yl]-propyl}-guanidín,



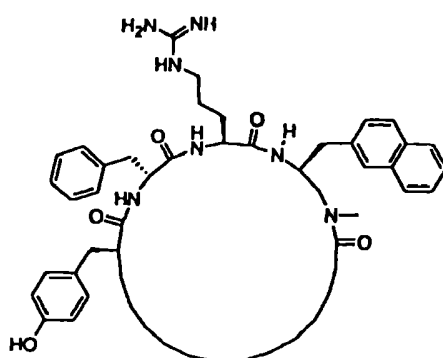
N-{3-[9-benzyl-12-(4-hydroxy-benzyl)-3-(1H-indol-3-ylmetyl)-2,5,8,11-tetraoxo-1-oxa-4,7,10-triaza-cyklohexadec-6-yl]-propyl}-guanidín,



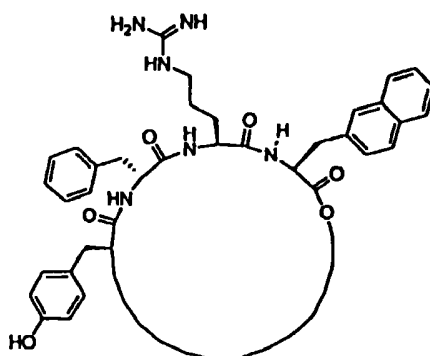
N-{3-[2-benzyl-24-(4-hydroxy-benzyl)-8-(1H-indol-3-ylmetyl)-10-metyl-3,6,11,25-tetraoxo-1,4,7,10-tetraaza-cyklopentakos-5-yl]-propyl}-guanidín,



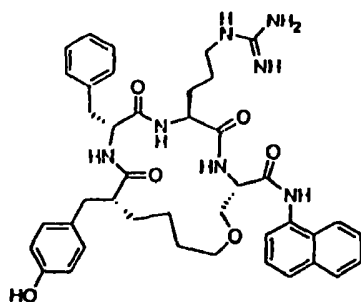
N-{3-[2-benzyl-24-(4-hydroxy-benzyl)-10-metyl-8-naftalén-1-ylmetyl-3,6,11,25-tetraoxo-1,4,7,10-tetraaza-cyklopentakos-5-yl]-propyl}-guanidín,



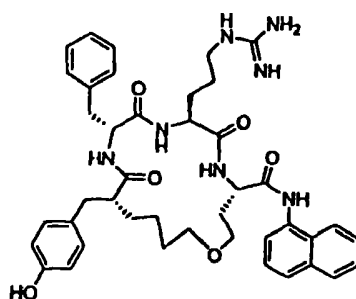
N-{3-[2-benzyl-24-(4-hydroxy-benzyl)-10-metyl-8-naftalén-2-ylmetyl-3,6,11,25-tetraoxo-1,4,7,10-tetraaza-cyklopentakos-5-yl]-propyl}-guanidín,



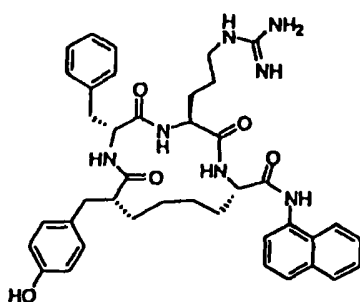
N-{3-[9-benzyl-12-(4-hydroxy-benzyl)-3-naftalén-2-ylmetyl-2,5,8,11-tetraoxo-1-oxa-4,7,10-triaza-cyklopentakos-6-yl]-propyl}-guanidín,



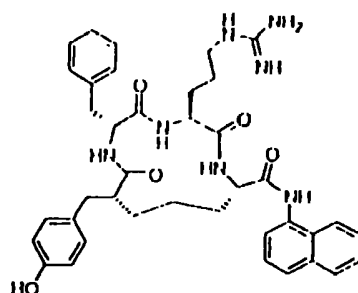
9-benzyl-6-(3-quantidino-propyl)-12-(4-hydroxy-benzyl)-5,8,11-trioxo-1-oxa-4,7,10-triazacyklohexadekan-3-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid,



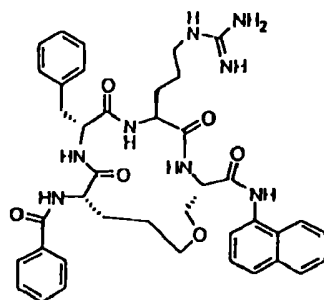
10-benzyl-7-(3-quantidino-propyl)-13-(4-hydroxy-benzyl)-6,9,12-trioxo-1-oxa-5,8,11-triaza-cykloheptadekan-4-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid,



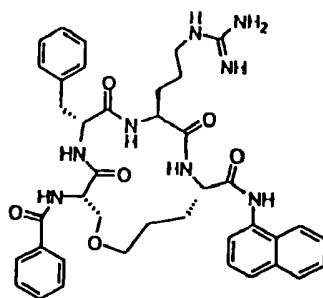
2-benzyl-5-(3-quantidino-propyl)-13-(4-hydroxybenzyl)-3,6,14-trioxo-1,4,7,-triazacyklotetradekan-8-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid,



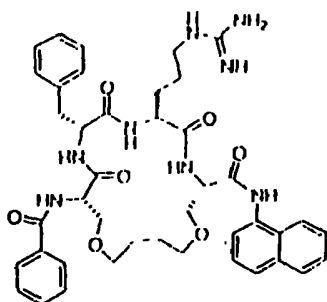
2-benzyl-5-(3-guanidino-propyl)-12-(4-hydroxybenzyl)-3,6,13-trioxo-1,4,7,9-triazacyclotridekan-8-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid,



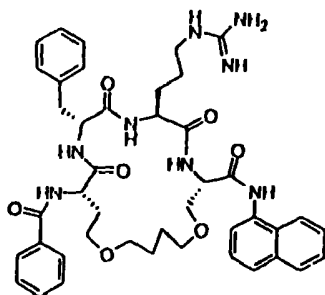
12-benzoylamino-9-benzyl-6-(3-guanidino-propyl)-5,8,11-trioxo-1-oxa-4,7,10-triazacyclopentadekan-3-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid,



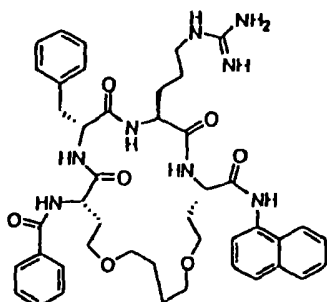
3-benzoylamino-6-benzyl-9-(3-guanidino-propyl)-4,7,10-trioxo-1-oxa-5,8,11-triazacyclopentadekan-12-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid,



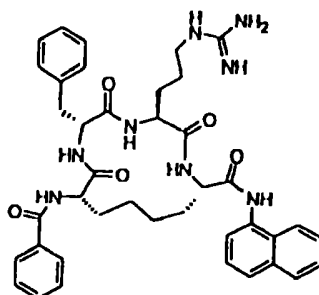
12-benzoylamino-9-benzyl-6-(3-guanidino-propyl)-5,8,11-trioxo-1,14-dioxo-4,7,10-triazacyklooctadekan-3-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid,



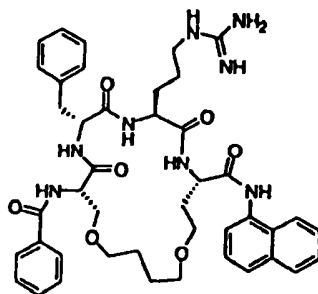
12-benzoylamino-9-benzyl-6-(3-guanidino-propyl)-5,8,11-trioxo-1,15-dioxo-4,7,10-triazacyklononadekan-3-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid,



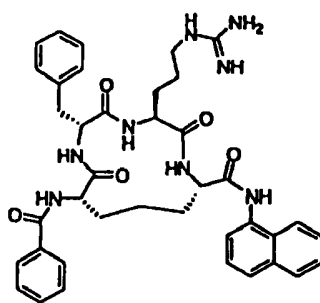
13-benzoylamino-10-benzyl-7-(3-guanidino-propyl)-6,9,12-trioxo-1,16-dioxo-5,8,11-triazacykloeikosan-4-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid,



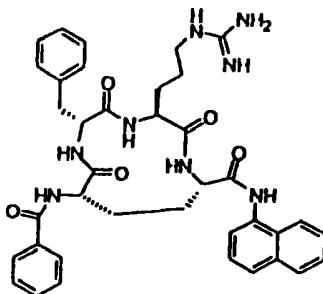
13-benzoylamino-2-benzyl-9-(3-guanidino-propyl)-3,6,14-trioxo-1,4,7-triazacyclotetradekan-8-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid,



13-benzoylamino-10-benzyl-7-(3-guanidino-propyl)-6,9,12-trioxo-1,15-dioxacyklononadekan-4-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid,



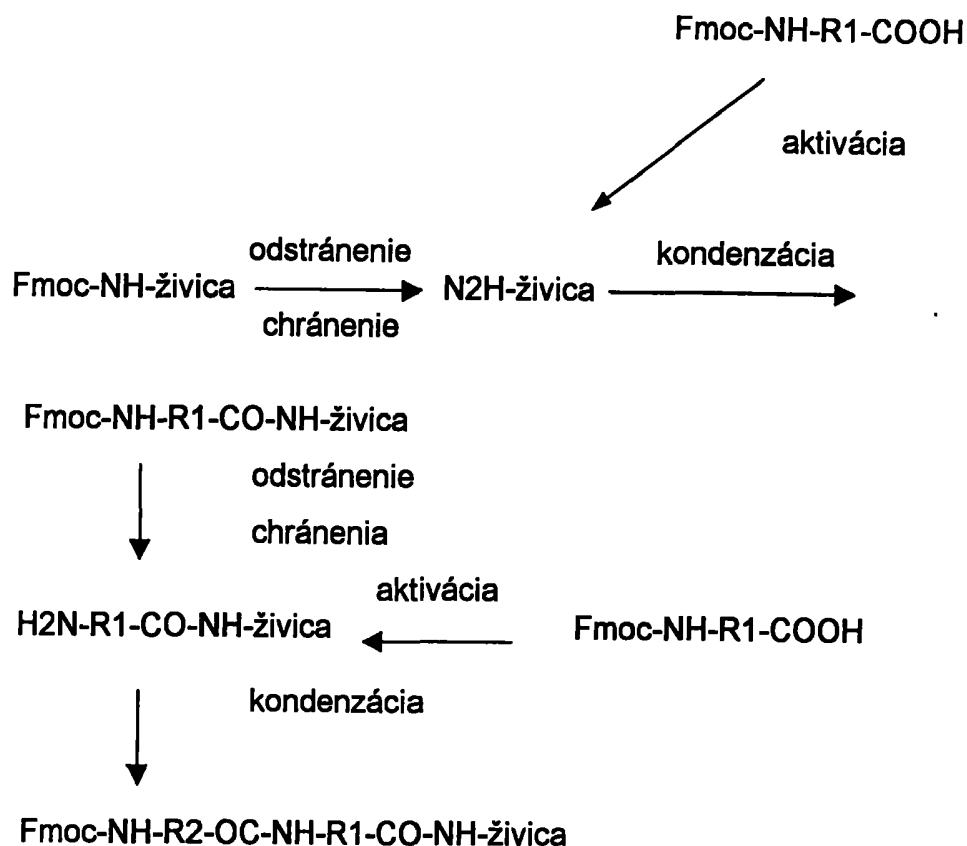
12-benzoylamino-2-benzyl-5-(3-guanidino-propyl)-3,6,13-trioxo-1,4,7-triazacyklotridekan-8-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid a



11-benzoylamino-2-benzyl-5-(3-quanidino-propyl)-3,6,12-trioxo-1,4,7-triaza-cyklododekan-8-karboxylová kyselina, naftalén-1-ylamid.

III. Syntéza zlúčenín: Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu sa môžu vyrábať rozličnými postupmi. Východzie materiály používané pri príprave zlúčenín podľa predloženého vynálezu sú známe, sú vyrobené známymi spôsobmi alebo sú komerčne dostupné. Všeobecná reakcia na výrobu zlúčenín je uvedená nižšie. Reprezentatívne príklady syntetizácie reprezentatívnych zlúčenín podľa predloženého vynálezu sú uvedené v príkladoch 1 až 18.

Podľa jednej všeobecnej schémy sa nárokové peptidy syntetizujú použitím Fmoc (9-fluorenylmetoxykarbonylová skupina ako chrániaca skupina pre alfa aminoskupinu) chémie s nasledujúcim odstránením chrániacej skupiny, cyklizáciou v roztoku, podrobnou charakterizáciou a vyčistením. Jedna všeobecná schéma pre nárokové zlúčeniny je nasledovná



Označenie skupiny R vo vyššie uvedenej schéme nezodpovedá skupinám R ktoré sú použité na definovanie zlúčenín podľa všeobecného vzorca i:

Syntéza lineárneho peptidu: Lineárne verzie zlúčenín sa syntetizujú automatickým syntetizátorom Perkin-Elmer Applied Biosystem Division (PE-ABD) Model 433. Všetky reakčné činidlá použité na syntézu peptidu, Fmoc aminokyseliny (okrem Fmoc-L-Arg-Pbf od AnaSpec) a živice boli získané od PE-ABD. Používa sa štandardná 0,1 mmolárna FastMoc chémia s jedinou kondenzáciou. Všeobecný postup Fmoc chémie pre SPPS (syntéza peptidov v pevnej fáze) zahrňuje: 1) štiepenie Fmoc chrániacich skupín pyridínom, 2) aktiváciu karboxylovej skupiny aminokyselín a 3) kondenzáciu aktivovaných aminokyselín na amínovom konci peptidového reťazca naviazaného na živicu pri vzniku peptidových väzieb. FastMoc cykly, v ktorých sú aminokyseliny

aktivované 2-(1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium-hexafluorofosfátom (HBTU). 1,0 mmolu vysušenej chránenej aminokyseliny v náplni sa rozpustí v roztoku HBTU a pridá sa N,N-diizopropyletylamín (DIEA) a 1-hydroxybenzotriazol (HOBt) v N,N-dimetylformamide (DMF) a ďalším N-metylpyrrolidonom (MNP). Takmer okamžite sa vytvorí aktivovaná Fmoc kyselina a tento roztok sa prenesie priamo do reakčnej nádoby. Stupeň odstránenia chránenia Fmoc sa sleduje a reguluje meraním vodivosti. Peptidový reťazec sa vystaví na živici Rink Amide, pretože je potrebný C-koncový amid. Na N-koniec peptidu sa po výrobe peptidového reťazca plnej dĺžky pridá acetylová skupina. To sa uskutoční reakciou anhydridu kyseliny octovej (4,75 % (obj.), 0,2 % (hmotn. k obj.) HOBt, 2,25 % DIEA v NMP) s α -amínovou skupinou na N-koncovej strane zvyšku. Konečný produkt syntézy sa intenzívne premyje NMP a dichlórmetánom (DCM).

Odstránenie chránenia: Živica, ktorá obsahuje syntetizovaný peptid, sa vyberie zo syntetizátora a krátko sa suší na vzduchu. Zo živice sa použitím 1,5 až 2,0 ml štiepiaceho roztoku (93 % kyseliny trifluóroctovej (TFA), 2,3 % etanditiolu vo vode) počas 1,5 až 3 hodín pri teplote miestnosti odštiepia peptidy a v rovnakom čase sa pri podmienkach deprotektie odstráni chrániaca skupina na postrannom reťazci [O-terc.butyl, (OtBu pri Asp, Glu, Tyr a Ser, pentametyl-dihydrobenzofurán-5-sulfonyl (Pbf) pri Arg, terc.butoxykarbonyl (Boc) pri Trp, Orn, Lys]. Štiepiaci roztok sa od živice oddelí filtráciou. Filtrát sa potom zriedi 15 ml vody. Uskutoční sa šesť kôl extrakcie éterom, aby sa peptidový produkt vyčistil. Peptid sa lyofilizuje a pred cyklizáciou sa skladuje pri -20°C .

Cyklizácia v pevnej fáze: Pred cyklizáciou sa peptid charakterizuje vysoko účinnou kvapalinovou chromatografiou na obrátených fázach (RP-HPLC) a hmotnostnou spektrometriou (MS). Lyofilizovaný peptid sa rozpustí v studenom DMF s pridaním dihydrogénfosforečnanu draselného. Molárny pomer

difenylfosforylazidu (DPPA od Sigma), cyklizačného reakčného činidla, k peptidu je 4:1. Keď sa pridáva DPPA, reakčná nádoba sa ochladí suchým ľadom. Celková cyklizačná reakcia sa uskutočňuje 24 hodín pri 4 °C s ďalším pridaním DPPA 4 hodiny po začiatku reakcie. Na sledovanie cyklizačnej reakcie sa používa RP-HPLC a ES-MS. HP1090 HPLC systém s kolónou Vydac C-8 vnútorného priemeru 2,1 mm, dĺžkou 15 cm, veľkosťou pórov 30 nm a veľkosťou častíc 10 µm. Na detekciu cyklizačného procesu sa používa UF detektor. Podľa opísaného cyklizačného protokolu je reakcia ukončená počas 24 hodín.

Čistenie a charakterizácia: Cyklizovaný peptidový produkt sa potom lyofilizuje, aby sa odstránilo DMF rozpúšťadlo. Peptidový prášok spolu s fosforečnanovou soľou, DPPA a ďalšími vedľajšími produktami sa opätovne rozpustí v 50 % roztoku kyseliny octovej a injekčne sa kvôli čisteniu naniesie na kolónu Vydac (vnútorného priemeru 1,0 cm, dĺžky 25 cm, s náplňou C-8, veľkosť častíc 5 µm a veľkosť pórov 30 nm). Používa sa HPLC systém Beckman System Gold HPLC s duálnym UF detektorom. Naprogramuje sa lineárny gradient acetonitrilu, ktorý sa zvädza do kolóny, aby sa cyklický peptid oddelil od ďalších látok. Eluát sa zachytáva v zberači frakcií Pharmacia. Jednotlivé rozdelené frakcie sa analyzujú jednak analytickou HPLC tak aj ES-MS pre charakterizáciu identity a čistoty.

Podľa vyššie uvedenej schémy sa môžu pripraviť ďalšie rozličné zlúčeniny.

Potrebné je si uvedomiť, že výhodné je použiť chrániacu skupinu pre akúkoľvek reaktívnu skupinu, ako je karboxyl, hydroxyl a podobne. To je štandardná prax, ktorá je pre skúseného odborníka známa v rámci jeho vedomostí.

Uvedené stupne sa môžu zmeniť, aby sa mohol výtťažok žiadaného produktu zvýšiť. Skúsený odborník si je vedomý, že rozumný výber reakčných činidiel, rozpúšťadiel a teplôt je dôležitou súčasťou akejkoľvek úspešnej syntézy. Určenie optimálnych podmienok je rutinné. Použitím všeobecného opisu ako návodu môže skúsený odborník z oblasti techniky vyrobiť rôzne zlúčeniny.

Potrebné je si uvedomiť, že skúsený odborník z oblasti techniky bez ďalšieho návodu môže uskutočniť štandardné manipulácie s organickými zlúčeninami. Medzi tieto operácie patrí, ale bez obmedzenia sa na ne, redukcia karbonylových zlúčenín na ich zodpovedajúce alkoholy, oxidácia hydroxylov a podobne, acylácia, aromatické substitúcie, jednak elektrofilné tak aj nukleofilné, éterifikácia a zmydlovateľnenie a pod. O týchto manipuláciách sa diskutuje v štandardných textoch, ako je March: *Advanced Chemistry* (Wiley), Carey a Sundberg: *Advanced Organic Chemistry* (2 diel) a ďalšie v oblasti techniky.

Skúsený odborník si je tiež hneď uvedomí, že niektoré reakcie je najlepšie uskutočňovať vtedy, keď sú potenciálne reaktívne funkcie na molekule maskované alebo chránené, čím sa možno vyhnúť nežiadúcim vedľajším reakciám a/alebo sa zvýši výtťažok reakcie. Skúsený odborník často používa chrániace skupiny, aby sa dosiahli také zvýšené výtťažky alebo aby sa zabránilo nežiadúcim reakciám. Príklady mnohých týchto manipulácií možno napríklad nájsť v T. Greene: *Protecting Groups in Organic Synthesis*. Aby sa predišlo nežiadúcim vedľajším reakciám, sa aminokyseliny s reaktívnymi postrannými reťazcami, používanými ako východzie materiály, sa s výhodou chránia.

IV. Melanokortínová funkčná aktivita a selektivita: Funkčná aktivita sa môže vyhodnocovať pomocou rôznych spôsobov známych v oblasti techniky. Príklady takýchto spôsobov sú merané odpoveďou druhého messengeru, zvlášť

cAMP, použitie modifikovaných bunkových systémov na zabezpečenie farebnej reakcie po akumulácii prvkov druhého messengeru, ako je cAMP, napr. ako je opísané v Chen a spol.: *Anal. Biochem.* **1995**, 226, 349 až 354. Môžu sa použiť techniky Cytosensor Microphysiometer (viď. Boufield a spol. **1996**) alebo štúdia fyziologických účinkov spôsobených zlúčeninami podľa predloženého vynálezu použitím zlúčenín podľa vynálezu samotných alebo v kombinácii s prírodnými alebo syntetickými MSH-peptidami.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu budú preferenčne (t.j. selektívne) interagovať s MC-4 a/alebo MC-3 pri porovnaní s inými melanokortínovými receptormi. Selektivita je zvlášť dôležitá, keď sa zlúčeniny podávajú ľuďom alebo iným živočíchom, aby sa minimalizovali vedľajšie účinky súvisiace s ich podávaním. MC-3/MC-4 selektivita zlúčeniny je tu definovaná ako pomer EC_{50} zlúčeniny pre MC-1 receptor („ EC_{50} - MC-1“) k EC_{50} zlúčeniny pre MC-3 (EC_{50} - MC-3)/MC-4(EC_{50} - MC-4) receptor, kde EC_{50} hodnoty sa merajú ako je uvedené vyššie. Vzorce sú nasledovné:

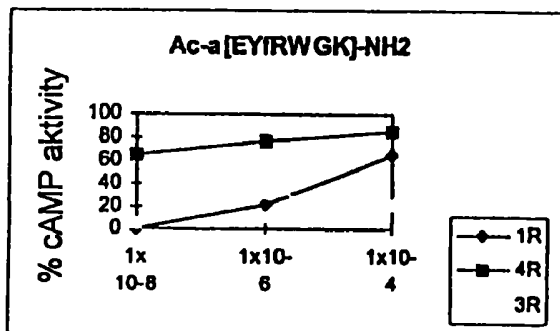
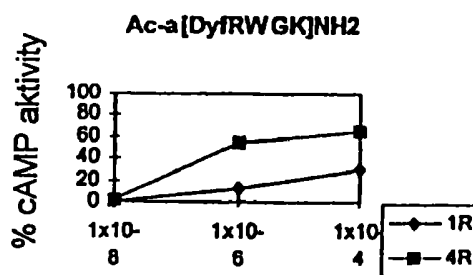
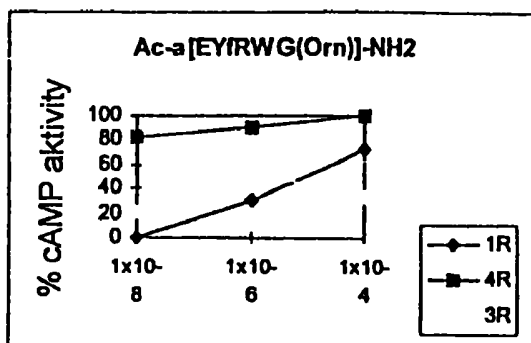
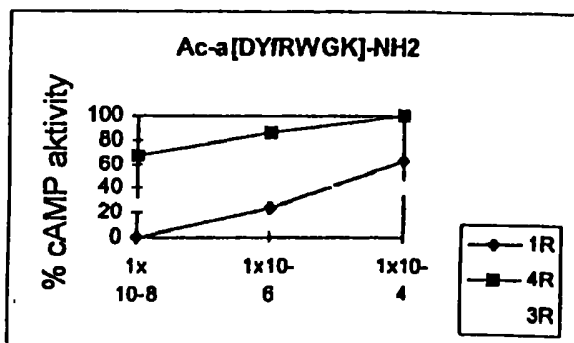
$$\text{MC-3 selektivita} = [EC_{50} - \text{MC-1}] / [EC_{50} - \text{MC-3}]$$

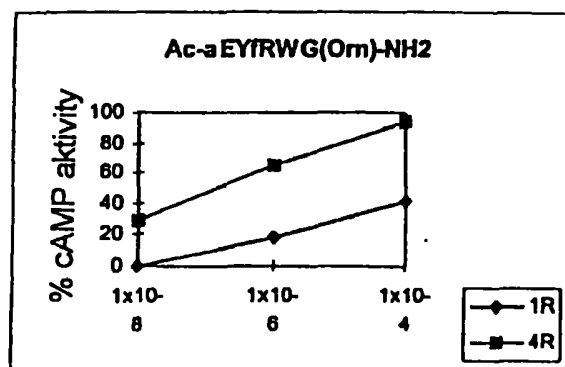
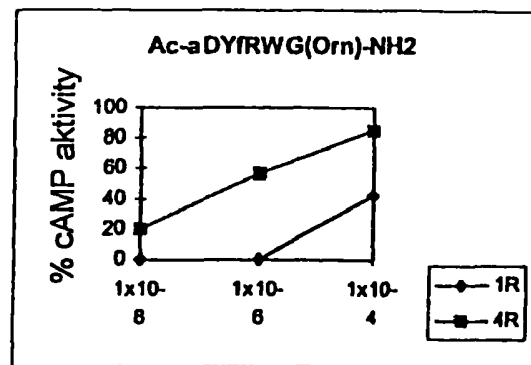
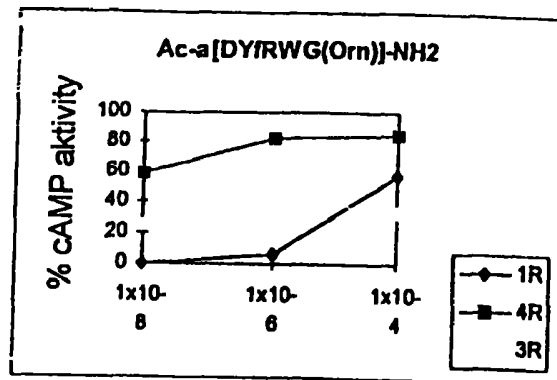
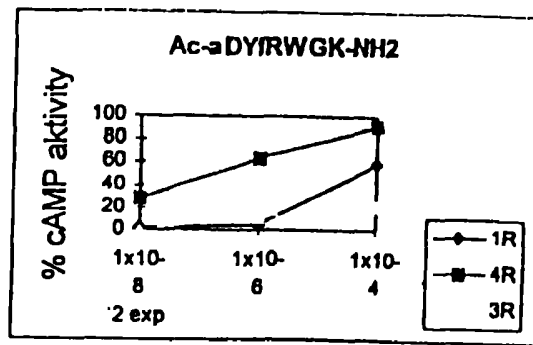
$$\text{MC-4 selektivita} = [EC_{50} - \text{MC-1}] / [EC_{50} - \text{MC-4}]$$

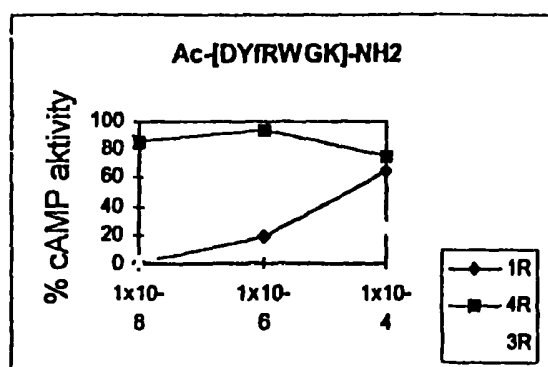
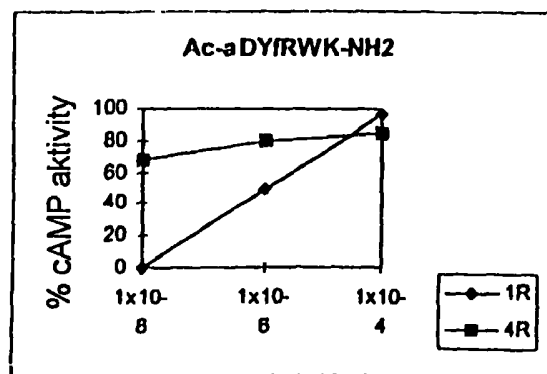
Zlúčenina tu je definovaná ako „selektívna pre MC-3 receptor“ vtedy, keď vyššie uvedený pomer „MC-3 selektivity“ je aspoň 10, výhodne aspoň 100 a výhodnejšie aspoň 500.

Zlúčenina tu je definovaná ako „selektívna pre MC-4 receptor“ vtedy, keď vyššie uvedený pomer „MC-4 selektivity“ je aspoň 10, výhodne aspoň 100 a výhodnejšie aspoň 500.

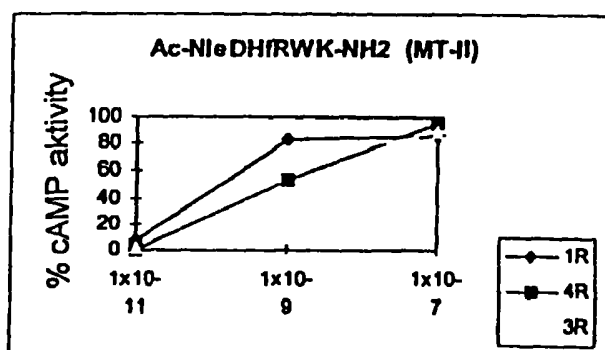
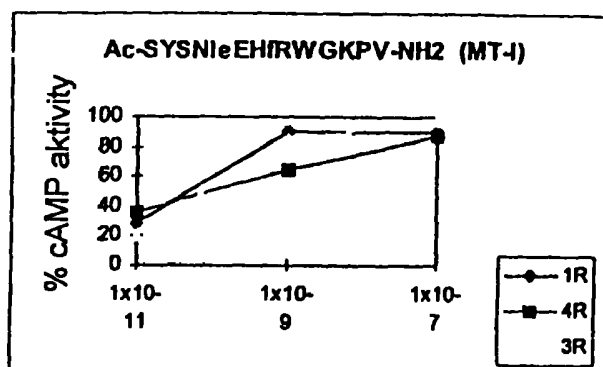
Nasledujúce dáta ukazujú jednak agonistickú aktivitu tak aj selektivitu reprezentatívnych zlúčenín podľa predloženého vynálezu.







Nasledujúce dáta ukazujú chýbajúcu selektivitu voči MC-1 receptoru, keď je Tyr zvyšok predložených zlúčenín nahradený His v tetrapeptidovom základnom skelete.



V. Spôsoby použitia a prostriedky: Podľa schopnosti agonizovať alebo antagonizovať MC-4 a/alebo MC-3 receptor, predložené vynálezy sa týkajú tiež použitiu ligandov podľa predloženého vynálezu pri spôsoboch liečenia obezity tak isto ako ďalších porúch telesnej hmotnosti, medzi ktoré možno zaradiť anorexiu a kachexiu. Tento vynález sa ďalej týka liečenia porúch súvisiacich so správaním sa, pamäťou (vrátane učenia), kardiovaskulárnou funkciou, zápalom, sepsiou a septickým, kardiogénnym a hypovolemickým šokom, pohlavnou disfunkciou, erekciou penisu, atrofiou svalov, rastom a regeneráciou nervov, vnútromaternicovým rastom plodu a podobne.

Pojmy ošetrovanie a liečenie tu znamenajú minimálne podávanie zlúčeniny podľa predloženého vynálezu na zmiernenie stavu ochorenia pôsobením na MC-3 alebo MC-4 receptor. Tento pojem teda zahŕňa: predchádzanie stavu ochorenia pred tým, ak má cicavec dispozíciu na ochorenie takouto chorobou, ale ešte nebola diagnostikovaná, inhibovanie stavu ochorenia a/alebo zmiernenie alebo reverziu stavu ochorenia.

Zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu byť teda použité na výrobu farmaceutických prostriedkov používaných na liečbu alebo profylaxiu týchto stavov. Používajú sa štandardné farmaceutické prípravky, ktoré sú napríklad uvedené v *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pa., posledné vydanie, a *Peptide and Protein Drug Delivery*, Marcel Dekker, NY, 1991.

Prostriedky podľa vynálezu obsahujú:

- a) bezpečné a účinné množstvo zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I a
- b) farmaceuticky prijateľné prísady.

„Bezpečné a účinné množstvo“ zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I znamená tiež množstvo, ktoré je účinné pri interakcii s MC-4 a/alebo MC-3 receptorom u živočícha, výhodne u cicavca, výhodnejšie u človeka, bez vedľajších neželaných účinkov (ako je toxicita, dráždenie alebo alergická odozva), merateľné s odôvodneným pomerom priaznivé účinky/riziko, keď sa používa spôsobom podľa predloženého vynálezu. Špecifické „bezpečné a účinné množstvo“ sa bude zrejme meniť podľa takých faktorov, ako je stav ktorý je liečený, fyzický stav pacienta, doba liečby, povaha súčasne prebiehajúcej terapie (pokiaľ nejaká je), použitá špecifická forma dávkovania, použité prísady, rozpustnosť zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I a režim dávkovania pre daný prostriedok.

Okrem predmetnej zlúčeniny prostriedky podľa predloženého vynálezu obsahujú jedno alebo viacero farmaceuticky prijateľných prísad. Pojem „farmaceuticky prijateľné prísady“, ako sa používa tu, znamená jednu alebo viacero zlučiteľných pevných alebo kvapalných zložiek, ktoré sú vhodné na podávanie živočíchom, najmä cicavcom, výhodnejšie človeku. Pojem „zlučiteľný“, ako sa používa tu, znamená že zložky sú schopné byť navzájom zmiešané s predmetnou zlúčeninou takým spôsobom, že nie je žiadna interakcia ktorá by podstatne znížila farmaceutickú účinnosť prostriedku pri obvyklých podmienkach použitia. Farmaceuticky prijateľné prísady však musia mať dostatočne vysokú čistotu a dostatočne nízku toxicitu, aby boli vhodné na podávanie živočíchom, výhodne cicavcom, výhodnejšie človeku, ktorý je liečený.

Príklady niektorých látok ktoré sa môžu používať ako farmaceuticky prijateľné prísady alebo ich zložky sú cukry, ako je laktóza, glukóza a sacharóza, škroby, ako je kukuričný škrob a zemiakový škrob, celulóza a jej deriváty, ako je sodná soľ karboxymetylcelulózy, etylcelulóza a metylcelulóza, práškovaný tragant, slad, želatína, mastenec, pevné mazadlá, ako je kyselina stearová

a stearát horečnatý, rastlinné oleje, ako je podzemnicový olej, bavlníkový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuričný olej a kakaový olej, polyoly, ako je propylénglykol, glycerín, sorbitol, mannitol a polyetylénglykol, agar, kyselina algínová, zmáčacie činidlá a mazadlá, ako je laurylsulfát sodný, farbiace činidlá, dochucovacie činidlá, tabletovacie činidlá, stabilizátory, antioxidačné činidlá, ochranné činidlá, apyrogénna voda, izotonický soľný roztok a pufre, ako je fosforečnan, citrát a acetát.

Výber farmaceuticky prijateľných prísad, ktoré sa používajú spolu s predmetnou zlúčeninou, je v podstate daný zlúčeninou ktorá sa má podávať. Ak sa predmetná zlúčenina podáva injekčne, výhodnými farmaceuticky prijateľnými prísadami sú sterilná voda, fyziologický roztok alebo ich zmes, ktorých pH sa upraví na 4 až 10 farmaceutickým pufrom; žiadúce môže byť tiež zlučiteľné suspenzačné činidlo.

Podrobnejšie – medzi farmaceuticky prijateľné prísady na systémové podávanie patria cukry, škroby, celulóza a jej deriváty, slad želatína, mastenec, síran vápenatý, laktóza, rastlinné oleje, syntetické oleje, polyoly, kyselina algínová, fosforečnanové, acetátové a citrátové pufrovacie roztoky, emulgačné činidlá, izotonický soľný roztok a apyrogénna voda. Medzi výhodné prísady na parenterálne podávanie patrí propylénglykol, etyloléat, pyrrolidon, etanol a sezamový olej. Farmaceuticky prijateľné prísady sú v prostriedkoch na parenterálne podávanie obsiahnuté v množstve aspoň 90 % z hmotnosti celého prostriedku.

Prostriedky podľa predloženého vynálezu sa výhodne pripravujú v jednotkovej dávkovacej forme. „Jednotková dávkovacia forma“, ako sa tu používa, znamená prostriedok podľa predloženého vynálezu obsahujúci také množstvo zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I, ktoré je z hľadiska lekárskej

praxe v jedinej dávke vhodné na podávanie živočíchovi, výhodne cicavcovi, výhodnejšie človeku. Tieto prostriedky výhodne obsahujú od 1 mg do 750 mg, výhodnejšie od 3 mg do 500 mg, ešte výhodnejšie od 5 mg do 300 mg zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I.

Prostriedky podľa predloženého vynálezu môžu mať rôzne formy vhodné (napríklad) na orálne, rektálne, lokálne, nazálne, očné, transdermálne, pulmonárne alebo parenterálne podávanie. Podľa žiadaného spôsobu podávania sa môžu používať rôzne farmaceuticky prijateľné prísady známe v odvetví techniky. Patria medzi ne pevné alebo kvapalné plnivé, riedidlá, hydrotropné činidlá, povrchovo aktívne činidlá a látky na zahrnutie do toboliek. Obsiahnuté tu môžu byť aj farmaceuticky aktívne materiály, ktoré neinterferujú s inhibičnou aktivitou zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I. Množstvo prísad používaných spoločne so zlúčeninou podľa všeobecného vzorca I je dostatočné na dosiahnutie praktického množstva materiálu na podávanie jednotkovej dávky zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I. Spôsoby a prostriedky na výrobu dávkovacích foriem potrebných pri spôsoboch podľa vynálezu sú opísané v nasledujúcich odkazoch, ktoré sú tu uvádzané ako citácie: *Modern Pharmaceutics*, kapitola 9 a 10 (Baker a Rhodes, red., 1979), Lieberman a spol.: *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets* (1981) a Ansel: *Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms*, druhé vydanie (1976).

Používať sa môžu rôzne orálne dávkovacie formy, medzi ktoré patria také pevné formy ako sú tablety, tobolky, granule a objemné prášky. Tieto orálne formy obsahujú bezpečné a efektívne množstvo, zvyčajne aspoň 5 %, výhodne od 25 % do 50 % hmotn. zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I. Tablety sa môžu lisovať, môžu to byť tablety na riedenie na prášok, môžu byť entericky obalené, obalené cukrom, potiahnuté filmom alebo násobne lisované, pričom obsahujú vhodné spojivá, mazadlá, riedidlá, dezintegračné činidlá, farbiace

čínidlá, dochucovacie čínidlá, čínidlá indukujúce sypkosť a taviace čínidlá. Medzi kvapalné orálne dávkovacie formy patria vodné roztoky, emulzie, suspenzie, roztoky a/alebo suspenzie rekonštituované z ne-efervescentných granúl a efervescentné prípravky rekonštituované z efervescentných granúl obsahujúcich vhodné rozpúšťadlá, ochranné čínidlá, emulgačné čínidlá, suspendačné čínidlá, riedidlá, sladidlá, taviace čínidlá, farbiace čínidlá a dochucovacie čínidlá.

Farmaceuticky prijateľné nosiče vhodné na prípravu jednotkových dávkovacích foriem na perorálne podávanie sú v odvetví dobre známe. Tablety typicky obsahujú konvenčné farmaceuticky zlučiteľné adjuvans, ako inertné riedidlá, ako je uhličitan vápenatý, uhličitan sodný, manitol, laktóza a celulóza, spojivá, ako je škrob, želatína, polyvinylpyrrolidon a sacharóza, dezintegračné čínidlá, ako je škrob, kyselina algínová a kroskarmelóza, mazadlá, ako je stearát horečnatý, kyselina stearová a mastenec. Klzné čínidlá, ako je oxid kremičitý, sa môžu používať na zlepšenie sypkosti práškovej zmesi. Na vzhľad sa môžu pridávať farbiace čínidlá, ako sú farbivá FD&C. Ako adjuvans pre žuvacie tablety sú dobré sladidlá a dochucovacie čínidlá, ako je aspartam, sacharín, mentol, mäta pieporná a ovocné príchuť. Tobolky typicky obsahujú jedno alebo viacero vyššie opísaných riedidiel. Výber zložiek nosiča závisí od sekundárnych faktorov, ako je chuť, cena a stabilita pri balení, ktoré nie sú rozhodujúce pre zábery predloženého vynálezu a môže ich vyrábať skúsený odborník v odvetví techniky.

Medzi perorálne prostriedky patria aj kvapalné roztoky, emulzie, suspenzie a podobne. Farmaceuticky prijateľné prísady vhodné na prípravu takýchto prostriedkov sú v odvetví dobre známe. Medzi typické zložky prísad pre sirupy, elixíry, emulzie a suspenzie patria etanol, glycerol, propylénglykol, polyetylénglykol, kvapalná sacharóza, sorbitol a voda. Pri suspenziách medzi

typické suspenzačné činidlá patrí metylcelulóza, sodná soľ karboxymetylcelulózy, Avicel® RC-591, tragant a alginát sodný; typickými zmäčacími činidlami sú lecitín a polysorbát 80; a typickými ochrannými činidlami sú metylparaben, propylparaben a benzoát sodný. Perorálne kvapalné prostriedky môžu obsahovať jednu alebo viacero zložiek, ako sú vyššie uvedené sladidlá, dochucovacie činidlá a farbivá.

Tieto prostriedky sa môžu konvenčnými spôsobmi obaliť pot'ahmi závislými od pH alebo od času, takže predmetná zlúčenina sa uvoľňuje gastrointestinálnom trakte v blízkosti žiadanej lokálnej aplikácie alebo v rôznych časoch tak, aby sa predĺžil žiadaný účinok. Tieto dávkové formy zahrňujú, ale bez obmedzenia sa na ne, jednu alebo viacero z nasledovných zložiek: acetátftalát celulózy, ftalát polyvinylacetátu, ftalát hydroxypropylmetylcelulózy, etylcelulózu, Eudragitové® pot'ahy, vosky a šelak.

Pretože zlúčeniny podľa predloženého vynálezu majú peptidickú povahu, vhodným je parenterálne podávanie (výhodnejšie intravenózne injekciou) alebo nazálne podávanie vo forme jednotkovej dávkovacej formy. Vhodnými jednotkovými formami sú suspenzie a roztoky, ktoré obsahujú bezpečné a účinné množstvo zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I. Ak sa podáva parenterálne, táto jednotková dávkovacia forma najvýhodnejšie obsahuje od 3 do 300 mg zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I.

Prostriedky podľa predloženého vynálezu môžu prípadne obsahovať aj iné účinné liečivá.

Medzi ďalšie prostriedky vhodné na dosiahnutie systémového podávania predmetných zlúčenín patria sublinguálne, bukálné a nazálne dávkovacie formy. Takéto prostriedky obsahujú typicky jednu alebo viacero rozpustných plniacich látok ako je sacharóza, sorbitol a manitol a spojivá ako je akácia,

mikrokryštalická celulóza, karboxymetylcelulóza a hydroxypropylmetylcelulóza. Prostriedky môžu obsahovať aj vyššie opísané klzné činidlá, mazadlá, sladidlá, farbivá, antioxidačné činidlá a dochucovacie činidlá.

VI. Spôsoby podávania: Prostriedky podľa tohto vynálezu sa môžu podávať miestne alebo systémovo. Medzi systémové aplikácie patria akékoľvek spôsoby zavedenia zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I do telesných tkanív, napr. intraartikulárne, intratekálne, epidurálne, intramuskulárne, transdermálne, intravenózne, intraperitoneálne, subkutánne, sublinguálne, rektálne, nazálne, pulmonárne a orálne podávanie. Zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I podľa predloženého vynálezu sa výhodne podávajú systémovo, výhodnejšie parenterálne a najvýhodnejšie intravenóznou injekciou.

Špecifické dávkovanie podávanej zlúčeniny, trvanie liečby a to či je liečba miestna alebo systémová sú na sebe navzájom nezávislé. Dávkovanie a režim liečby bude závisieť na takých faktoroch, ako je špecifická použitá zlúčenina podľa všeobecného vzorca I, indikácia liečby, schopnosť zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I dosiahnuť minimálne inhibičné koncentrácie v mieste, kde má byť metaloproteáza inhibovaná, osobné vlastnosti subjektu (ako je hmotnosť), zlučiteľnosť s režimom liečby a prítomnosť a intenzita akýchkoľvek vedľajších účinkov liečby.

Typicky sa dospelému človeku (hmotnosti 70 kg) podáva od 0,003 mg do 300 mg, výhodnejšie od 0,03 mg do 100 mg zlúčeniny podľa všeobecného vzorca I za deň pri systémovom podávaní. Tomu je potrebné rozumieť tak, že tieto rozsahy dávkovania sú len príkladom a že denné dávky môžu byť upravené podľa vyššie uvedených faktorov.

Ako je známe a praktizované v odvetví, všetky prostriedky na parenterálne podávanie musia byť sterilné. U cicavcov, osobitne u človeka (s predpokladanou telesnou hmotnosťou 70 kg) je výhodné jednotkové dávkovanie od 0,001 mg do 100 mg.

Výhodným spôsobom systémového podávania je intravenózne podávanie. Ak sa používa tento spôsob podávania, jednotlivé dávky sú od 0,01 mg do 100 mg, výhodne od 0,1 mg do 100 mg.

Vo všetkých predchádzajúcich spôsoboch sa zlúčeniny podľa predloženého vynálezu môžu podávať samostatne alebo ako zmesi a prostriedky môžu obsahovať aj ďalšie liečivá alebo excipients, ako je to vhodné pre danú indikáciu.

Zlúčenina podľa predloženého vynálezu sa môže podávať na vhodné miesto v tele vhodným spôsobom na podávanie liečiva. V odvetví sú známe spôsoby na podávanie liečiva. Vhodným spôsobom podávania liečiva so zlúčeninou podľa predloženého vynálezu je napríklad konjugácia s aktívnou molekulou schopnou transportu cez biologickú bariéru (viď. napr. Zlokovic B.V.: *Pharmaceutical Research* **1995**, 12, 1395 až 1406). Špecifický príklad predstavuje kondenzovanie zlúčeniny podľa vynálezu s fragmentmi inzulínu, aby sa dosiahol transport cez krvnú bariéru v mozgu (Fukuta M. a spol.: *Pharmaceutical Res.* **1994**, 11, 1681 až 1688). Všeobecný prehľad technológií dodávania liečiv vhodných pre zlúčeniny podľa vynálezu viď. Zlokovic B.V.: *Pharmaceutical Res.* **1995**, 12, 1395 až 1406 a Pardridge W.M.: *Pharmacol. Toxicol.* **1992**, 71, 3 až 10.

V nasledujúcej časti budú podrobnejšie opísané príklady podľa vynálezu s odkazom na početné výhodné uskutočnenia, ktoré sú tu uvedené na ilustráciu a nemajú byť v žiadnom prípade považované za obmedzujúce vynález.

V príkladoch sa používajú nasledovné skratky:

OtBu:	terc.butoxy [-O-C(CH ₃) ₃]
tBu:	terc.butyl [-C(CH ₃) ₃]
Pbf:	pentafluórfenyl
Boc:	terc.butyloxykarbonyl
TFA:	trifluóroctová kyselina
DMF:	N,N-dimetylformamid
Fmoc:	9-fluórfenylmetoxykarbonyl
DPPA:	difenylfosforylazid
HOAt:	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
HOBt:	N-hydroxybenzotriazol
EDCI:	hydrochlorid 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etylkarbodiimidu
HATU:	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluronium-hexafluórfosfát
Pbf:	2,2,4,6,7-pentametyl-dihydrobenzofurán-5-sulfonyl
Pmc:	2,2,5,7,8-pentametyl-chroman-6-sulfonyl
Trt:	trityl

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Syntéza Ac-a[**DYfRWGK**]-NH₂ ([M+H]⁺: 1065,2)

Na základe pomeru 0,55 mmol/g substitúcie pri živici Rink Amide, sa pre 0,1mmolárnu syntézu odváži 0,182 g živice. Vyhotovenie peptidového syntetizátora PE-ABD 433 sa kontroluje rôznymi prietokovými testami, aby sa zabezpečilo presné dávkovanie reakčného činidla. Fmoc aminokyseliny (Asp-OtBu, Tyr-OtBu, Arg-Pbf, Trp-Boc, Lys-Boc a Gly) boli komerčne dostupné v náplniach s obsahom 1 mmol. Odmeria sa Fmoc-ala (311 mg, 1 mmol) a Fmoc-phe (387 mg, 1 mmol) a pridá sa do syntetických náplní. Čerstvo pripravený roztok anhydridu kyseliny octovej sa naplní do zariadenia do fľaše v polohe 4. Ďalšie reakčné činidlá a roztoky sa získajú komerčne a naplnia sa podľa návodu zariadenia. Na syntetizovanie peptidu sa použije chemický program nazvaný NAc-0,1mmol MonPrePk. Sleduje sa odstránenie chránenia Fmoc a reguluje sa meraním vodivosti s nastaveným kritériom 5 alebo menej % pre vodivosť pri porovnaní s predošlým cyklom, pri ktorom sa odstraňuje chránenie. Celkový výťažok pre tento rad peptidov (lineárny) je lepší než 90 %, podľa určenia analytickou HPLC.

Živica sa vysuší na vzduchu a prenesie sa do sklenenej ampulky. Pridá sa čerstvo pripravené štiepiace činidlo (2 ml). Reakcia odstraňujúca chránenie prebieha 2 hodiny pri teplote miestnosti a stálom miešaní. Supernatant sa potom od živice oddelí filtrovaním. Živica sa postupne premyje TFA (2 x 2 ml) a dva razy destilovanou vodou. Spojené premývacie roztoky sa extrahujú éterom (3 x 20 ml). Vrchná (éterová) vrstva sa po každej extrakcii odstráni. Peptidový roztok sa cez noc vysuší mrazením. Identita lineárneho peptidu sa stanoví jednak MS tak aj HPLC. Detekuje sa očakávaná molekulová hmotnosť peptidu. Analytický HPLC profil poukazuje na to, že čistota peptidu je cez 90 %.

Peptidový prášok sa rozpustí v DMF (15 ml) a pridá sa K_2HPO_4 (60 mg). Reakčná zmes sa ochladí na suchom ľade a zreaguje s DPPA (70 μ l), trasie sa 20 minút a ohreje sa na 4 °C. Po 2 hodinách sa pridá ďalší diel DPPA.

Cyklizačná reakcia prebieha celkom 24 hodín. Vo vákuu sa potom DMF odstráni. Cyklický peptid sa opäť rozpustí v 50 % kyseline octovej a vyčistí sa HPLC na C8 s obrátenými fázami použitím lineárneho gradientu 0 až 70 % rozpúšťadla B s rozpúšťadlom A počas 70 minút pri prietoku 3 ml/min. Zloženie rozpúšťadiel A a B je nasledovné:

A: 0,1 % TFA, 2 % acetonitrilu vo vode, a

B: 0,1 % TFA v 95 % acetonitrilu.

Frakcia sa odoberá každých 30 sekúnd. Podiely každej frakcie sa analyzujú jednak MS, tak aj analytickou RP-HPLC. Frakcie, ktoré obsahujú jediné UF absorpčné maximum 220 nm s očakávanou hmotnosťou pre cyklizovaný peptid ($[M+H]^+$: 1066,2), sa spoja a lyofilizujú sa. Konečná čistota (95 %) peptidu sa určí analytickou RP-HPLC spojených frakcií.

Vyššie uvedený zoznam cyklických peptidov sa bez problémov syntetizuje rovnakým spôsobom ako v príklade 1, avšak s istými úpravami.

Príklad 2

Syntéza Ac-[DYfRWGK]-NH₂ ($[M+H]^+$: 995,1)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa nepoužije Fmoc-D-Ala.

Príklad 3

Syntéza Ac-a[DyRWGK]-NH₂ ($[M+H]^+$: 1066,2)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-D-L-Tyr-OtBu použije Fmoc-D-Tyr-OtBu.

Príklad 4

Syntéza Ac-a[EYfRWG(Om)]-NH₂ ([M+H]⁺: 1052,1)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-Asp-OtBu a Fmoc-Lys-Boc použije Fmoc-L-Glu-OtBu a Fmoc-L-Om-Boc.

Príklad 5

Syntéza Ac-a[EYfRWGK]-NH₂ ([M+H]⁺: 1080,2)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-L-Asp-OtBu použije Fmoc-L-Glu-OtBu.

Príklad 6

Syntéza Ac-a[DYyRWGK]-NH₂ ([M+H]⁺: 1082,2)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-D-Phe použije Fmoc-D-Tyr-OtBu.

Príklad 7

Syntéza Ac-a[DY(D-Phe(pCl))RWK]-NH₂ ([M+H]⁺: 1061,7)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-D-Phe použije Fmoc-D-Phe(pCl).

Príklad 8

Syntéza Ac-SYSa[DYfRWGK]-NH₂([M+H]⁺: 1403,5)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa na N-konci peptidu z príkladu 1 použijú tri ďalšie aminokyseliny (Fmoc-L-SerOtBu, Fmoc-L-Tyr-OtBu a Fmoc-L-Ser-OtBu).

Príklad 9

Syntéza Ac-[EYfRWGK]-NH₂([M+H]⁺: 1009,2)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-L-Asp-OtBu použije Fmoc-L-Glu-OtBu a Fmoc-D-Ala sa nepoužije.

Príklad 10

Syntéza Ac-a[DY(D-Nal)RWK]-NH₂([M+H]⁺: 1060,2)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-D-Phe použije Fmoc-D-Nal a Fmoc-L-Gly sa nepoužije.

Príklad 11

Syntéza Ac-a[DYfRWK]-NH₂([M+H]⁺: 1009,1)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa nepoužije Fmoc-L-Gly.

Príklad 12

Syntéza Ac-GGGe[DYfRWGK]-NH₂([M+H]⁺: 1237,3)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa na konci N-peptidu z príkladu 1 použijú tri ďalšie aminokyseliny (Fmoc-L-Gly, Fmoc-L-Gly a Fmoc-L-Gly).

Príklad 13

Syntéza Ac-[DY(D-Nal)RWGK]-NH₂([M+H]⁺: 1045,1)

Postupuje sa rovnako ako v príklade 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-D-Phe použije Fmoc-D-Nal a Fmoc-D-Ala sa nepoužije.

Lineárne peptidy opísané nižšie v príkladoch 14 až 17 sa syntetizujú podľa rovnakého postupu ako v príklade 1, ale bez cyklizačného stupňa.

Príklad 14

Syntéza Ac-[DY(D-Nal)RWGK]-NH₂([M+H]⁺: 1045,1)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa Fmoc-L-Gly nepoužije.

Príklad 15

Syntéza Ac-aEYfRWGK-NH₂([M+H]⁺: 1098,2)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-L-Asp-OtBu použije Fmoc-L-Glu-OtBu.

Príklad 16

Syntéza Ac-aDYfRWGK-NH₂([M+H]⁺: 1084,2)

Zlúčenina je rovnaká ako v príklade 1 ale bez cyklizácie.

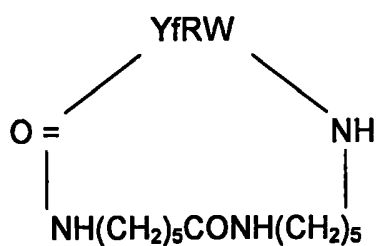
Príklad 17

Syntéza Ac-aDYfRWG(Om)-NH₂([M+H]⁺: 1070,1)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-Lys-Boc použije Fmoc-L-Om-Boc.

Príklad 18

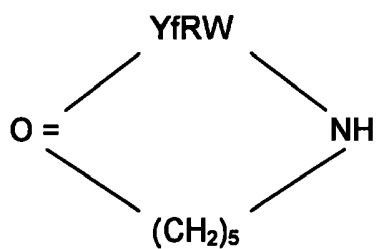
Syntéza [(5-Ava)YfRW(5-Ava)]([M+H]⁺:)



Postupuje sa podľa príkladu 1. Použijú sa nasledovné Fmoc chránené aminokyseliny: Y, f, R, W, 5-Ave; nepoužijú sa tieto Fmoc chránené kyseliny: D, a, G a K.

Príklad 19

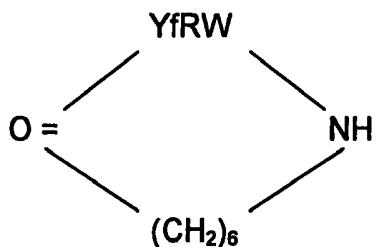
Syntéza [(5-Ava)YfRW] ([M+H]⁺:)



Postupuje sa podľa príkladu 1. Použijú sa nasledovné Fmoc chránené aminokyseliny: Y, f, R, W, 5-Ave; nepoužijú sa tieto Fmoc chránené kyseliny: D, a, G a K.

Príklad 20

Syntéza [(6-Ahx)YfRW] ([M+H]⁺:)



Postupuje sa podľa príkladu 1. Použijú sa nasledovné Fmoc chránené aminokyseliny: Y, f, R, W, 6-Ahx; nepoužijú sa tieto Fmoc chránené kyseliny: D, a, G a K.

Príklad 21

Syntéza Ac-[DYfRWG(Orn)]-NH₂ ([M+H]⁺: 980,2)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-Lys-Boc použije Fmoc-L-Orn-Boc a Fmoc-D-Ala sa nepoužije.

Príklad 22

Syntéza Ac-[DYf(homoArg)WGK]-NH₂ ([M+H]⁺: 1008,6)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-L-Arg-Pbf použije Fmoc-homoArg-(Pmc) a Fmoc-D-Ala sa nepoužije.

Príklad 23

Syntéza [GGYfRWGG] ([M+H]⁺: 938,5)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa nepoužije Fmoc-D-Ala, Fmoc-Asp-OtBu a Fmoc-Lys-Boc a na N-konci, respektíve C-konci peptidu sa použijú ďalšie dve aminokyseliny (Fmoc-Gly, Fmoc-Gly).

Príklad 24

Syntéza Ac-[DYfHWGK]-NH₂ ([M+H]⁺: 975,5)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-L-Arg-Pbf použije Fmoc-L-His-Trt a Fmoc-D-Ala sa nepoužije.

Príklad 25

Syntéza Ac-[DYfR(D-Nal)GK]-NH₂ ([M+H]⁺: 1043,4)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-L-Trp použije Fmoc-D-Nal a Fmoc-D-Ala sa nepoužije.

Príklad 26

Syntéza Ac-Nle[DYfRWGK]-NH₂ ([M+H]⁺: 1191,7)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-D-Ala použije Fmoc-L-Nle.

Príklad 27

Syntéza Ac-a[DHfRWGK]-NH₂ ([M+H]⁺: 1039,4)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-L-Tyr-OtBu použije Fmoc-L-His-Trt.

Príklad 28

Syntéza Ac-a[D(homoTyr)fRWGK]-NH₂ ([M+H]⁺: 1079,2)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-L-Tyr-OtBu použije Fmoc-L-homoTyr-OtBu.

Príklad 29

Syntéza Ac-a[DFfRWGK]-NH₂ ([M+H]⁺: 1049,5)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-L-Tyr-OtBu použije Fmoc-L-Phe.

Príklad 30

Syntéza Ac-Nle[DHyRWK]-NH₂ ([M+H]⁺: 1040,6)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-D-Ala použije Fmoc-Nle, namiesto Fmoc-L-Tyr-OtBu sa použije Fmoc-His-Trt a Fmoc-L-Gly sa nepoužije.

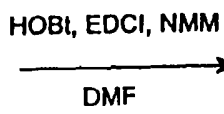
Príklad 31

Syntéza Ac-a[DYfRWG(Orn)]-NH₂ ([M+H]⁺: 1051,5)

Postupuje sa podľa príkladu 1 s tou výnimkou, že sa namiesto Fmoc-L-Lys-Boc použije Fmoc-L-Orn-Boc.

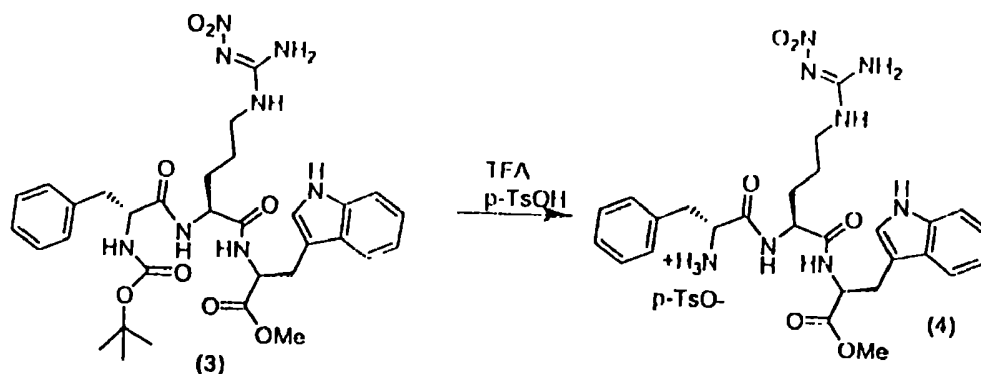
Mnoho zlúčenín podľa tohto vynálezu, vrátane tých, ktoré sú opísané vo vyššie uvedených špecifických príkladoch, sa môže vyrobiť na pevnom nosiči pomocou automatizovaného syntetizátora peptidov, ako je PE-ABD 433. Iné štruktúry však môžu vyžadovať metodológiu, ktorá sa nemôže ľahko prispôbiť syntetizátoru. Pre tieto produkty je výhodnejšia syntéza vo fáze roztoku. Nižšie opísané príklady ilustrujú aplikáciu jednak automatizovanej syntézy na pevnom nosiči tak aj prípravu v roztoku.

-3-[9-benzyl-12-(4-hydroxy-benzyl)-3-(1H-indol-3-ylmetyl)-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaza-cyklopentakos-6-yl]-propyl}-guanidínu

$$\frac{1}{2}$$


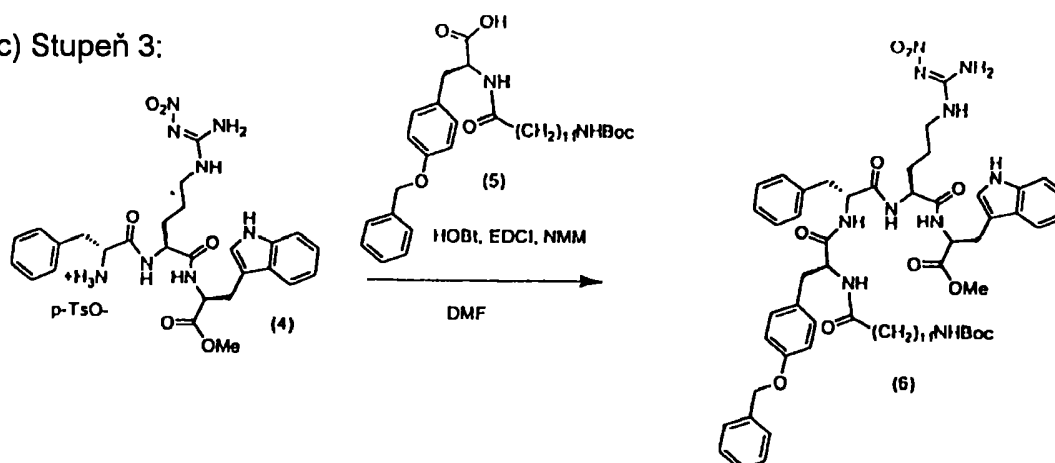
Zmes didpetidu (1, 0,233g, 0,5 mmol), metylesteru L-tryptofanu (2, 0,127g, 0,5 mmol), HOBt (0,135g, 1,0 mmol) a N-metylmorfolínu (0,17 ml, 1,5 mmol) v dimetylformamide (1 ml) sa nechá zreagovať s EDCI (0,115 g, 0,6 mmol) a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Spracovaním reakčnej zmesi s vodou (30 ml) sa vytvorí zrazenina surového produktu, ktorý sa oddelí dekantovaním kvapaliny. Surový produkt sa opäť zmieša s vodou, prefiltruje sa, premyje sa vodou a vyčistí sa na kolóne so silikágelom, elúcia roztokom dichlórmetanu s metanolom. Výťažok tripeptidu (3) je 0,26 g.

b) Stupeň 2:



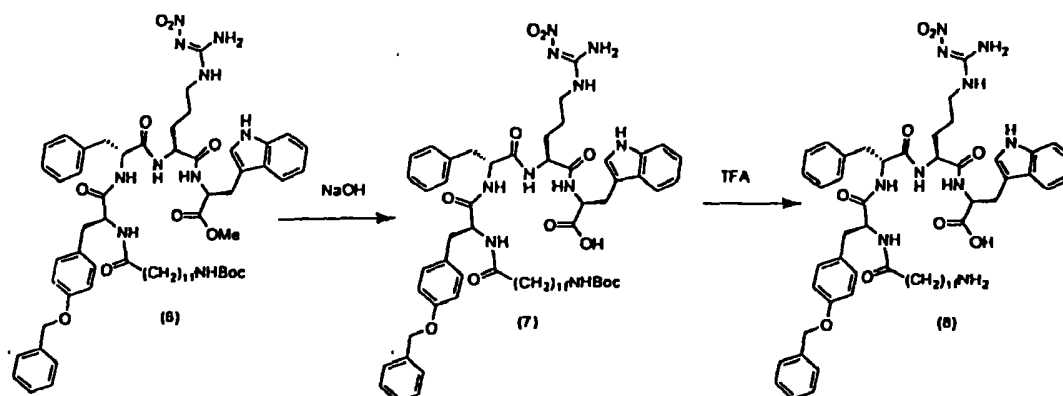
Tripeptid (3, 0,26 g) sa necho zreagovať s 25 % (obj.) roztokom kyseliny trifluóroctovej v dichlórmetane 2 hodiny pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi 1,2-dichlórmetanom (10 ml), nechá sa zreagovať s hydrátom p-toluénsulfónovej kyseliny (95 mg, 0,5 mmol) a pri zníženom tlaku sa odparí. Získa sa 0,34 g produktu (4).

c) Stupeň 3:



Na reakciu zlúčeniny 4 (0,344 g, 0,46 mmol) a 5 (0,262 g, 0,46 mol) sa aplikuje rovnaký ako vyššie uvedený postup pre zlúčeninu 3. Surový produkt sa vyčistí na kolóne so silikágelom, elúcia roztokom etylacetátu a metanolu (9:1). Získa sa 0,21 g zlúčeniny podľa vzorca 6.

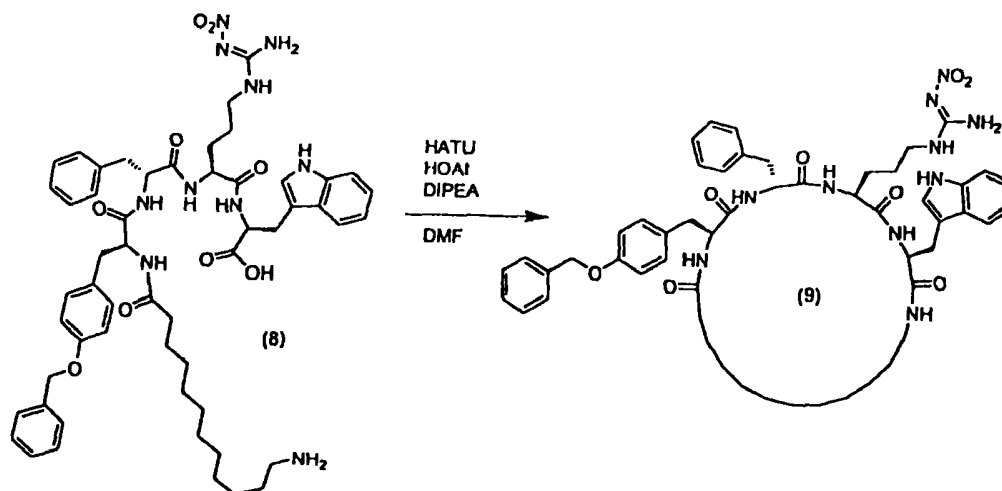
d) Stupeň 4:



Tetrapeptid (6, 0,233 g, 0,21 mmol) v tetrahydrofuráne (5 ml) sa mieša s 1N NaOH (0,5 ml) 3 hodiny pri teplote miestnosti. Kyslosť reakčnej zmesi sa upraví 1N HCl na pH 2 a zamieša sa medzi vodu a etylacetát. Vodná vrstva sa opakovane extrahuje čerstvým etylacetátom, spojené organické extrakty sa premyjú 0,1 N HCl, vysušia sa nad bezvodným síranom horečbatým a prefiltrujú sa. Zahustením pri zníženom tlaku sa získa 0,226 g produktu podľa vzorca 7.

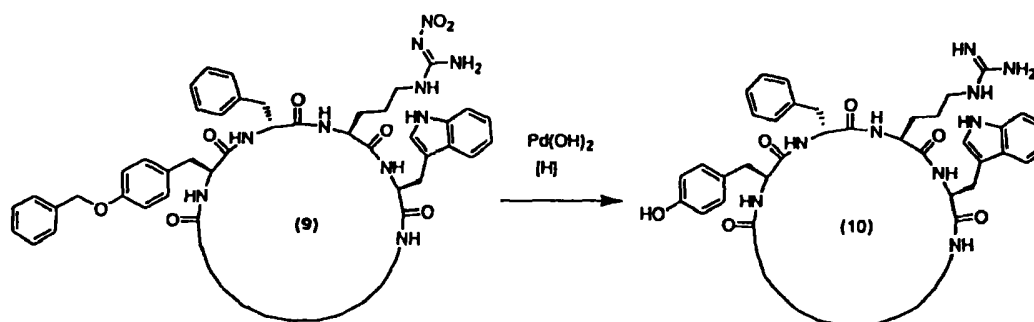
Surový zvyšok (7) sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti s 25 % (obj.) roztokom kyseliny trifluóroctovej v dichlórmétáne (2 ml). Reakčná zmes sa zriedí 1,2-dichlórmétanom (10 ml) a odparí sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa vyčistí HPLC (C4, obrátené fáze), elúcia lineárnym gradientom 0,1 % vodnej kyseliny trifluóroctovej a acetonitrilu. Získa sa 0,155 g zlúčeniny podľa vzorca 8.

e) Stupeň 5:



Tetrapeptid (8, 100 mg, 0,1 mmol), HATU (46 g, 0,12 mmol) a HOAt (14 mg, 0,1 mmol) sa umiestni do suchej banky s argónovou atmosférou. Pridá sa dimetylformamid (100 ml) a banka sa ochladí v ľadovom kúpeľi na 0 °C. Pridá sa DIPEA (0,053 ml, 0,3 mmol) a reakčná zmes sa mieša 3 hodiny v ľadovom kúpeľi. Po odparení rozpúšťadla pri zníženom tlaku sa surový materiál rozdelí na kolóne silikágelu, elúcia roztokom (15:1) dichlórmetánu a metanolu. Získa sa 90 mg makrocyclického produktu (9).

f) Stupeň 6:

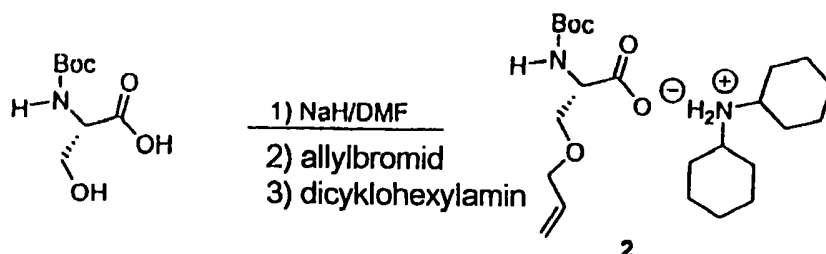


Makrocyclická zlúčenina (9, 0,09 g) sa hydrogénuje v etanole (20 ml) s 20% (hmotn.) Pd(OH)₂ pri 317 kPa 48 hodín. Katalyzátor sa odstráni odfiltrovaním na Celite. Po odparení filtrátu sa surový produkt vyčistí na HPLC (kolóna C4, obrátené fáze) lineárnym gradientom 0,1 % vodnej kyseliny trifluóroctovej a acetonitrilu. Získa sa tak konečný produkt N-{3-[9-benzyl-12-(4-hydroxy-benzyl)-3-(1H-indol-3-ylmetyl)-2,5,8,11,14-pentaoxo-1,4,7,10,13-pentaaza-cyklopentakos-6-yl]-propyl}-guanidín (10).

Príklad 33

Syntéza 12-benzoylamino-9-benzyl-6-(3-quanidino-propyl)-5,8,11-trooxo-1,14-dioxa-4,7,10-triaza-cyklooktadekán-3-karboxylovej kyseliny, naftalén-1-ylamidu

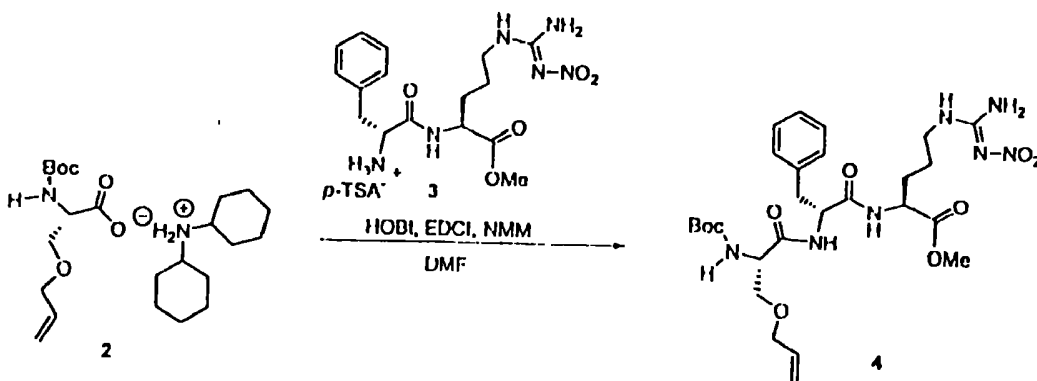
a) Stupeň 1:



Roztok Boc-Ser-OH (1, 2,05 g, 10 mmol) v DMF (30 ml) sa pridá ku miešanej suspenzii hydridu sodného (60 % (hmotn.) v minerálnom oleji, 880 mg, 22 mmol) v DMF (30 ml) pri 0 °C. Po skončení uvoľňovania vodíka sa ku mliečne zafarbenému roztoku pridá allylbromid (0,95 ml, 11 mmol). Výsledná zmes sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti. Získa sa čistý roztok. Rozpúšťadlo sa vo vákuu odstráni, pridá sa voda (50 ml) a vodný roztok sa extrahuje éterom (2 x 20 ml). Kyslosť vodného roztoku sa pridaním 1,0 N HCl zmení na pH 3,0 a extrahuje sa etylacetátom (5 x 20 ml). Spojené etylacetátové extrakty sa

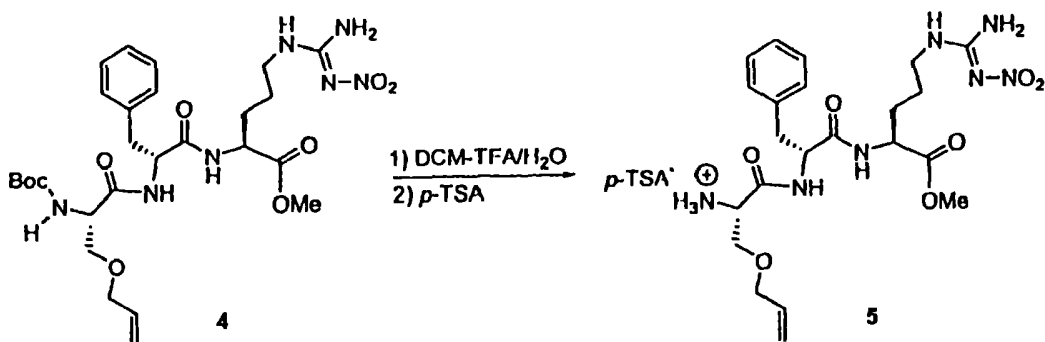
premyjú vodou (20 ml), vodným roztokom chloridu sodného (20 ml) a vysuší sa nad bezvodým síranom horečnatým. Zahustením sa získa surový Boc-Ser(allyl)-OH (1,96 g) ako svetložltý olej. Roztok tohto oleja v éteri (30 ml) sa nechá zreagovať s dicyklohexylamínom (1,594 ml, 8,0 mmol), rozpúšťadlo sa odstráni a zvyšok sa rozotrie so zmesou etylacetátu s hexánom (1:9). Získa sa zlúčenina podľa vzorca 2 (2,26 g) ako bezfarebná pevná látka. Ďalšie množstvo (0,58 g) sa izoluje po rozotrení roztoku ako bezfarebná pevná látka.

b) Stupeň 2:



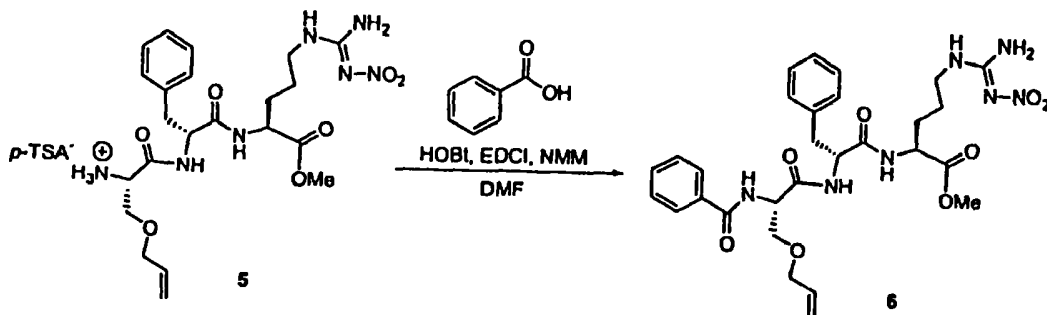
Zmes dipeptidu (3, 1,382 g, 2,5 mmol), DCA soli Boc-Ser(allyl)-OH (2, 1,067 g, 2,5 mmol), HOBt (0,338 g, 2,5 mmol) a N-metylmorfolínu (0,6 ml, 5,5 mmol) v DMF (40 ml) sa nechá zreagovať s EDCI (0,527 g, 2,75 mmol) a mieša sa 16 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi etylacetátom (300 ml) a premyje sa postupne vodou (50 ml), 5% (hmotn.), vodnou kyselinou citrónovou (2 x 25 ml), 5% (hmotn.) vodným hydrogénuhličitanom sodným (2 x 25 ml) a vodným roztokom chloridu sodného (25 ml). Etylacetátový roztok sa vysuší nad zmesou bezvodného síranu sodného a horečnatého a zahustí sa. Získa sa zlúčenina podľa vzorca 4 (1,519 g) ako bezfarebný sirup.

c) Stupeň 3:



Kyselina trifluóroctová (6,0 ml) sa pri teplote miestnosti pridá k miešanej zmesi Boc-Ser(allyl)-D-Phe-Arg(NO₂)-OMe (4, 11,519 g, 2,5 mmol), dichlórmetánu (30 ml) a vody (0,6 ml). Po 3 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa pridá hydrát p-toluénsulfónovej kyseliny (0,380 g, 2,00 mmol) a prchavé zložky sa vo vákuu odstraňujú. Rozotrením zvyšku s éterom (50 ml) sa získa zlúčenina podľa vzorca 5 (1,46 g) ako takmer biela pevná látka.

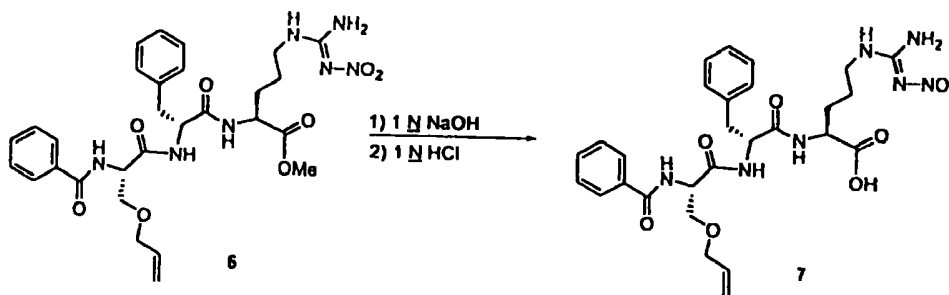
d) Stupeň 4:



Zmes tripetidu (5, 1,46 g, 2,15 mmol), kyseliny benzoovej (0,263 g, 2,15 mmol), HOBT (0,291 g, 2,15 mmol) a N-metylmorfolínu (0,52 ml, 4,7 mmol) v DMF (22 ml) sa nechá zreagovať s EDCI (0,454 g, 2,37 mmol) a mieša sa 16 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa zriedi etylacetátom (220 ml) a postupne sa premyje vodou (50 ml), 1N HCl (2 x 25 ml), 1N vodným hydrogénuhličitanom

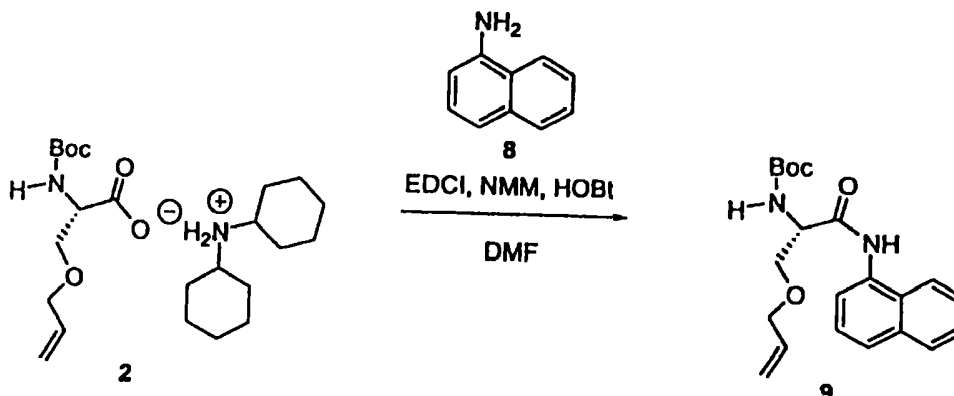
sodným (2 x 25 ml) a vodným roztokom chloridu sodného (25 ml). Etylacetátový roztok sa vysuší nad zmesou bezvodného síranu sodného a horečnatého a zahustí sa. Získa sa zlúčenina podľa vzorca 6 (1,6 g) ako bezfarebná pevná látka.

e) Stupeň 5:



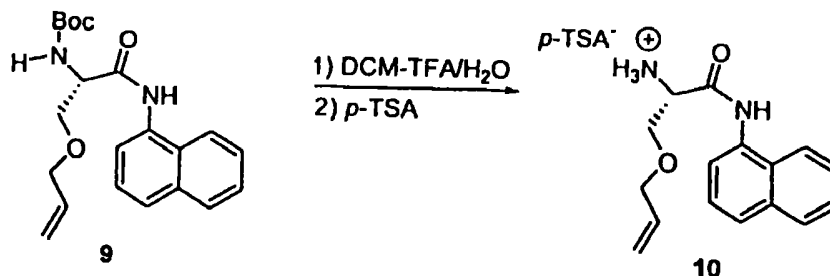
Vodný hydroxid sodný (1,0N, 3,0 ml, 3,0 mmol) sa pridá k miešanému roztoku esteru benzoyl-tripeptidu (6, 1,10 g, 1,80 mmol) v metanole (18 ml) pri teplote miestnosti. Výsledná zmes sa mieša 2,5 hodiny pri teplote miestnosti. Prchavé zložky sa odstránia na rotačnom odparovacom zariadení. Zvyšok sa rozpustí vo vode (20 ml), kyslosť roztoku sa upraví pridaním 1N HCl (3,2 až 3,5 ml) na pH 3 a extrahuje sa etylacetátom (1 x 70 ml, 2 x 25 ml). Spojené etylacetátové extrakty sa vysušia nad bezvodným síranom sodným a zahustí sa vo vákuu. Rozotrenie zvyšku s éterom poskytne zlúčeninu podľa vzorca 7 (0,884 g) ako bezfarebnú pevnú látku.

f) Stupeň 6:



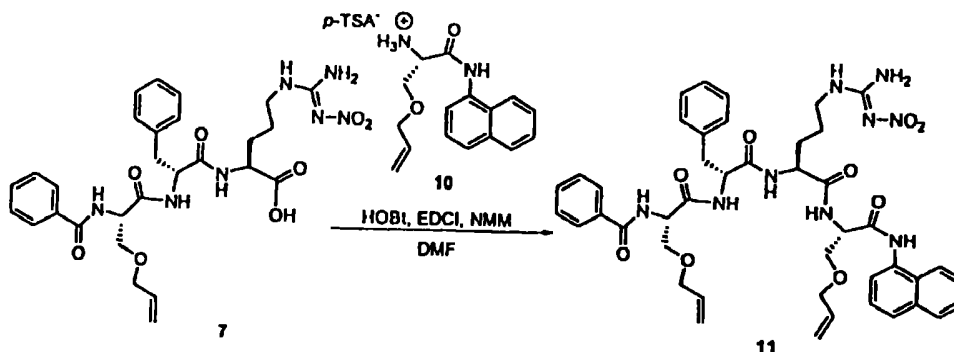
N-Metylmorfolín (0,33 ml, 3,0 mmol) sa prikvapká k miešanej zmesi DCA soli Boc-Ser(allyl)-OH (2, 1,067 g, 2,5 mmol), 1-naftylamínu (8, 0,358 g, 2,5 mmol), HOBt (0,338 g, 2,5 mmol) a EDCI (0,527 g, 2,75 mmol) v DMF (28 ml) pri 0 °C. Výsledná zmes sa mieša 0,5 hodiny pri 0 °C a potom 16 hodín pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom zriedí etylacetátom (200 ml) a postupne sa premyje vodou (50 ml), 1N HCl (2 x 25 ml), 1N vodným hydrogénuhličitanom sodným (2 x 25 ml) a vodným roztokom chloridu sodného (20 ml). Etylacetátový roztok sa vysuší nad bezvodným síranom sodným a zahustí sa na hnedý olej, ktorý (podľa analýzy HPLC/MS) pozostáva zo zmesi dvoch zlúčenín podľa vzorcov 8 a 9. Táto surová zmes sa vyčistí na HPLC (C4, obrátené fáze), elúcia lineárnym gradientom 0,1% vodnej kyseliny trifluóroctovej a acetonitrilu. Získa sa 0,26 g zlúčeniny podľa vzorca 9.

f) Stupeň 7:



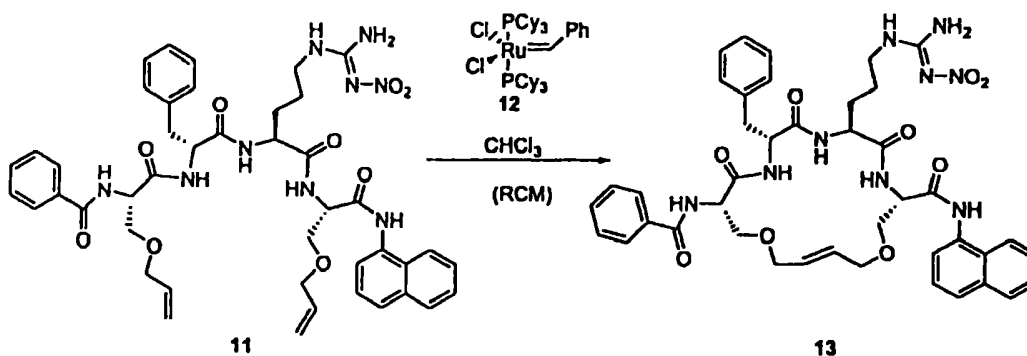
Kyselina trifluóroctová (1,0 ml) sa pri teplote miestnosti pridá k miešanej zmesi Boc-Ser(allyl)-1-naftamidu (9, 0,26 g, 0,702 mmol), dichlórmétánu (5,0 ml) a vody (1,0 ml). Po 88 hodinách miešania a pri teplote miestnosti sa pridá hydrát *p*-toluénsulfónovej kyseliny (0,133 g, 0,7 mmol) a prchavé zložky sa odstránia vo vákuu. Rozotrením zvyšku so zmesou éter/hexán (1:1,25 ml) sa získa zlúčenina podľa vzorca 10 (0,311 g) ako hnedá látka.

h) Stupeň 8:



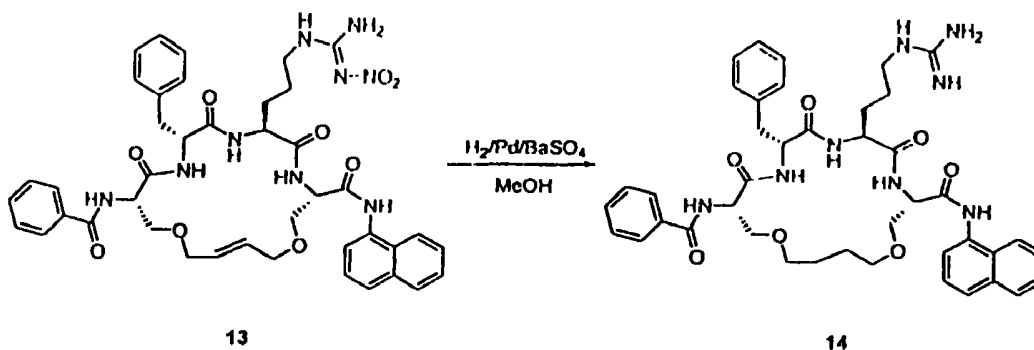
N-Metylmorfolín (0,18 ml, 1,61 mmol) sa prikvapká do zmesi benzoyl-tripeptidovej kyseliny (7, 0,436 g, 0,73 mmol), p-TSA soli H-Ser(allyl)-1-naftamidu (10, 0,322 g, 0,73 mmol), HOBT (0,099 g, 0,73 mmol) a EDCI (0,154 g, 0,803 mmol) v DMF (6 ml) pri 0 °C. Výsledná zmes sa mieša 0,5 hod. pri 0 °C a potom 16 hod. pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom zriedi etylacetátom (100 ml) a postupne sa premyje vodou (15 ml), 1N HCl (2 x 10 ml), vodou (15 ml), 1N vodným hydrogénuhličitanom sodným (2 x 10 ml) a vodným roztokom chloridu sodného (2 x 10 ml). Etylacetátový roztok sa vysuší nad zmesou bezvodného síranu sodného a horečnatého, zahustí sa vo vákuu a zvyšok sa potom rozotrie s éterom (50 ml). Získa sa zlúčenina podľa vzorca 11 (0,531 g) ako svetlohnedá pevná látka.

i) Stupeň 9:



Odplynený roztok Grubbovho katalyzátoru (12, 0,0504 g, 0,061 mmol) v chloroforme (5,0 ml) sa pridá k premiešanému a odplynenému roztoku dienu (11, 0,260 g, 0,306 mmol) v chloroforme (20 ml) pri teplote miestnosti. Výsledný purpurový roztok sa mieša pri teplote miestnosti v argónovej atmosfére 22 hodín. Pridá sa viacej katalyzátora (0,0504 g) v chloroforme (5,0 ml) a zmes sa mieša 5 hodín pri teplote miestnosti. Opäť sa pridá viacej katalyzátora (0,0504 g) v chloroforme (5,0 ml). Po 60 hodinách miešania pri teplote miestnosti sa pridá trietylamin (3,0 ml) a roztok sa zahustí na rotačnom odparovacom zariadení. Zvyšok sa chromatografuje na silikágeli, elúcia etylacetátom a zmesou (1:9) etylacetátu s metanolom. Získa sa surový produkt (0,125 g), ktorý sa vyčistí na kolóne HPLC (C4, obrátené fáze), elúcia lineárnym gradientom 0,1% vodnej kyseliny trifluóroctovej s acetonitrilom. Získa sa tak zlúčenina podľa vzorca 13 (8 mg) ako zmes (1:1) E a Z izomérov.

j) Stupeň 10:



Roztok makrocyklu (13, 8 mg, 0,097 mmol) v metanole (10 ml) sa nechá zreagovať s 10% (hmotn.) paládiom na sírane bárnatom (neredukovaný, 1 mg) a trepe sa 48 hodín v atmosfére vodíka (281 kPa). Katalyzátor sa odstráni filtrovaním na Celite a rozpúšťadlo sa vo vákuu odstráni. Získa sa zlúčenina podľa vzorca 14 ako bezfarebné sklo. Spracovanie tohto skla v metanole s kyselinou trifluóroctovou s nasledujúcim odstránením prchavých zložiek a lyofilizáciou zvyškov od zmesi 5% acetonitrilu vo vode poskytlo TFA soľ zlúčeniny podľa vzorca 14 (8 mg) ako takmer biely prášok.

B. Prostriedok a príklady spôsobu

Príklad A

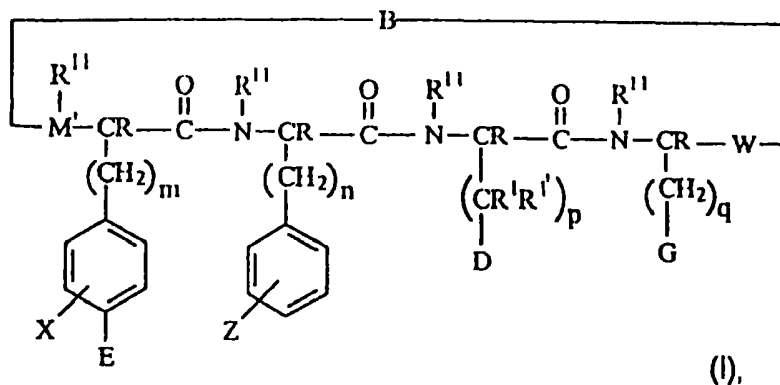
Obézna žena vážiaca 130 kg sa podľa tohto spôsobu lieči tak, aby sa značne zredukovala jej hmotnosť. Konkrétne – každý deň počas 6 mesiacov sa intravenóznou injekciou podáva 15 ml vodného roztoku obsahujúceho

zložka	koncentrácia (mg/ml)
zlúčenina z príkladu 1	5
hydrogénsíran sodný	1
chlorid sodný	7
chlórbutanol	5
kyselina citrónová	10
sterilná voda	q.s. do 1 ml
hydroxid sodný	na úpravu pH na 5

Na konci liečebného procesu pacientka vykazovala merateľnú stratu hmotnosti.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Cyklický peptidový analóg, ktorý má štruktúru podľa všeobecného vzorca I.



v ktorom

- A) každé m, n a q je nezávisle vybrané z čísiel od 0 do 4 a p znamená číslo od 0 do 5.
- B) X, ktoré znamená štyri substituenty na fenylovom kruhu iné než E a $-(CH_2)_m$, je nezávisle vybraná z atómu vodíka, atómu halogénu, skupiny OR^8 , $-SR^8$, $-NR^8R^8$, $-N(R^8)SO_2R^{8''}$, $-SO_2R^{8''}$, $-SO_2-NR^8R^8$, alkylu, alkénu, alkínu, kyanovej skupiny, nitroskupiny, skupiny CF_3 , arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu a $-(CH_2)_r-PO_2HR^{14}$, kde r znamená číslo 0 až 10 a R^{14} je vybraná z hydroxyly, atómu vodíka a alkylu, kde každá R^8 aj R^8 je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, acylu, heteroalkylu, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu a $R^{8''}$ je vybraná z atómu vodíka, alkylu, heteroalkylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, alebo dve skupiny X môžu spoločne vytvoriť kondenzovaný kruh s uvedeným fenylovým kruhom.
- C) E je vybraná z atómu vodíka atómu halogénu, $-OR^{13}$, $-SR^{13}$, $-NR^{13}R^{13'}$, $-N(R^{13})SO_2R^{13''}$, $-SO_2R^{13''}$, $-SO_2-NR^{13}R^{13'}$ a $-(CH_2)_r-PO_2HR^{15}$, kde r znamená číslo 0 až 10 a R^{15} je vybraná z hydroxyly, atómu vodíka a alkylu, alkylu, alkénu, alkínu, kyanovej skupiny, nitroskupiny, skupiny CF_3 , arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, za predpokladu, že X znamená

atóm vodíka, E neznamená atóm vodíka, kde každá R^{13} aj $R^{13'}$ je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, acylu, heteroalkylu, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu a $R^{13''}$ je vybraná z atómu vodíka, alkylu, heteroalkylu, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu,

D) Z znamená jeden alebo viacero substituentov nezávisle vybraných z atómu vodíka, hydroxylu, atómu halogénu, tiolu, skupiny OR^9 , $-SR^9$, $-NR^9R^{9'}$, alkylu, acylu, alkénu, alkínu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, kde každá R^9 aj $R^{9'}$ je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, acylu, heteroalkylu, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, alebo niektorej skupiny Z môžu vytvoriť kondenzovaný kruh s uvedeným fenylovým kruhom,

E) D je vybraná zo skupiny $-N(R^2)C(=NR^3)NR^4R^5$, prípadne substituovaného imidazolového kruhu a skupiny $-NR^4R^5$, pričom

1) R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, alkylu, alkénu a alkynylu, alebo R^2 a R^3 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^2 a R^4 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^2 a R^4 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^3 a R^4 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, a

2) R^4 a R^5 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, alkylu, alkénu a alkínu alebo R^4 a R^5 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu,

F) každá R^1 aj $R^{1'}$ je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, arylu a heteroarylu alebo dve skupiny R^1 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku cykloalkylového alebo arylového kruhu, alebo R^1 a R^2 (ak je prítomná) spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^1 a R^3 (ak je

prítomná) spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^1 a R^4 (ak je prítomná) spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu,

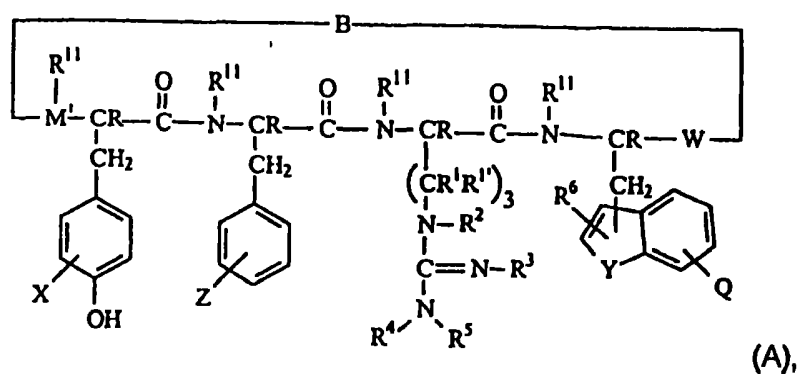
- G) G je vybraná z prípadne substituovaného bicyklického arylového kruhu a prípadne substituovaného bicyklického heteroarylového kruhu,
- H) každá R^{11} je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, alkénu, alkínu, arylu, heteroarylu a cykloalkylu, a každá R je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, alkénu, alkínu, arylu, heteroarylu a cykloalkylu, alebo skupina R^{11} sa môže spojiť s príslušnou skupinou R pri vzniku kruhu,
- I) W je vybraná z kovalentnej väzby skupiny $-CH_2-$ a $-C(=O)-$,
- J) M' je vybraná z kovalentnej väzby skupiny $-N-$ a skupiny $-CH$ a
- K) B znamená prípadne substituovanú mostíkovú skupinu, ktorá viaže M' a W pri vzniku kruhu a obsahuje buď kovalentnú väzbu alebo iónovú väzbu, pričom ak mostíková skupina obsahuje iónovú väzbu, nie je substituovaná alebo je substituovaná nie s viacerými ako 3 aminokyselinovými zvyškami,
- s tým, že ak zlúčenina obsahuje menej než 25 atómov v kruhu, potom fenylový kruh substituovaný skupinou Z má D-konfiguráciu („D-Phe“ alebo „f“), a ďalej s tým, že ak B obsahuje dva alebo viacero Cys zvyškov, ktoré tvoria jednu alebo viacero disulfidových väzieb, uvedená disulfidová väzba (väzby) nie je potrebná pre existenciu cyklického peptidového analógu podľa všeobecného vzorca I.

2. Cyklický peptidový analóg podľa nároku 1, v ktorom D znamená skupinu $-N(R^2)C(=NR^3)NR^4R^5$.
3. Cyklický peptidový analóg podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 alebo 2, v ktorom R^2 , R^3 , R^4 a R^5 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka a alkylu.

4. Cyklický peptidový analóg podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 2, v ktorom G je vybraná z prípadne substituovaného naftylénu a prípadne substituovaného indolu.
5. Cyklický peptidový analóg podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 4, v ktorých každá X je vybraná z atómu vodíka, hydroxylu, atómu halogénu, skupiny $-OR^8$, $-NR^8R^8$, alkylu, kyanovej skupiny, nitroskupiny, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu (výhodne je X vybraná z atómu vodíka, hydroxylu, atómu halogénu, skupiny $-OR^8$, $-NR^8R^8$, alkylu, kyanovej skupiny a nitroskupiny) a Z je vybraná z atómu vodíka, hydroxylu, atómu halogénu, skupiny $-OR^9$, $-NR^9R^9$, alkylu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu (výhodne z atómu vodíka, hydroxylu, atómu halogénu, skupiny $-OR^9$, $-NR^9R^9$, alkylu, kyanoskupiny a nitroskupiny).
6. Cyklický peptidový analóg podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 5, v ktorých každá R^1 aj $R^{1'}$ je nezávisle vybraná z atómu vodíka a alkylu.
7. Cyklický peptidový analóg podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 6, v ktorých každá R^{11} je nezávisle vybraná z atómu vodíka a alkylu a každá R je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu a cykloalkylu.
8. Cyklický peptidový analóg podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, v ktorých B obsahuje len kovalentné väzby, výhodne B obsahuje 25 až 27 atómov v kruhu.
9. Cyklický peptidový analóg podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 8, v ktorých B obsahuje tri aminokyseliny, pričom intramolekulárny amid je tvorený chemickým kondenzovaním amínovej skupiny v postrannom reťazci jednej z aminokyselín a karboxylovej skupiny v postrannom reťazci druhej aminokyseliny.

10. Cyklický peptidový analóg podľa ktoréhokoli'vek z nárokov 1 až 7, v ktorých B obsahuje iónovú väzbu, B výhodne obsahuje od 26 do 29 atómov uhlíka.

11. Cyklický peptidový analóg, ktorý má štruktúru podľa všeobecného vzorca A



v ktorom

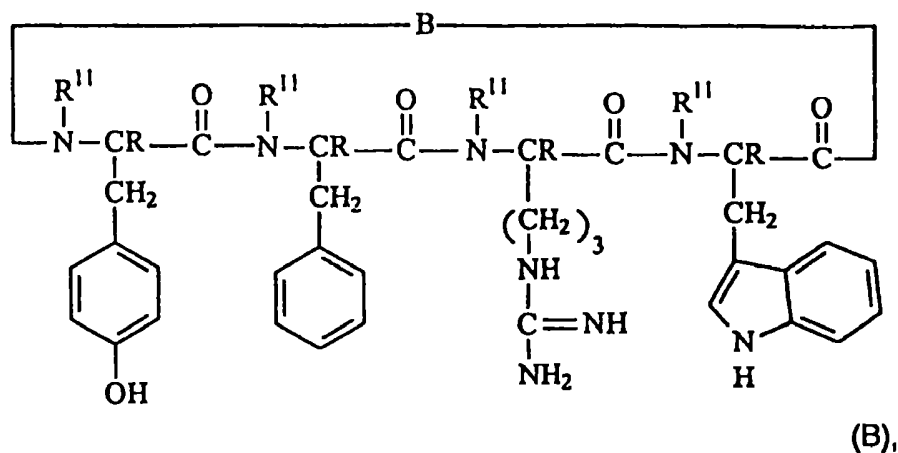
- A) X, ktoré znamená štyri substituenty na fenylovom kruhu iné než -OH a -CH₂-, je nezávisle vybraná z atómu vodíka, atómu halogénu, skupiny OR⁸, -SR⁸, -NR⁸R^{8'}, -N(R⁸)SO₂R^{8''}, -SO₂R^{8''}, -SO₂-NR⁸R^{8'} a -(CH₂)_r-PO₂HR¹⁴, kde r znamená číslo 0 až 10 a R¹⁴ je vybraná z hydroxylu a alkylu, alkylu, alkénu, alkínu, kyanovej skupiny, nitroskupiny, skupiny CF₃, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, kde každá R⁸ aj R^{8'} je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, acylu, heteroalkylu, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu a R^{8''} je vybraná z atómu vodíka, alkylu, heteroalkylu, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, alebo dve skupiny X môžu spoločne vytvoriť kondenzovaný kruh s uvedeným fenylovým kruhom,
- B) Z znamená jeden alebo viacero substituentov nezávisle vybraných z atómu vodíka, hydroxylu, atómu halogénu, tiolu, skupiny OR⁹, -SR⁹, -NR⁹R^{9'}, alkylu, acylu, alkénu, alkínu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylu, heteroarylu,

cykloalkylu a heterocykloalkylu, kde každá R^9 aj R^9 je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, acylu, heteroalkylu, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, alebo niektorej skupiny Z môžu vytvoriť kondenzovaný kruh s uvedeným fenylovým kruhom,

- C) Q znamená jeden alebo viacero substituentov nezávisle vybraných z atómu vodíka, hydroxyly, atómu halogénu, tiolu, skupiny OR^{10} , $-SR^{10}$, $-NR^{10}R^{10'}$, alkylu, alkénu, alkínu, kyanoskupiny, nitroskupiny, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, kde každá R^{10} aj $R^{10'}$ je nezávisle vybraná z alkylu, heteroalkylu, arylu, heteroarylu, cykloalkylu a heterocykloalkylu, alebo dve skupiny Q môžu vytvoriť kondenzovaný kruh s uvedeným fenylovým kruhom,
- D) Y je vybraná zo skupiny $-NR^7$, $-CR^7R^7$, $-CR^7=CR^7$, $-CR^7=N-$ a $-N=CR^7-$, v ktorých R^7 a R^7 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, alkylu, arylu a heteroarylu lebo R^7 a R^7 znamená kovalentnú väzbu, ktorá viaže Y na R^6 alebo skupinu $-CH_2-$ uvedenú vo všeobecnom vzorci A,
- E) R^2 a R^3 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, alkylu, alkénu a alkínu, alebo R^2 a R^3 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^2 a R^4 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^3 a R^4 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu,
- F) R^1 a $R^{1'}$ sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, alkylu, arylu a heteroarylu, alebo dve skupiny R^1 spoločne s atómami uhlíka, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku cykloalkylového alebo arylového kruhu, alebo R^1 a R^2 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^1 a R^3 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu, alebo R^1 a R^4 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu,

- G) R^4 a R^5 sú nezávisle vybrané z atómu vodíka, alkylu, alkénu a alkínu alebo skupina R^4 a skupina R^5 spoločne s atómami, na ktoré sú naviazané, sa spoja pri vzniku heterocykloalkylu alebo heteroarylu,
- H) R^6 je vybraná z atómu vodíka, alkylu, hydroxylu, alkoxy skupiny, arylu, heteroarylu, atómu halogénu a skupiny SO_xR^{12} , kde x znamená číslo 0, 1 alebo 2 a R^{12} znamená aryl,
- I) každá R^{11} je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, alkénu, alkínu, arylu, heteroarylu a cykloalkylu a každá R je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, alkénu, alkínu, arylu, heteroarylu a cykloalkylu lebo skupina R^{11} sa môže spojiť s príslušnou skupinou R pri vzniku kruhu,
- J) W je vybraná z kovalentnej väzby, skupiny $-CH_2-$ a $-C(=O)-$,
- K) M' je vybraná z kovalentnej väzby, skupiny $-N-$ a skupiny $-CH-$ a
- L) B znamená prípadne substituovanú mostíkovú skupinu, ktorá viaže aminokyseliny Tyr a Trp uvedené vo všeobecnom vzorci I pri vzniku kruhu, pričom uvedená mostíková časť obsahuje buď kovalentnú väzbu alebo iónovú väzbu, pričom ak mostíková skupina obsahuje iónovú väzbu, nie je substituovaná alebo je substituovaná s nie viacerými ako 3 aminokyselinovými zvyškami,
- s tým, že ak zlúčenina obsahuje menej než 25 atómov v kruhu, fenylový kruh substituovaný skupinou X má D-konfiguráciu („D-Phe“ alebo „f“) a ďalej s tým, že ak B obsahuje dva alebo viacero Cys zvyškov, ktoré tvoria jednu alebo viacero disulfidových väzieb, uvedená disulfidová väzba (väzby) nie je potrebná na existenciu cyklického peptidového analógu podľa všeobecného vzorca A.

12. Cyklický peptidový analóg, ktorý má štruktúru podľa všeobecného vzorca B



v ktorom

A) každá R^{11} je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, alkénu, alkínu, arylu, heteroarylu a cykloalkylu, a každá R je nezávisle vybraná z atómu vodíka, alkylu, alkénu, alkínu, arylu, heteroarylu a cykloalkylu, alebo skupina R^{11} sa môže spojiť s príslušnou skupinou R pri vzniku kruhu, a

B) B znamená prípadne substituovanú mostíkovú skupinu, ktorá viaže aminokyseliny Tyr a Trp uvedené vo všeobecnom vzorci I pri vzniku kruhu, pričom uvedená mostíková časť obsahuje buď kovalentnú väzbu alebo iónovú väzbu, pričom ak mostíková skupina obsahuje iónovú väzbu, nie je substituovaná alebo je substituovaná s nie viacerými ako 3 aminokyselinovými zvyškami,

s tým, že ak zlúčenina obsahuje menej než 25 atómov v kruhu, potom nesubstituovaný fenylový kruh má D-konfiguráciu („D-Phe“ alebo „f“) a ďalej s tým, že ak B obsahuje dva alebo viacero Cys zvyškov, ktoré tvoria disulfidovú väzbu (väzby) nie je potrebná na existenciu cyklického peptidového analógu podľa všeobecného vzorca B.

13. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje:

- a) bezpečné a účinné množstvo cyklického peptidového analógu podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12 a
- b) farmaceuticky prijateľné prísady.

14. Výroba liečiva, ktoré je vhodné na liečenie ochorení zo skupín napríklad z poruchy telesnej hmotnosti, depresie CNS, porúch súvisiacich so správaním sa, porúch súvisiacich s pamäťou, kardiovaskulárnymi funkciami, zápalmi, sepsou, septickým šokom, kardiogénnym šokom, hypovolemickou funkciou, sexuálnou disfunkciou, svalovou atrofiou, ochorení súvisiacich s rastom a regeneráciou nervov a vnútromaternicového rastu plodu u živočíchov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že liečivo obsahuje cyklický peptidový analóg podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 12.

15. Výroba liečiva podľa nároku 14 v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že toto liečivo používa na liečenie poruchy telesnej hmotnosti zo skupiny obsahujúcej obezitu, anorexiu a kachexiu.

Zastupuje: