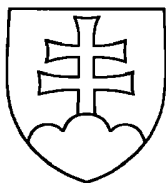


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

# ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

# 213-2000

- (22) Dátum podania: 14.08.1998  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 197 36 772.0  
(32) Dátum priority: 23.08.1997  
(33) Krajina priority: DE  
(40) Dátum zverejnenia: 12.09.2000  
(86) Číslo PCT: PCT/EP98/05161, 14.08.1998

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

C 07K 5/023  
A 61K 38/05  
A 61K 38/06

(71) Prihlasovateľ: MERCK PATENT GmbH, Darmstadt, DE;

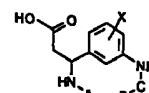
(72) Pôvodca vynálezu: Hölzemann Günter, Seeheim, DE;  
Goodman Simon, Darmstadt, DE;

(74) Zástupca: Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;

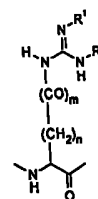
(54) Názov prihlášky vynálezu: Deriváty cyklického peptidu ako inhibítory adhézie

(57) Anotácia:

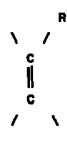
Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom A znamená Gly, Ala alebo NH-NH-CO, prípadne ich deriváty, B znamená skupinu všeobecného vzorca (II), C znamená  $-(CO)_p-(CH_2)_q-(CO)_r-$  alebo  $-(CO)_p-CH=CH-(CO)_r-$ , m, p, r znamenajú nezávisle 0 alebo 1, n, q znamenajú nezávisle 1, 2, 3 alebo 4, R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> znamenajú nezávisle atóm H alebo alkyl, alebo spolu skupinu (a) alebo (b), R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> a R<sup>10</sup> znamenajú nezávisle H, skupinu alkyl, Ar, OR<sup>6</sup>, Hal, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COOR<sup>6</sup> alebo COR<sup>6</sup>, X znamená H, Hal, alkyl alebo Ar, Ar znamená fenylyl substituovaný prípadne 1, 2 alebo 3 skupinami R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> alebo R<sup>5</sup> alebo nesubstituovaný naftyl, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> znamenajú nezávisle R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, Hal, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COOR<sup>6</sup> alebo COR<sup>6</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6</sup> znamenajú nezávisle H, alkyl, fenylyl alebo benzyl a Hal znamená F, Cl, Br alebo J. Ďalej je opísané medicínske použitie uvedených zlúčenín a farmaceutický prostriedok s ich obsahom.



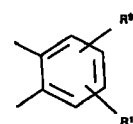
(I)



(II)



(a)



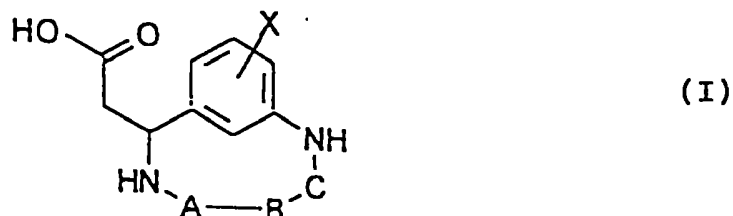
(b)

## Deriváty cyklického peptidu ako inhibítory adhézie

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov cyklického peptidu inhibujúceho adhéziu, spôsobu jeho prípravy, jeho použitia a farmaceutických prostriedkov, ktoré ho obsahujú.

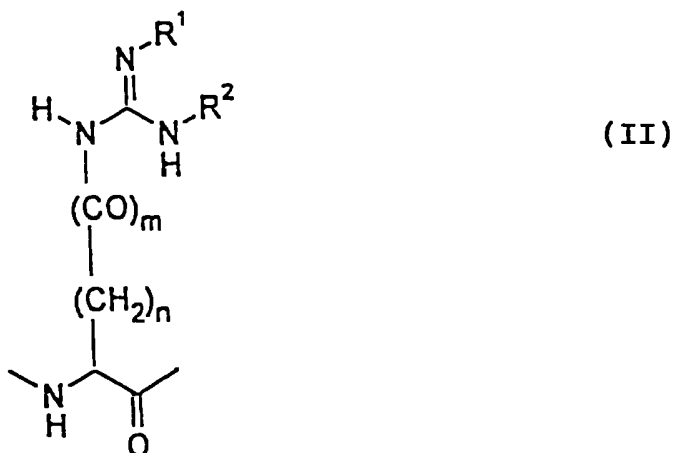
Vynález sa týka zlúčenín všeobecného vzorca I



kde znamená

A Gly, Ala alebo NH-NH-CO, pričom uvedené aminokyseliny sú prípadne v podobe svojich derivátov,

B skupinu všeobecného vzorca II



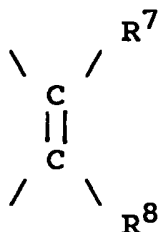
C skupinu  $-(CO)_p-(CH_2)_q-(CO)_r-$  alebo  $-(CO)_p-CH=CH-(CO)_r-$ ,

m, p, r od seba nezávisle 0 alebo 1,

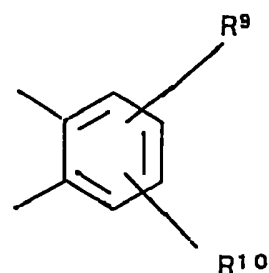
n, q od seba nezávisle 1, 2, 3 alebo 4,

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> od seba nezávisle atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> spolu dohromady tiež skupinu



alebo



R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>

a R<sup>10</sup>

od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, Ar, OR<sup>6</sup>, Hal, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COOR<sup>6</sup> alebo COR<sup>6</sup>,

X atóm vodíka, Hal, skupinu alkylovú alebo Ar,

Ar skupinu fenylovú substituovanú prípadne jednou, dvoma alebo tromi skupinami R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> alebo R<sup>5</sup> alebo nesubstituovanú skupinu naftylovú,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> od seba nezávisle skupinu R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, Hal, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COOR<sup>6</sup> alebo COR<sup>6</sup>,

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, fenylovú alebo benzylovú a

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu

pričom pokiaľ ide o zvyšky opticky aktívnych aminokyselín a derivátov aminokyselín, sú zahrnuté ako D tak tiež L formy

a ich solí.

#### Doterajší stav techniky

Podobné deriváty cyklických peptidov ako podľa vynálezu sú opísané napríklad v nemeckom patentovom spise číslo DE 43 10 643 alebo v európskom patentovom spise číslo EP 0 683173.

Úlohou vynálezu je vyvinúť nové zlúčeniny s hodnotnými vlastnosťami, ktoré by sa osobitne hodili na výrobu liečiv.

#### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je hore charakterizovaný derivát cyklického peptidu ako inhibítor adhézie.

S prekvapením sa zistilo, že zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich soli majú pri dobrej znášateľnosti veľmi hodnotné farmakologické vlastnosti. Predovšetkým pôsobia ako inhibítory integrínu, pričom predovšetkým inhibujú vzájomné pôsobenie  $\alpha_V$ -,  $\beta_3$ - alebo  $\beta_5$ -integrínových receptorov s ligandmi, napríklad väzbu fibrinogénu na  $\beta_3$ -integrínový receptor. Osobitnú účinnosť vykazujú zlúčeniny všeobecného vzorca I v prípade integrínov  $\alpha_V\beta_1$ ,  $\alpha_V\beta_3$ ,  $\alpha_V\beta_5$ ,  $\alpha_{IIb}\beta_3$  ako tiež  $\alpha_V\beta_6$  a  $\alpha_V\beta_8$ .

Toto pôsobenie je možné doložiť napríklad spôsobom, ktorý opísal J. W. Smith a kol. (J. Biol. Chem. 265, str. 12267 až 12271, 1990).

P.C. Brooks, R.A. Clark a D.A. Cheresh (Science 264, str. 569 až 571, 1994) uvádzajú, že vývoj angiogenézy závisí od vzá-

jomného pôsobenia vaskulárnych integrínov a extracelulárnych matricových proteínov.

Možnosť použitia inhibície tohto vzájomného pôsobenia a tým navodenia apoptózy (programované umieranie buniek) angiogénnych vaskulárnych buniek pôsobením cyklického peptidu opísali P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier a D.A. Cheresch (Cell 79, str. 1157 až 1164, 1994).

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré blokujú interakciu integrínových receptorov a ligandov, ako fibrinogén k fibrinogénovému receptoru (glykoproteín IIb/IIIa), zabraňujú ako GPIIb/IIIa antagonisty, rozširovaniu nádorových buniek metastázovaním. Je to doložené nasledujúcim pozorovaním.

K rozširovaniu nádorových buniek z lokalizovaného nádoru do vaskulárneho systému dochádza vytváraním mikroaregátov (mikrotrombov) ako následok vzájomného pôsobenia nádorových buniek a krvných doštičiek. Nádorové bunky sú odtienené ochranou v mikroagregáte a nie sú od buniek imunitného systému rozpoznané.

Mikroagregáty sa môžu usadzovať na stenách ciev, tým uľahčujú ďalšiu penetráciu nádorových buniek do tkaniva. Pretože je vytváranie mikrotrombov sprostredkované viazaním fibrinogénu na fibrinogénové receptory na aktivovaných krvných doštičkách, môžu byť GPIIa/IIIb antagonisty považované za účinné inhibítory metastáz.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu používať ako účinné liečivá v humánnej a veterinárnej medicíne najmä na profylaxiu a na ošetrovanie chorôb krvného obehu, trombózy, infarktu myokardu, arteriosklerózy, zápalov, apoplexie, angíny pectoris, nádorových ochorení, osteolytických chorôb, ako je najmä osteoporóza, patologicky angiogénnych ochorení, ako sú napríklad

zápaly, oftalmologických ochorení, diabetickej retinopatie, rohovkovej degenerácie, krátkozrakosti, okulárnej histoplazmózy, reumatickej artritídy, osteoartritídy, rubeotického glaukómu, vredovitej kolitídy, Crohnovej choroby, aterosklerózy, psoriázy, angiogenézy a restenózy po angioplastii, vírusových ochorení, bakteriálnych infekcií, plesňových infekcií, akútneho zlyhania obličiek a pri podpore procesov hojenia rán a pri podpore liečivých procesov.

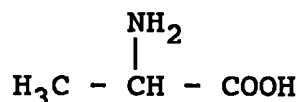
Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu používať ako antimikrobiálne pôsobiace látky pri operáciách, pri ktorých sa používa biologický materiál, implantáty, katétre alebo srdcové stimulátory. Pritom tieto zlúčeniny pôsobia antisepticky. Účinnosť antimikrobiálnej aktivity sa môže doložiť spôsobom, ktorý opísali P. Valentin-Weigund a kol. (Infection and Immunity, str. 2851 až 2855, 1988).

Pretože zlúčeniny všeobecného vzorca I predstavujú inhibítory väzby fibrinogénu a tým ligandy receptorov fibrinogénu na krvné doštičky, sú použiteľné ako diagnostiká na detekciu a lokalizáciu trombov vo vaskulárnom systéme in vivo, pokiaľ sú napríklad substituované rádioaktívnym alebo UV detektovateľným zvyškom.

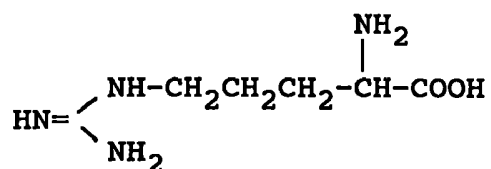
Zlúčeniny všeobecného vzorca I ako inhibítory väzby fibrinogénu sa môžu tiež používať ako účinné pomocné prostriedky na štúdium metabolizmu krvných doštičiek pri rôznych aktivačných štádiách alebo v intracelulárnych signálových mechanizmoch receptorov fibrinogénu. Zistiteľná jednotka zabudovateľného "značenia" napríklad izotopového značenia  $^3\text{H}$  dovoľuje po viazaní na receptor skúmať uvedené mechanizmy.

Uvádzané skratky zvyškov aminokyselín znamenajú zvyšky nasledujúcich aminokyselín:

Ala alanín



Arg arginín



Gly glycín



Okrem toho sa ešte používajú skratky, ktoré majú nasledujúci význam:

Ac	acetyl
BOC	terc.-butoxykarbonyl
CBz alebo Z	benzyloxykarbonyl
DCCl	dicyklohexylkarbodiimid
DMAP	4-dimetylaminopyridín
DMF	dimetylformamid
EDCl	N-etyl-N,N'-(dimetylaminopropyl)karbodiimid
Et	etyl
FCA	fluóresceínkarboxylová kyselina
Fmoc	9-fluórenylmetoxykarbonyl
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HONSu	N-hydroxysukcínimid
MBHA	4-metylbenzhydrylamín
Me	metyl
Mtr	4-metoxi-2,3,6-trimetylfenylsulfonyl
NMM	n-metylmorfolín
OBzl	benzylester
Oct	oktanoyl
OEt	etylester
OMe	metylester
OtBu	terc.-butylester
POA	fenoxyacetyl

Sal	salicyloyl
TFA	trifluóroctová kyselina
Trt	trityl (trifenylmetyl)

Pokiaľ hore uvedené aminokyseliny môžu byť v niekoľkých enantiomérnych formách, napríklad vždy ako podiel zlúčenín všeobecného vzorca I podľa vynálezu, všetky tieto formy a tiež ich zmesi (napríklad DL formy) vynález zahŕňa. Okrem toho môžu byť aminokyseliny, napríklad ako podiel zlúčenín všeobecného vzorca I, chránené známymi chrániacimi skupinami.

Zlúčeniny podľa vynálezu zahŕňajú takisto tak zvané prodrogové deriváty, to znamená napríklad alkylovými alebo acylovými skupinami, cukrami alebo oligopeptidmi obmenené zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré sa v organizme rýchlo štiepia na účinné zlúčeniny podľa vynálezu. Do tejto skupiny patria tiež biologicky odbúrateľné polymérne deriváty zlúčenín podľa vynálezu opísané v literatúre (napríklad Int. J. Pharm. 115, str. 61 až 67, 1995).

Aminokyseliny, ktorých konfigurácia výslovne nie je uvedená, majú (S)- alebo (L)-konfiguráciu.

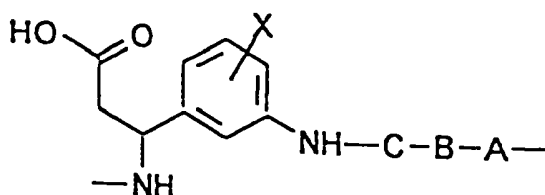
Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú hore uvedený význam, alebo jej soli spočíva podľa vynálezu v tom, že

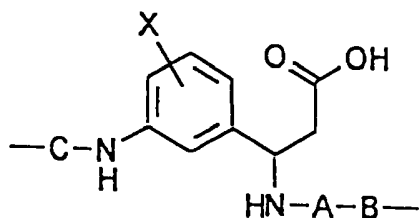
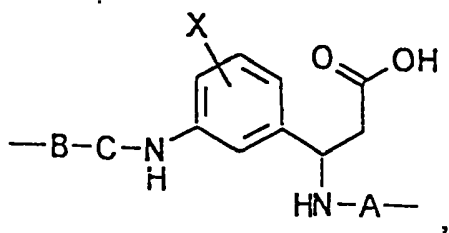
a) sa zlúčenina všeobecného vzorca III



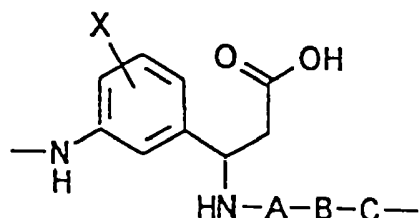
kde znamená

Z skupinu vzorca





alebo



a X, A, B a C majú hore uvedený význam,

alebo reaktívny derivát zlúčeniny všeobecného vzorca III spracováva cyklizačným činidlom, alebo

b) sa zlúčenina všeobecného vzorca I uvoľňuje zo svojho funkčného derivátu spracovaním solvolýzačným alebo hydrogenolýzačným činidlom a/alebo

sa zásaditá zlúčenina alebo kyslá zlúčenina všeobecného vzorca I spracovaním kyselinou alebo zásadou mení na svoju soľ.

Hore uvedené symboly X, A, B, C, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, m, n, p, q a Z majú význam uvedený pri všeobecných vzorcoch I, II a III, pokiaľ to nie je inak výslovne uvedené.

V hore uvedených vzorcoch znamená X s výhodou atóm vodíka, Hal alebo skupinu alkylovú, najmä atóm vodíka, chlóru alebo metylovú skupinu.

V hore uvedených vzorcoch sa rozumie alkylom alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, ako je predovšetkým skupina metylová, etylová, propylová, izopropylová, butylová, izobutylová, sek.-butylová alebo terc.-butylová, ďalej tiež pentylová, 1-, 2- alebo 3-metylbutylová, 1,1-, 1,2- alebo 2,2- dimetylpropylová, 1-etylpropylová, hexylová, 1-, 2-, 3- alebo 4-metylpentylová, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- alebo 3,3-dimetylbutylová, 1- alebo 2-etylbutylová, 1-etyl-1-metylpropylová, 1-etyl-2-metylpropylová a 1,1,2- alebo 1,2,2-trimetylpropylová skupina. Osobitne s výhodou sa alkylom rozumie skupina metylová.

Symbole  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  a  $R^{10}$  znamenajú s výhodou atóm vodíka.

Uvedené aminokyseliny alebo aminokyselinové zvyšky môžu byť tiež derivatizované, pričom sú výhodné N-metylové, N-etylové, N-propylové, N-benzylové alebo  $\alpha$ -metylové deriváty.

Ďalej sú výhodné najmä metylester, etylester, propylester, butylester, terc.-butylester, neopentylester alebo benzylester postranných reťazcov karboxylových skupín, ďalej tiež deriváty arginínu, ktorý je prípadne substituovaný na skupine vzorca  $-NH-C(=NH)-NH_2$  acetylovým, benzoylovým, metoxykarbonylovým alebo etoxykarbonylovým zvyškom.

Symbole  $R^6$  a  $R^6'$  znamenajú s výhodou napríklad skupinu metylovú, etylovú, ďalej tiež benzylovú alebo fenylovú,  $OR^6$  znamená s výhodou hydroxyskupinu alebo metoxyskupinu a  $COR^6$  skupinu alkanoylovú a najmä formylovú, acetylovú, propionoylovú, butyrylovú, pentanoylovú alebo hexanoylovú.

Ar znamená nesubstituovanú s výhodou, ako je hore uvedené monosubstituovanú fenylovú skupinu, s výhodou skupinu fenylovú, o-, m- alebo p-tolylovú, o-, m- alebo p-etylfenylovú, o-, m- alebo p-propylfenylovú, o-, m- alebo p-izopropylfenylovú, o-, m- alebo p-terc.-butylfenylovú, o-, m- alebo p-trifluórmetyl fenylovú, o-, m- alebo p-hydroxyfenylovú, o-, m- alebo p-

nitrofenylovú, o-, m- alebo p-aminofenylovú, o-, m- alebo p-(N-metylamino)fenylovú, o-, m- alebo p-acetamidofenylovú, o-, m- alebo p-(trifluórmetoxy)fenylovú, o-, m- alebo p-kyanofenylovú, o-, m- alebo p-metoxifyenylovú, o-, m- alebo p-etoxyfenylovú, o- m- alebo p-karboxyfenylovú, o-, m- alebo p-metoxycarbonylfenylovú, o-, m- alebo p-etoxykarbonylfenylovú, o-, m- alebo p-benzyloxykarbonylfenylovú, o-, m- alebo p-(karboxymetyloxy)fenylovú, o-, m- alebo p-(metoxykarbonylmetyloxy)fenylovú, o-, m- alebo p-(metoxykarbonyletyloxy)fenylovú, o-, m- alebo p-(N,N-dimetylamino)fenylovú, o-, m- alebo p-(N-etyl-amino)fenylovú, o-, m- alebo p-(N,N-dietylamino)fenylovú, o-, m- alebo p-fluórfenylovú, o-, m- alebo p- brómfenylovú, o-, m- alebo p-chlórfenylovú, o-, m- alebo p-(difluórmetoxy)fenylovú, o-, m- alebo p- (fluórmetoxy)fenylovú, o- , m- alebo p-formylfenylovú, o- , m- alebo p-acetyl- fenylovú, o- , m- alebo p-propionylfenylovú, o- , m- alebo p- butyrylfenylovú, o- , m- alebo p-pentanoylfenylovú, o- , m- alebo p-(metylsulfónamido)-fenylovú, o- , m- alebo p-fenoxyfenylovú, o-, m- alebo p-metyltiofenylovú, o- , m- alebo p- metylsulfinylfenylovú, o- , m- alebo p-metylsulfonylfenylovú alebo naftylovú skupinu.

Skupinou chrániacou aminoskupinu sa rozumie s výhodou skupina acetylová, propionylová, butyrylová, fenylacetylová, benzoylová, toluylová, skupina POA, metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová, BOC, 2-jódetoxykarbonylová, CBZ ("karbobenzoxyskupina"), skupina 4-metoxibenzyloxykarbonylová, skupina FMOC, Mtr alebo benzylová skupina.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I majú aspoň dve chirálne centrá a môžu byť preto v rôznych stereoizomérnych formách. Všeobecný vzorec I všetky tieto formy zahŕňa.

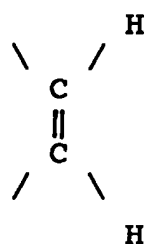
Vynález sa teda týka najmä zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorých aspoň jeden zo symbolov má hore uvedený výhodný význam. Niektorými výhodnými skupinami zlúčenín všeobecného vzorca I sú nasledujúce zlúčeniny čiastkových vzorcov Ia, Ib

a Ic, kde osobitne neuvedené symboly majú význam uvedený pri všeobecnom vzorci I, pričom znamená vo všeobecnom vzorci

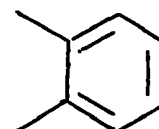
Ia) X atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo atóm halogénu,  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> atóm vodíka,  
m 0,  
n 3,  
p, r 1 a  
q 2 alebo 3;

Ib) X atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo atóm halogénu,  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> atóm vodíka,  
m 0,  
n 3,  
p 1,  
r 0 a  
q 1;

Ic) X atóm vodíka, alkylovú skupinu alebo atóm halogénu,  
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> spolu dohromady



alebo



m 1,  
n 2,  
p, r 1 a  
q 2.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a východiskové látky na ich prípravu sa pripravujú známymi spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako je Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčných podmienok, ktoré sú pre menované reakcie známe a vhodné. Pritom sa môžu tiež používať známe, tu bližšie neopísované varianty.

Východiskové látky sa môžu prípadne vytvárať in situ, to znamená že sa z reakčnej zmesi neizolujú, ale reakčná zmes sa ihneď používa na prípravu zlúčenín všeobecného vzorca I.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu napríklad získať spôsobom podľa nasledujúcich schém 1 a 2.

Dôležitá 3-amino-3-(3-nitrofenyl)propiónová kyselina ako stavebný kameň spôsobu podľa schémy 1 sa pripravuje spôsobom opísaným v J. Org. Chem. 25, str. 1758 (1960), z 3-nitrobenzaldehydu z malónovej kyseliny a z octanu amónneho. Pri príprave analogických zlúčenín sa používajú zodpovedajúce deriváty nitrobenzaldehydu.

Schéma 1

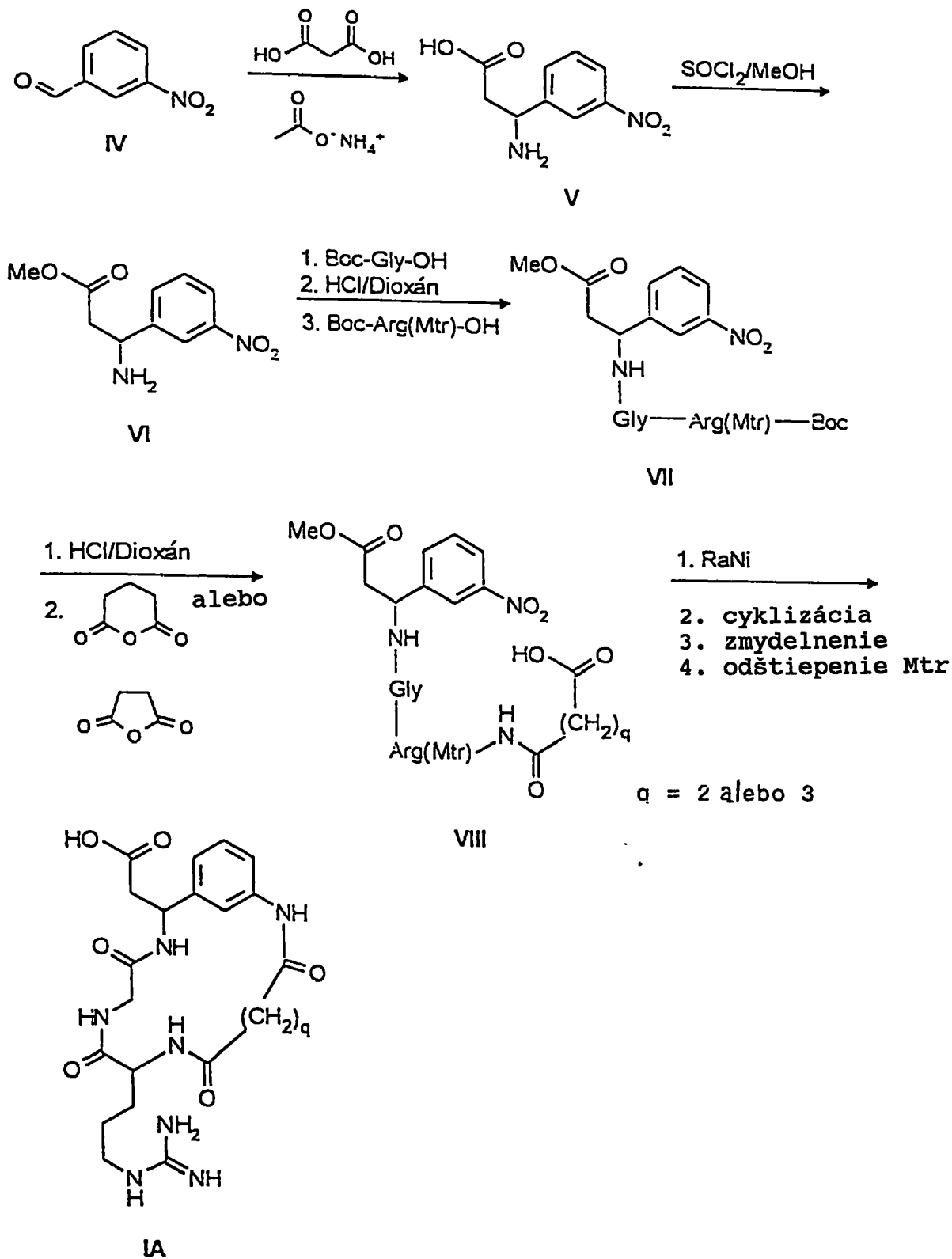
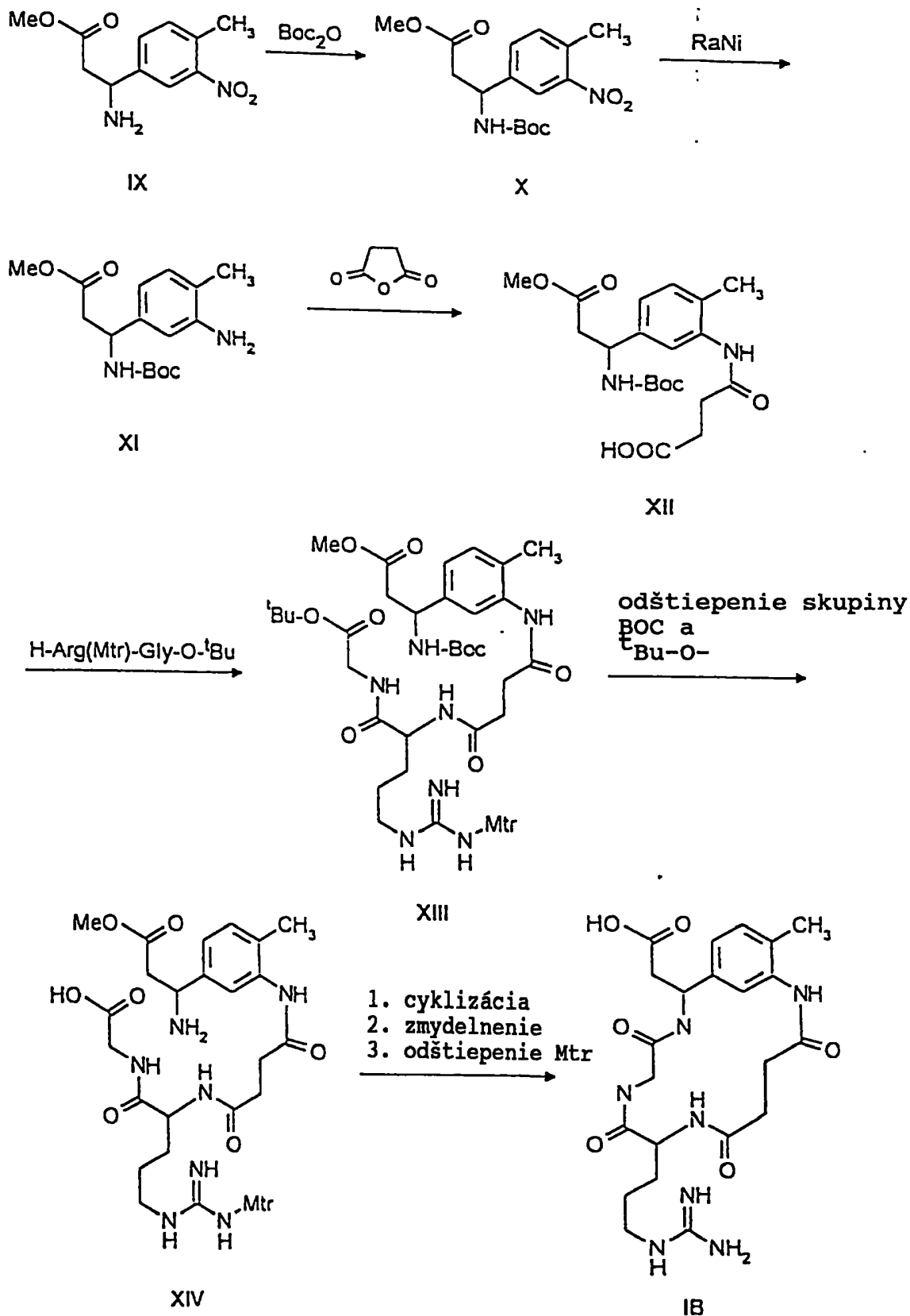


Schéma 2



Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu získať najmä cyklizáciou zlúčenín všeobecného vzorca III za podmienok peptidovej syntézy. Pritom sa účelne pracuje pri známych spôsoboch peptidovej syntézy opísaných v literatúre (napríklad Houben-Weyl, 1.c., zväzok 15/II, str. 1 až 806, 1974).

Reakcia sa darí s výhodou v prítomnosti dehydratizačného činidla vybraného zo súboru zahŕňajúceho napríklad karbodiimid, ako sú DCCl alebo EDCl, ďalej anhydrid propánfosfónovej kyseliny (Angew. Chem. 92, str.129, 1980), difenylfosforylazid a 2-etoxy-N-etoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolín, v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad halogénovaný uhľovodík, ako dichlórmetán; éter, ako tetrahydrofurán alebo dioxán; amid, ako dimetylformamid alebo dimetylacetamid; nitril, ako acetonitril; dimetylsulfoxid alebo v zmesi týchto rozpúšťadiel, pri teplote približne -10 až +40°C, s výhodou 0 až 30°C. Na podporu intramolekulárnej cyklizácie pred intramolekulárnou peptidovou väzbou je účelné pracovať v zriedených roztokoch. Reakčný čas je podľa použitých reakčných podmienok niekoľko minút až 14 dní.

Miesto zlúčenín všeobecného vzorca III sa môžu na reakciu používať tiež vhodné reaktívne deriváty týchto zlúčenín, napríklad predaktivovaná karboxylová kyselina alebo halogenid karboxylovej kyseliny, symetrický alebo zmesový anhydrid alebo aktívny ester. Také skupiny na aktiváciu karboxylovej skupiny v typických acylačných reakciách sú opísané v literatúre (napríklad v štandardných publikáciách ako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart). Aktivované estery sa účelne vytvárajú in situ, napríklad prísadou HOBt alebo N-hydroxysukcínimidu.

Reakcia sa spravidla uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, pri použití halogenidu karboxylovej kyseliny v prítomnosti činidla viažuceho kyselinu, s výhodou organickej

zásady, ako je trietylamín, dimetylanilín, pyridín alebo chinolín.

Priaznivé môže byť tiež pridanie hydroxidu, uhličitanu alebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu alebo kovu alkalickej zeminy alebo inej soli slabej kyseliny alkalického kovu alebo kovu alkalickej zeminy, s výhodou draslíka, sodíka, vápnika alebo cézia.

Východiskové látky všeobecného vzorca III sú spravidla nové. Môžu sa pripravovať známymi spôsobmi syntézy peptidov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I sa môžu získať tiež tak, že sa uvoľňujú zo svojich funkčných derivátov solvolýzou najmä hydrolýzou alebo hydrogenolýzou.

Na solvolýzu alebo na hydrogenolýzu sú ako východiskové látky vhodné zlúčeniny, ktoré majú miesto jednej alebo niekoľkých voľných aminoskupín a/alebo hydroxylových skupín zodpovedajúce chránené aminoskupiny a/alebo hydroxylové skupiny, s výhodou zlúčeniny, ktoré miesto jedného H-atómu, ktorý je spojený s N-atómom majú skupinu chrániacu aminoskupinu, napríklad zlúčeniny, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorcu I, avšak miesto  $\text{NH}_2$  skupiny majú skupinu  $\text{NHR}'$  (kde  $\text{R}'$  znamená skupinu chrániacu aminoskupinu, napríklad skupinu BOC alebo CBZ).

Ďalej sú ako východiskové látky vhodné zlúčeniny, ktoré miesto H-atómov hydroxylovej skupiny majú skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu, napríklad zlúčeniny, ktoré zodpovedajú všeobecnému vzorcu I, avšak miesto hydroxyfenylovej skupiny majú  $\text{R}''\text{O}$ -fenylovú skupinu (kde  $\text{R}''$  znamená skupinu chrániacu hydroxylovú skupinu).

V molekule východiskovej látky môže byť tiež niekoľko rovnakých alebo rôznych skupín chrániacich aminoskupinu a/alebo hydroxyskupinu. Pokiaľ molekula obsahuje navzájom od-

lišné chrániace skupiny, môžu sa v mnohých prípadoch tieto chrániace skupiny selektívne odštepovať.

Výraz "skupina chrániaca aminoskupinu" je všeobecne známy a ide o skupiny, ktoré sú vhodné na ochranu (blokovanie) aminoskupiny pred chemickými reakciami, ktoré sú však ľahko odstrániteľné, keď je žiadúca reakcia na inom mieste molekuly uskutočnená. Typické pre také skupiny sú najmä nesubstituované alebo substituované skupiny acylové, arylové, aralkoxy-metylové alebo aralkylové. Pretože sa skupiny, chrániace aminoskupinu, po žiadúcej reakcii (alebo po slede reakcií) odstraňajú, nemá ich druh a veľkosť rozhodujúci význam. Výhodné sú však skupiny s 1 až 20 a najmä s 1 až 8 atómami uhlíka. Výraz "acylová skupina" sa tu vždy rozumie v najširšom zmysle slova. Zahŕňa acylové skupiny odvodené od alifatických, aralifatických, aromatických alebo heterocyklických karboxylových alebo sulfónových kyselín, najmä skupiny alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové a predovšetkým aralkoxykarbonylové. Ako príklady takých acylových skupín sa uvádzajú skupiny alkanoylové ako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylové ako fenylacetylová skupina; aroylové ako benzoylová alebo toluylová skupina; aryloxyalkanoylové ako fenoxiacetylová skupina (POA); alkoxykarbonylové, ako skupina metoxykarbonylová, etoxykarbonylová, 2,2,2-trichlóretoxykarbonylová, terc.-butoxykarbonylová (BOC), 2-jódetoxykarbonylová; aralkoxykarbonylové ako skupina benzyloxykarbonylová ("karbobenzoxy"-CBZ), 4-metoxybenzyloxykarbonylová alebo 9-fluórenylmetoxykarbonylová (FMOC) skupina a arylsulfonylové ako skupina 4-metoxy-2,3,6-trimetylfenylsulfonylová (Mtr). Výhodnými skupinami, chrániacimi aminoskupinu, sú skupiny BOC a Mtr a tiež skupina CBZ, Fmoc, benzylová a acetylová skupina.

Výraz "skupina chrániaca hydroxyskupinu" je všeobecne rovnako známy a ide o skupiny, ktoré sú vhodné na ochranu (blokovanie) hydroxyskupiny pred chemickými reakciami, ktoré sú však ľahko odstrániteľné, keď je žiadúca reakcia na inom

mieste molekuly vykonaná. Typické pre také skupiny sú hore uvedené nesubstituované alebo substituované skupiny arylové, aralkylové alebo acylové a ďalej tiež skupiny alkylové. Pretože sa skupiny, chrániace hydroxyskupinu, po žiadúcej reakcii (alebo reakčnom slede) odstraňujú, nemá ich druh a veľkosť rozhodujúci význam. Výhodné sú však skupiny s 1 až 20 a najmä s 1 až 10 atómami uhlíka. Ako príklady skupín chrániacich hydroxylovú skupinu, sa uvádzajú skupina benzylová, p-nitrobenzylová, p-toluénsulfonylová, terc.-butylová a acetylová, pričom osobitne výhodné sú skupina benzylová a terc.-butylová. Skupiny COOH sú predovšetkým chránené vo forme svojich terc.-butylesterov.

Uvoľňovanie zlúčenín všeobecného vzorca I z ich funkčných derivátov sa darí - podľa použitej chrániacej skupiny - napríklad silnými kyselinami, ako je najmä kyselina trifluóroctová a chloristá avšak tiež inými silnými anorganickými kyselinami, ako je kyselina chlorovodíková alebo sírová, silnými organickými karboxylovými kyselinami, ako je trichlóroctová kyselina alebo sulfónovými kyselinami, ako je kyselina benzénsulfónová alebo p-toluénsulfónová. Je možné, nie však vždy nutné vykonať reakciu v prítomnosti prídavného inertného rozpúšťadla. Ako inertné rozpúšťadlá sú vhodné organické, napríklad karboxylové kyseliny, ako je kyselina octová, étery, ako je tetrahydrofurán (THF) alebo dioxán, amidy, ako je dimetylformamid (DMF), halogénované uhľovodíky, ako je dichlórmetán, ďalej tiež alkoholy, ako je metanol, etanol alebo izopropanol ako tiež voda. Do úvahy môžu prichádzať tiež zmesi týchto rozpúšťadiel. Kyselina trifluóroctová sa s výhodou používa v nadbytku bez prísady ďalších rozpúšťadiel, kyselina chloristá vo forme zmesi kyseliny octovej a 70% kyseliny chloristej v pomere 9 : 1. Reakčná teplota na odštiepenie je účelne približne 0 až približne 50°C, s výhodou 15 až 30°C (teplota miestnosti).

Skupina BOC, OBut a Mtr sa môže napríklad s výhodou odštepovať kyselinou trifluóroctovou v dichlórmetáne alebo približne 3 až 5n kyselinou chlorovodíkovou v dioxáne pri teplote 15 až 30°C, zatiaľ čo skupina FMOC približne 5 až 50% roztokom dimetylamínu, dietylamínu alebo piperidínu v dimetylformamide pri teplote 15 až 30°C.

Tritylová skupina sa používa na chránenie aminokyselín histidínu, asparagínu, glutamínu a cysteínu. Odštiepovanie chrániacej skupiny sa vykonáva podľa žiadúceho konečného produktu systémom trifluóroctová kyselina/10 % tiofenolu, pričom sa tritylová skupina od uvedených aminokyselín odštiepi. Pri použití systému trifluóroctová kyselina/anizol alebo trifluóroctová kyselina/tioanizol sa odštiepi tritylová skupina z histidínu, asparagínu a glutamínu, zostáva však na postrannom reťazci Cys.

Hydrogenolyticky odstrániteľné chrániace skupiny (napríklad skupiny CBZ alebo skupina benzylová) sa môžu odštepovať napríklad spracovaním vodíkom v prítomnosti katalyzátoru (napríklad katalyzátoru na báze ušľachtilého kovu, ako je paládium, účelne na nosiči, ako na uhlí). Ako rozpúšťadlo sa hodia hore uvedené rozpúšťadlá, najmä napríklad alkoholy, ako metanol alebo etanol alebo amidy ako dimetylformamid. Hydrogenolýza sa spravidla vykonáva pri teplote približne 0 až 100°C, za tlaku približne 0,1 až 20 MPa, s výhodou pri teplote 20 až 30°C, za tlaku približne 0,1 až 1 MPa. Hydrogenolýza CBZ skupiny sa darí napríklad dobre na 5 až 10% paládiu na uhlí v metanole, alebo pri použití amóniumformátu (miesto vodíka) na paládiu na uhlí v systéme metanol/dimetylformamid pri teplote 20 až 30°C.

Zásada všeobecného vzorca I sa môže kyselinou premieňať na príslušnú adičnú soľ s kyselinou, napríklad reakciou ekvivalentného množstva zásady a kyseliny v inertnom rozpúšťadle, ako je napríklad etanol a následným odparením rozpúšťadla. Pre

túto reakciu prichádzajú do úvahy najmä kyseliny, ktoré poskytujú fyziologicky nezávadné soli. Môžu sa používať anorganické kyseliny, ako sú kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, ako chlorovodíková alebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, ako kyselina ortofosforečná, sulfamínová kyselina a organické kyseliny, najmä alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické alebo heterocyklické jednosýtné alebo niekoľkosýtné karboxylové, sulfónové alebo sírové kyseliny, ako sú kyselina mravčia, octová, propiónová, pivalová, dietyloctová, malónová, jantárová, pimelová, fumarová, maleínová, mliečna, vínna, jablčná, citrónová, glukónová, askorbová, nikotínová, izonikotínová, metánsulfónová, etánsulfónová, etándisulfónová, 2-hydroxyetánsulfónová, benzénsulfónová, p-toluénsulfónová, naftalénmonosulfónová a naftaléndisulfónová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, napríklad pikráty, sa môžu používať na izoláciu a/alebo čistenie zlúčenín všeobecného vzorca I.

Na druhej strane sa zlúčeniny všeobecného vzorca I reakciou so zásadou môžu meniť na svoje fyziologicky vhodné soli kovové alebo amóniové. Ako soli prichádzajú do úvahy najmä soli sodné, draselné, horečnaté, vápenaté a amóniové, ďalej substituované amóniové soli, napríklad dimetylamóniové, dietylamóniové, diizopropylamóniové, monoetanolamóniové, dietanolamóniové, alebo diizopropylamóniové, cyklohexylamóniové, dicyklohexylamóniové, dibenzyletylendiamóniové, ďalej napríklad soli s arginínom alebo s lyzínom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky nezávadné soli sa môžu používať na výrobu farmaceutických prostriedkov, najmä nechemickou cestou. Za týmto účelom sa môžu premieňať na vhodnú dávkovaciú formu s aspoň jedným pevným alebo kvapalným a/alebo polokvapalným nosičom alebo pomocnou látkou a prípadne v zmesi s jednou alebo s niekoľkými inými účinnými látkami.

Vynález sa preto tiež týka prostriedkov, najmä farmaceutických prostriedkov, obsahujúcich aspoň jednu zlúčeninu všeobecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky vhodnú soľ.

Tieto prostriedky podľa vynálezu sa môžu používať ako liečivá v humánnej a vo veterinárnej medicíne. Ako nosiče prichádzajú do úvahy anorganické alebo organické látky, ktoré sú vhodné na enterálne (napríklad orálne) alebo na parenterálne alebo topické podávanie alebo na podávanie vo forme inhalačných sprejov a ktoré nereagujú so zlúčeninami všeobecného vzorca I, ako sú napríklad voda, rastlinné oleje, benzylalkoholy, alkylénglykoly, polyetylénglykoly, glyceríntriacetát, želatína, uhľohydráty, ako laktóza alebo škroby, stearát horečnatý, mastenec a vazelína. Na orálne použitie sa hodia najmä tablety, pilulky, dražé, kapsuly, prášky, granuláty, sirupy, šťavy alebo kvapky, pre rektálne použitie čapíky, pre parenterálne použitie roztoky, najmä olejové alebo vodné roztoky, ďalej suspenzie, emulzie alebo implantáty, na topické použitie masti, krémy alebo púdre. Zlúčeniny podľa vynálezu sa takisto môžu lyofilizovať a získané lyofilizáty sa môžu napríklad používať na prípravu vstrekovateľných prostriedkov. Prostriedky sa môžu sterilizovať a/alebo môžu obsahovať pomocné látky, ako sú klzné činidlá, konzervačné, stabilizačné činidlá a/alebo namáčadlá, emulgátory, soli na ovplyvnenie osmotického tlaku, tlmivé roztoky, farbivá, chuťové prísady a/alebo ešte jednu ďalšiu alebo ešte niekoľko ďalších účinných látok, ako sú napríklad vitamíny.

Na podávanie vo forme inhalačných sprejov sa účinná látka rozpúšťa alebo suspenduje v hnacom plyne alebo v zmesi hnacích plynov (ako sú napríklad oxid uhličitý alebo fluórchlórované uhľovodíky). V takom prípade sa pritom používajú účinné látky v mikronizovanej forme, pričom sa môže pridávať aspoň jedno fyziologické kompatibilné rozpúšťaadlo, napríklad etanol. Inhalačné roztoky sa môžu podávať pri použití známych zariadení na tento účel.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľné soli sa môžu používať na liečbu chorôb ako sú najmä choroby krvného obehu, trombózy, srdcový infarkt, koronárne ochorenie srdca, arterioskleróza, apoplexia, angína pectoris, nádorové ochorenia, osteoporóza, zápaly, infekcia a restenóza po angioplastii.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky vhodné soli, sú tiež vhodné pre použitie pri patologických pochodoch udržiavaných a šírených angiogenéz, najmä nádorov, alebo reumatoidnej artritídy.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I podľa vynálezu sa spravidla používajú v dávkach podobných ako obchodne známe peptidy, najmä obdobne ako zlúčeniny podľa amerického patentového spisu číslo 4 472305, s výhodou v dávke približne 0,05 až 500 mg, osobitne 0,5 až 100 mg na dávkovaciú jednotku. Denná dávka je s výhodou približne 0,01 až 2 mg/kg telesnej hmotnosti. Určitá dávka pre každého jednotlivého pacienta závisí od najrôznejších faktorov, napríklad od účinnosti určitej použitej zlúčeniny, od veku, telesnej hmotnosti, všeobecného zdravotného stavu, pohlavia, stravy, od okamihu a cesty podania, od rýchlosti vylučovania, od kombinácie liečiv a od závažnosti určitého ochorenia. Výhodné je parenterálne podávanie.

Okrem toho sa zlúčeniny všeobecného vzorca I ako integrínové ligandy môžu používať na výrobu stĺpcov na afinitnú chromatografiu na výrobu čistého integrínu. Ligand, to znamená zlúčenina všeobecného vzorca I, sa pritom cez kotviacu funkciu, napríklad karboxylovú skupinu Asp kovalentne kopuluje na polymérny nosič.

Ako polymérne nosiče sú vhodné z chémie peptidov známe polymérne pevné fázy s výhodou s hydrofilnými vlastnosťami, napríklad zasitované polycukry, ako celulóza, sepharosa alebo

Sephadex<sup>R</sup>, akrylamidy, polyméry na polyetylén glykolovej báze alebo Tentakelpolymer<sup>R</sup>.

Výroba materiálov na afinitnú chromatografiu na čistenie integrínu sa uskutočňuje za podmienok, ktoré sú pre kondenzáciu aminokyselín bežné a známe.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I môžu mať jedno alebo niekoľko chirálnych center a môžu byť preto v racemickej alebo v opticky aktívnej forme. Prípadne sa získané racemáty môžu známymi spôsobmi mechanicky alebo chemicky deliť na svoje enantioméry. S výhodou sa vytvárajú diastereoméry z racemátu reakciou s opticky aktívnym deliacim činidlom. Ako príklady takých deliacich činidiel sa uvádzajú opticky aktívne kyseliny, ako sú D a L formy kyseliny vínnej, diacetylvínnej, dibenzoylvínnej, kyseliny mandľovej, jablčnej alebo mliečnej alebo rôzne opticky aktívne gáforsulfónové kyseliny, ako je kyselina  $\beta$ -gáforsulfónová. Výhodné je tiež delenie enantiomérov pomocou stĺpcov plnených opticky aktívnymi deliacimi činidlami (napríklad dinitrobenzoylfenylglycínom); ako elučné činidlo je vhodná napríklad zmes hexán/izopropanol/acetónitril napríklad v objemovom pomere 82:15:3.

Je tiež samozrejme možné opticky aktívne zlúčeniny všeobecného vzorca I získať niektorým z hore uvedených spôsobov, pričom sa vychádza z opticky aktívnych látok.

Vynález objasňujú, žiadnym spôsobom však neobmedzujú nasledujúce príklady praktického uskutočnenia. Teploty sa uvádzajú vždy v stupňoch Celsia, teplotou miestnosti sa rozumie teplota 22°C. Výraz "spracovanie obvyklým spôsobom" v nasledujúcich príkladoch praktického uskutočnenia znamená:

Prípadne sa pridáva voda, prípadne podľa konštitúcie konečného produktu sa hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakčná zmes sa extrahuje etylacetátom alebo dichlórmetánom, vykoná

sa oddelenie organickej fázy a jej vysušenie síranom sodným, filtrácia odparením a čistenie chromatografiou na silikagéli a/alebo kryštalizáciou.

RT je retenčný čas (v minútach) pri HPLC v nasledujúcich systémoch:

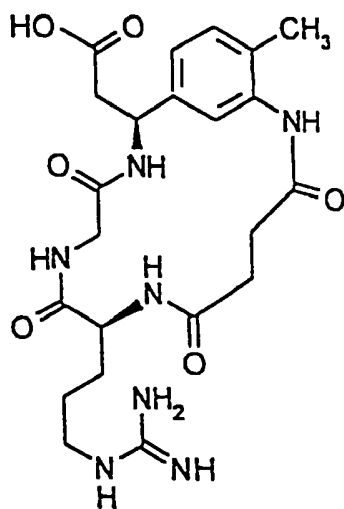
stípec: Lichrosorb<sup>R</sup> RP 18 (250 x 4; 5 μm);  
elučné činidlo A: 0,1 % TFA vo vode  
elučné činidlo B: 0,1 % TFA v systéme 90 % acetonitrilu,  
10 % vody  
prietok: 1 ml/min  
gradient: 20 až 95 % B / 50 min  
detekcia: pri 215 nm.

Delenie diastereomérov sa vykonáva s výhodou za uvedených podmienok.

Hmotová spektrometria (MS): FAB (bombardovanie rýchlymi atómami) (M+H)<sup>+</sup>

### Príklady uskutočnenia vynálezu

#### Príklad 1



8S,14S-IB

### Príprava cyklizačnej zlúčeniny

Spôsobom podľa schémy 1 sa pripravuje metylester (3R,S)-3-amino-3-(4-metyl-3-nitrofenyl)propiónovej kyseliny (3R,S-IX). Tento ester sa známymi spôsobmi štiepi na enantioméry a metylester (3S)-3-amino-3-(4-metyl-3-nitrofenyl)propiónovej kyseliny (3S-IX) sa necháva reagovať následne podľa schémy 2 za získania skupinou Mtr chránenej zlúčeniny, ktorou je metylester 3S-amino-3-(3-{3-[1-(karboxymetylkarbamoyl)-4-guanidino-1S-butylkarbamoyl]propionylamino}-4-metylfenyl)propiónovej kyseliny (S,S-XIV).

### Cyklizácia

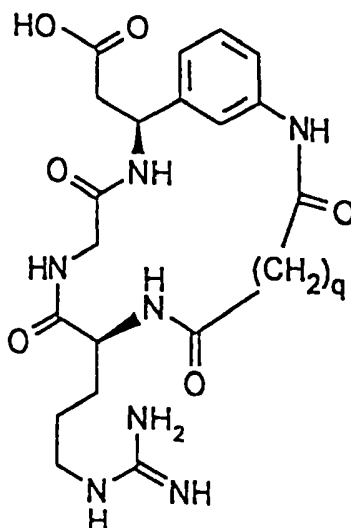
Rozpustí sa 616 mg skupinou Mtr chránenej zlúčeniny, ktorou je metylester 3S-amino-3-(3-{3-[1-(karboxymetylkarbamoyl)-4-guanidino-1S-butylkarbamoyl]propionylamino}-4-metylfenyl)propiónovej kyseliny (S,S-XIV) v 80 ml dimetylformamidu a zriedi sa 800 ml dichlórmetánu. Zmes sa ochladí na teplotu -20°C a postupne sa pridá 300 mg EDCI, 98 mg DMAP a 0,176 ml NMM. Zmes sa nechá ohriať na teplotu miestnosti a mieša sa cez noc. Roztok sa zahustí a zvyšok sa vmieša do 200 ml polonasýteného roztoku hydrogenuhličitanu sodného. Zrazenina sa odsaje a premyje sa. Získa sa 400 mg produktu, ktorý sa čistí preparatívnou chromatografiou HPLC. Chromatografiou sa získa 44 mg skupinou Mtr chránenej cyklickej zlúčeniny, ktorou je metylester (8S,14S)-[8-(3-guanidinopropyl)-18-metyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyklo[13.3.1]nonadeka-1(18),15(19),16-trien-14-yl]octovej kyseliny. RT 26,1; FAB 716.

### Zmýdelnenie a odštiepenie chrániacej skupiny Mtr

Zmýdelnením v systéme hydroxid draselný/metanol sa získa skupinou Mtr chránená cyklická zlúčenina, ktorou je (8S,14S)-[8-(3-guanidinopropyl)-18-metyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyklo[13.3.1]nonadeka-1(18),15(19),16-trien-14-yl]-

octová kyselina. Rozpustí sa 25 mg tejto zlúčeniny v 4,3 ml 98% trifluóroctovej kyseliny a mieša sa cez noc pri teplote miestnosti. Roztok sa odstriedi a čistí sa preparatívnou chromatografiou HPLC. Získa sa 9,5 mg (8S,14S)-[8-(3-guanidino-propyl)-18-metyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyklo-[13.3.1]-nonadeka-1(18),15(19),16-trien-14-yl]octová kyselina (8S,14S-IB). RT 20,2; FAB 490.

Príklady 2 až 3



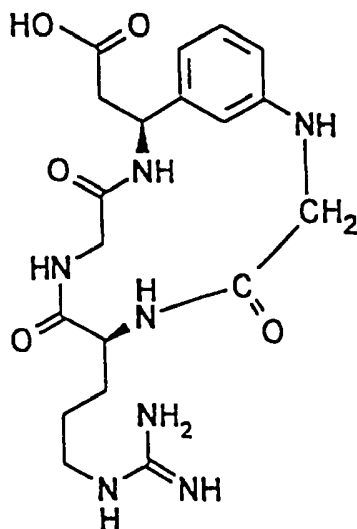
Príklad 2 ( $q = 2$ ):

Z 85 mg skupinou Mtr chránenej zlúčeniny, ktorou je (8S,14S)-2-(8-(3-guanidinopropyl)-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyklo[13.3.1]nonadeka-16,18,19-trien-14-yl)octová kyselina sa získa obdobne ako podľa príkladu 1 reakciou s 14,7 ml 98% trifluóroctovej kyseliny 13 mg (8S,14S)-2-(8-(3-guanidinopropyl)-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyklo-[13.3.1]-nonadeka-16,18,19-trien-14-yl)octová kyselina. RT 17,2; FAB 476.

Príklad 3 (q = 3):

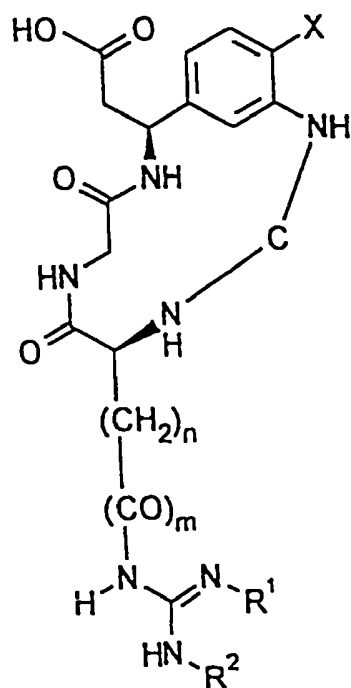
Z 300 mg skupinou Mtr chránenej zlúčeniny, ktorou je (9S,15S)-2-(9-(3-guanidinopropyl)-3,7,10,13-tetraoxo-2,8,11-14-tetraazabicyklo[14.3.1]eikosán-17,19,20-trien-15-yl)octová kyselina sa obdobne ako podľa príkladu 1 získa 74 mg (9S-15S)-2-(9-(3-guanidinopropyl)-3,7,10,13-tetraoxo-2,8,11,14-tetraazabicyklo[14.3.1]eikosán-17,19,20-trien-15-yl)octová kyselina. RT 18,3; FAB 490.

Príklad 4

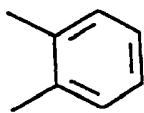
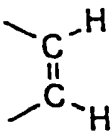


Zo skupinou Mtr chránenej zlúčeniny, ktorou je (6S,12S)-[6-(3-guanidinopropyl)-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tetraazabicyklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trien-12-yl]octová kyselina sa obdobne ako podľa príkladu 1 získa (6S,12S)-(6-(3-guanidino-propyl)-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tetraazabicyklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trien-12-yl)octová kyselina.

Príklady 5 až 8



Obdobne ako podľa príkladu 1 sa získajú nasledujúce zlúčeniny:

Pr. č.	X	C	m	n	R <sup>1</sup> a R <sup>2</sup>
5	H	-CO-CH=CH-CO-	0	3	H
6	Cl	-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-	0	3	H
7	CH <sub>3</sub>	-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-	1	2	
8	H	-CO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-	1	2	

Nasledujúce príklady bližšie objasňujú, nijak však neobmedzujú farmaceutické prostriedky podľa vynálezu:

Príklad A  
Injekčné ampulky

Roztok 100 g účinnej látky všeobecného vzorca I a 5 g dinátriumhydrogenfosfátu v 3 l dvakrát destilovanej vody sa nastaví 2n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilne sa filtruje, plní sa do injekčných ampuliek, lyofilizuje sa za sterilných podmienok a sterilne sa uzatvorí. Každá ampulka obsahuje 5 mg účinnej látky.

Príklad B  
Čapíky

Roztopí sa zmes 20 g účinnej látky všeobecného vzorca I so 100 g sójového lecitínu a 1400 g kakaového masla, vleje sa do foriem a nechá sa stuhnúť. Každý čapík obsahuje 20 mg účinnej látky.

Príklad C  
Roztok

Pripraví sa roztok 1 g účinnej zlúčeniny všeobecného vzorca I, 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinátriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkóniumchloridu v 940 ml dvakrát destilovanej vody. Hodnota pH roztoku sa upraví na 6,8, doplní sa na jeden liter a sterilizuje sa ožiarením. Tento roztok je možné používať napríklad ako očné kvapky.

Príklad D

Masť

Zmieša sa 500 mg účinnej látky všeobecného vzorca I a 99,5 g vazelíny za aseptických podmienok.

Príklad E

Tablety

Zmes 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I, 4 kg laktózy, 1,2 kg zemiakového škrobu, 0,2 kg mastenca a 0,1 kg stearátu horečnatého sa lisuje známym spôsobom na tablety, pričom každá tableta obsahuje 10 mg účinnej látky všeobecného vzorca I.

Príklad F

Dražé

Obdobne ako podľa príkladu E sa vylisujú tablety, ktoré sa známym spôsobom potiahnu povlakom zo sacharózy, kukuričného škrobu, mastenca, tragantu a farbiva.

Príklad G

Kapsuly

Plnia sa 2 kg účinnej látky všeobecného vzorca I do tvrdých želatínových kapsúl, pričom každá kapsula obsahuje 20 mg účinnej látky všeobecného vzorca I.

Príklad H

Ampuly

Roztok 1 kg účinnej látky všeobecného vzorca I v 60 litroch dvakrát destilovanej vody sa sterilne sfiltruje, plní sa do ampúl, za sterilných podmienok sa lyofilizuje a sterilne sa uzavrie. Každá ampula obsahuje 10 mg účinnej látky.

Príklad I  
Inhalačný sprej

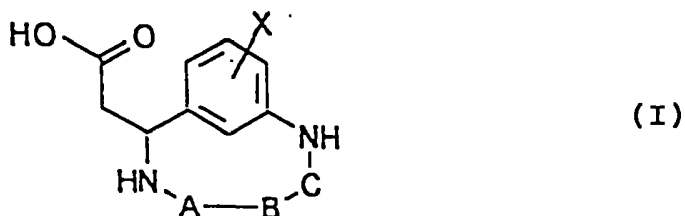
Rozpustí sa 14 g účinnej látky všeobecného vzorca I v 10 l izotonického roztoku chloridu sodného a plní sa do bežných obchodných nádob pre striekanie s pumpovým mechanizmom. Roztok sa môže striekať do úst alebo do nosa. Každý vstrek (približne 0,1 ml) zodpovedá dávke približne 0,14 mg.

Priemyselná využiteľnosť

Derivát cyklopeptidu ako inhibítor integrínu vhodný na výrobu farmaceutických prostriedkov najmä na profylaxiu a ošetrovanie chorôb ako sú najmä choroby krvného obehu, trombóza, srdcový infarkt, koronárne ochorenia srdca, arterioskleróza, apoplexia, angína pectoris, nádorové ochorenia, osteoporóza, zápaly, infekcie a restenóza po angioplastii.

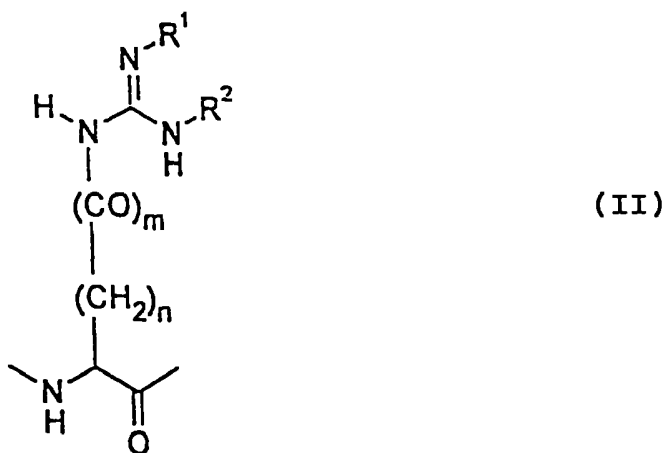
## P A T E N T O V É N Á R O K Y

## 1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I



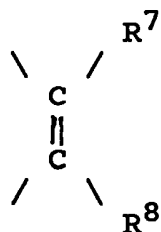
kde znamená

- A Gly, Ala alebo NH-NH-CO, pričom uvedené aminokyseliny sú prípadne v podobe svojich derivátov,
- B skupinu všeobecného vzorca II

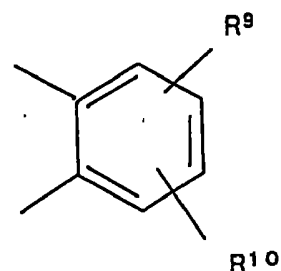


- C skupinu  $-(CO)_p-(CH_2)_q-(CO)_r-$  alebo  $-(CO)_p-CH=CH-(CO)_r-$ ,
- m, p, r od seba nezávisle 0 alebo 1,
- n, q od seba nezávisle 1, 2, 3 alebo 4,
- R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> od seba nezávisle atóm vodíka alebo alkylovú skupinu,

R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup> spolu dohromady tiež skupinu



alebo



R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>

a R<sup>10</sup> od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, Ar, OR<sup>6</sup>, Hal, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COOR<sup>6</sup> alebo COR<sup>6</sup>,

X atóm vodíka, Hal, skupinu alkylovú alebo Ar,

Ar skupinu fenylovú substituovanú prípadne jednou, dvoma alebo tromi skupinami R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> alebo R<sup>5</sup> alebo nesubstituovanú skupinu naftylovú,

R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> od seba nezávisle skupinu R<sup>6</sup>, OR<sup>6</sup>, Hal, NO<sub>2</sub>, NR<sup>6</sup>R<sup>6'</sup>, NHCOR<sup>6</sup>, CN, NHSO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>, COOR<sup>6</sup> alebo COR<sup>6</sup>,

R<sup>6</sup>, R<sup>6'</sup> od seba nezávisle atóm vodíka, skupinu alkylovú, fenylovú alebo benzylovú a

Hal atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu pričom pokiaľ ide o zvyšky opticky aktívnych aminokyselín a derivátov aminokyselín, sú zahrnuté ako D tak tiež L formy a ich soli.

2. Enantiomér alebo diastereomér zlúčeniny podľa nároku 1 všeobecného vzorca I.

3. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca I zvolená zo súboru zahŕňajúceho

- a) (8S,14S)-2-(8-(3-guanidinopropyl)-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10-13-tetraazabicyklo[13.3.1]nonadeka-16,18,19-trien-14-yl)-octovú kyselinu,
- b) (9S,15S)-2-(9-(3-guanidinopropyl)-3,7,10,13-tetraoxo-2,8-11,14-tetraazabicyklo[14.3.1]eikosán-17,19,20-trien-15-yl)-octovú kyselinu,
- c) (8S,14S)-(8-(3-guanidinopropyl)-18-metyl-3,6,9,12-tetraoxo-2,7,10,13-tetraazabicyklo[13.3.1]nonadeka-1(18),15(19),16-trien-14-yl)octovú kyselinu,
- d) (6S,12S)-(6-(3-guanidinopropyl)-4,7,10-trioxo-2,5,8,11-tetraazabicyklo[11.3.1]heptadeka-1(17),13,15-trien-12-yl)octovú kyselinu a ich soli.

4. Spôsob prípravy zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde jednotlivé symboly majú v nároku 1 uvedený význam alebo jej soli podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že

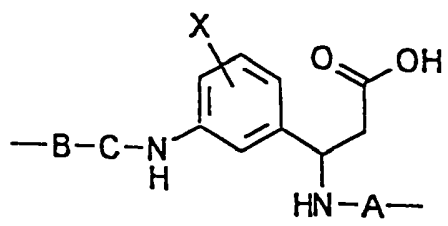
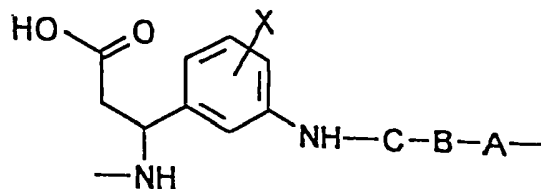
a) sa zlúčenina všeobecného vzorca III

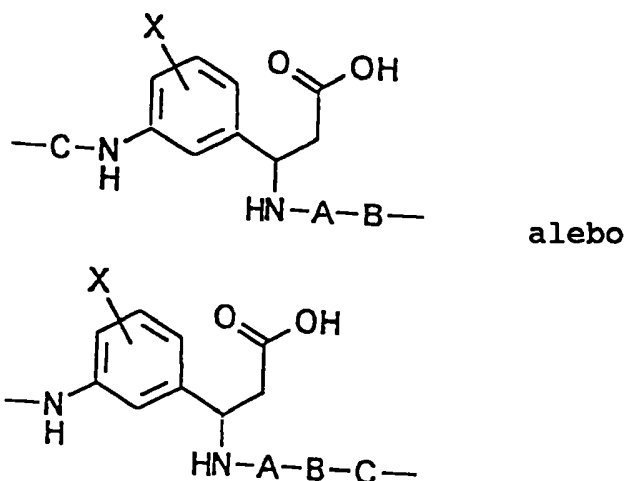
H-Z-OH

(III)

kde znamená

Z skupinu vzorca





a X, A, B a C majú hore uvedený význam,

alebo reaktívny derivát zlúčeniny všeobecného vzorca III spracováva cyklizačným činidlom, alebo

b) sa zlúčenina všeobecného vzorca I uvoľňuje zo svojho funkčného derivátu spracovaním solvolyzačným alebo hydrogenulyzačným činidlom a/alebo

sa zásaditá zlúčenina alebo kyslá zlúčenina všeobecného vzorca I spracovaním kyselinou alebo zásadou mení na svoju soľ.

5. Spôsob výroby farmaceutického prostriedku, v y z n a -  
č u j ú c i s a t ý m, že sa zlúčenina podľa nároku 1 vše-  
obecného vzorca I a/alebo jej fyziologicky prijateľná soľ spracováva na dávkovacia formu s aspoň jedným pevným, kvapalným alebo polopevným nosičom alebo s pomocnou látkou.

6. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a  
t ý m, že obsahuje ako účinnú látku aspoň jednu zlúčeninu vše-  
obecného vzorca I podľa nároku 1 a/alebo jej fyziologicky pri-  
jateľnú soľ.

7. Zlúčenina podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a jej fyziologicky prijateľné soli ako inhibítory integrínu na ošetrovanie chorôb ako sú osobitne choroby krvného obehu, trombóza, srdcový infarkt, koronárne ochorenia srdca, arterioskleróza, apoplexia, angína pectoris, nádorové ochorenia, osteoporóza, zápaly, infekcie a restenóza po angioplastii.

8. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí pri patologických procesoch prebiehajúcich a šíriacich sa angiogenezou.

9. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a/alebo ich fyziologicky prijateľných solí na výrobu liečiva.

10. Použitie zlúčenín podľa nároku 1 všeobecného vzorca I a ich fyziologicky prijateľných solí na boj proti chorobám.