



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 7/56, A61K 38/12		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/27112
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Juni 1998 (25.06.98)
(21) Internationales Aktenzeichen:	PCT/EP97/07048		
(22) Internationales Anmeldedatum:	15. Dezember 1997 (15.12.97)		
(30) Prioritätsdaten:	196 53 036.9 19. Dezember 1996 (19.12.96) DE		
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):	MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; D-64271 Darmstadt (DE).		
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):	HÖLZEMANN, Günter [DE/DE]; Weedring 7, D-64342 Seeheim (DE). FITTSCHEN, Claus [DE/DE]; Schafhofgasse 24B, D-64407 Fränkisch-Crumbach (DE). GOODMAN, Simon [GB/DE]; Mozartweg 8, D-64281 Darmstadt (DE).		
(74) Gemeinsamer Vertreter:	MERCK PATENT GMBH; D-64271 Darmstadt (DE).		

(54) Title: CYCLIC PEPTIDE DERIVATIVES

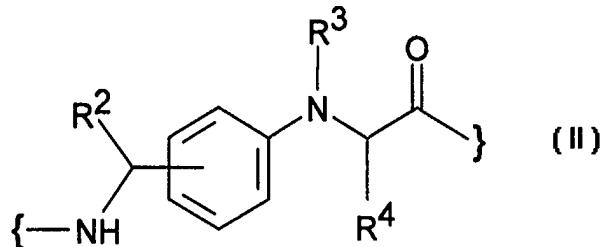
(54) Bezeichnung: CYCLOPEPTIDDERIVATE

(57) Abstract

Compounds of the formula (I) Cyclo-(Arg-X-Asp-R¹) in which X means Gly, Ala or NH-NH-CO, R¹ means a radical of formula (II), and R², R³, and R⁴ have the meanings given in claim 1, and their salts, can be used as integrin inhibitors, in particular for the prevention and treatment of circulatory diseases, in cases of thrombosis, cardiac infarction, coronary heart disease, arteriosclerosis, pathological symptoms that are sustained or propagated by angiogenesis, and in tumour therapy.

(57) Zusammenfassung

Verbindungen der Formel (I): Cyclo-(Arg-X-Asp-R¹) worin X Gly, Ala oder NH-NH-CO, R¹ einen Rest der Formel (II) bedeuten, und R², R³, und R⁴ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, sowie deren Salze, können als Integrin-Inhibitoren insbesondere zur Prophylaxe und Behandlung von Erkrankungen des Kreislaufs, bei Thrombose, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden, und in der Tumortherapie verwendet werden.



LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

Cyclopeptidderivate

Die Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

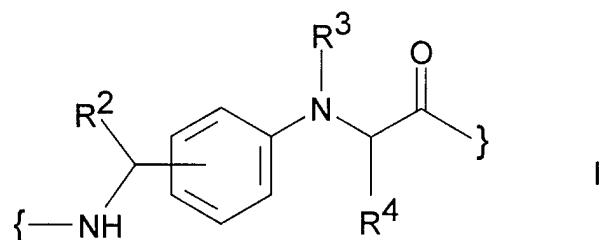
5 Cyclo-(Arg-X-Asp-R¹)

worin

X Gly, Ala oder NH-NH-CO,

10 wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert sein
können, und die Aminosäurereste über die α -Amino- und α -
Carboxygruppen peptidartig miteinander verknüpft sind.

R^1 einen Rest der Formel II



R^2, R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, A, Ar, R^5 -Ar, Het oder R^5 -Het,

25 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R⁷, R⁸ oder R⁹ substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Naphthyl,

R⁵ Alkylen mit 1-6 C-Atomen.

35 R^6, R^6' jeweils unabhängig voneinander H, A, Benzyl oder Phenyl,

100 R⁷, R⁸, R⁹ jeweils unabhängig voneinander R⁶, OR⁶, Hal, NO₂, NR⁶R^{6'},
NHCOR⁶, CN, NHSO₂R⁶, COOR⁶ oder COR⁶,

5 Hal F, Cl, Br oder I und

10 Het einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und / oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NR⁶R^{6'}, CN oder NO₂ substituiert sein kann,

15 bedeuten,
wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind,

20 sowie deren Salze.

25 Ähnliche Verbindungen cyclischer Peptide sind z.B. aus DE 43 10 643 oder EP 0 683 173 bekannt.

30 Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit wertvollen Eigenschaften aufzufinden, insbesondere solche, die zur Herstellung von Arzneimitteln verwendet werden können.

35 Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze bei guter Verträglichkeit sehr wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen. Vor allem wirken sie als Integrin-Inhibitoren, wobei sie insbesondere die Wechselwirkungen der α_v -, β_3 - oder β_5 -Integrin-Rezeptoren mit Liganden hemmen, wie z. B. die Bindung von Fibrinogen an den β_3 -Integrinrezeptor. Besondere Wirksamkeit zeigen die Verbindungen im Fall der Integrine $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_{IIb}\beta_3$ sowie $\alpha_v\beta_6$ und $\alpha_v\beta_8$. Diese Wirkung kann z.B. nach der Methode nachgewiesen werden, die von J.W. Smith et al. in J. Biol. Chem. 265, 12267-12271 (1990) beschrieben wird.

Die Abhangigkeit der Entstehung von Angiogenese von der Wechselwirkung zwischen vaskularen Integrinen und extrazellulären Matrixproteinen ist von P.C. Brooks, R.A. Clark und D.A. Cheresh in *Science* 264, 569-71 (1994) beschrieben.

5

Die Möglichkeit der Inhibierung dieser Wechselwirkung und damit zum Einleiten von Apoptose (programmierter Zelltod) angiogener vaskulärer Zellen durch ein cyclisches Peptid ist von P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier und D.A. Cheresh in *Cell* 79, 10 1157-64 (1994) beschrieben.

Verbindungen der Formel I, die die Wechselwirkung von Integrinrezeptoren und Liganden, wie z. B. von Fibrinogen an den Fibrinogenrezeptor (Glycoprotein IIb/IIIa) blockieren, verhindern als GPIIb/IIIa-Antagonisten die Ausbreitung von Tumorzellen durch Metastase. Dies wird durch folgende Beobachtungen belegt:

Die Verbreitung von Tumorzellen von einem lokalen Tumor in das vaskuläre System erfolgt durch die Bildung von Mikroaggregaten (Mikrothromben) durch Wechselwirkung der Tumorzellen mit Blutplättchen. Die Tumorzellen sind durch den Schutz im Mikroaggregat abgeschirmt und werden von den Zellen des Immunsystems nicht erkannt.

Die Mikroaggregate können sich an Gefswandungen festsetzen, wodurch ein weiteres Eindringen von Tumorzellen in das Gewebe erleichtert wird. Da die Bildung der Mikrothromben durch Fibrinogenbindung an die Fibrinogenrezeptoren auf aktivierte Blutplättchen vermittelt wird, können die GPIIa/IIIb-Antagonisten als wirksame Metastase-Hemmer angesehen werden.

Die Verbindungen der Formel I können als Arzneimittelwirkstoffe in der Human- und Veterinärmedizin eingesetzt werden, insbesondere zur Prophylaxe und/oder Therapie von Thrombose, myocardialem Infarkt, Arteriosklerose, Entzündungen, Apoplexie, Angina pectoris, Tumorerkrankungen, osteolytischen Krankheiten wie Osteoporose, pathologisch angiogenen Krankheiten wie z. B. Entzündungen, ophthalmologischen Krankheiten, diabetischer Retinopathie, makularer Degeneration, Myopia, okularer Histoplasmose, rheumatischer Arthritis, Osteoarthritis, rubeotischem Glau-

kom, ulcerativer Colitis, Morbus Crohn, Atherosklerose, Psoriasis, Restenose nach Angioplastie, viraler Infektion, bakterieller Infektion, Pilzinfektion, bei akutem Nierenversagen und bei der Wundheilung zur Unterstützung der Heilungsprozesse.

5

Die Verbindungen der Formel I können als antimikrobiell wirkende Substanzen bei Operationen eingesetzt werden, wo Biomaterialien, Implantate, Katheter oder Herzschrittmacher verwendet werden.

10

Dabei wirken sie antiseptisch. Die Wirksamkeit der antimikrobiellen Aktivität kann durch das von P. Valentin-Weigund et al., in *Infection and Immunity*, 2851-2855 (1988) beschriebene Verfahren nachgewiesen werden.

15

Da die Verbindungen der Formel I Inhibitoren der Fibrinogenbindung und damit Liganden der Fibrinogen rezeptoren auf Blutplättchen darstellen, können sie als Diagnostika zur Detektion und Lokalisierung von Thromben im vaskulären System *in vivo* verwendet werden, sofern sie beispielsweise durch einen radioaktiven oder UV-detektierbaren Rest substituiert werden.

25

Die Verbindungen der Formel I können als Inhibitoren der Fibrinogenbindung auch als wirksame Hilfsmittel zum Studium des Metabolismus von Blutplättchen in unterschiedlichen Aktivierungsstadien oder von intrazellulären Signalmechanismen des Fibrinogenrezeptors verwendet werden. Die detektierbare Einheit eines einzubauenden "Labels", z.B. eine Isotopenmarkierung durch ^3H , erlaubt es, nach Bindung an den Rezeptor, die genannten Mechanismen zu untersuchen.

Die vor- und nachstehend aufgeführten Abkürzungen von Aminosäureresten stehen für die Reste folgender Aminosäuren:

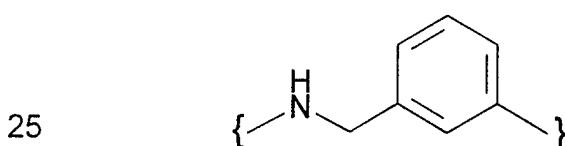
30

Ala	Alanin
AMP	Aminomethylphenylrest
Asn	Asparagin
Asp	Asparaginsäure
Arg	Arginin
Cys	Cystein
Gln	Glutamin

35

	Glu	Glutaminsäure
	Gly	Glycin
	His	Histidin
	homo-Phe	homo-Phenylalanin
5	Ile	Isoleucin
	Leu	Leucin
	Lys	Lysin
	Met	Methionin
	Nle	Norleucin
10	Orn	Ornithin
	Phe	Phenylalanin
	Phg	Phenylglycin
	4-Hal-Phe	4-Halogen-phenylalanin
	Pro	Prolin
15	Ser	Serin
	Thr	Threonin
	Trp	Tryptophan
	Tyr	Tyrosin
	Val	Valin.
20		

Der 3-AMP-Rest besitzt die folgende Struktur:



Ferner bedeuten nachstehend:

	Ac	Acetyl
30	BOC	tert.-Butoxycarbonyl
	CBZ oder Z	Benzoyloxycarbonyl
	DCCI	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMF	Dimethylformamid
	EDCI	N-Ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid
35	Et	Ethyl
	FCA	Fluoresceincarbonsäure

	Fmoc	9-Fluorenylmethoxycarbonyl
	HOBt	1-Hydroxybenzotriazol
	Me	Methyl
	MBHA	4-Methyl-benzhydrylamin
5	Mtr	4-Methoxy-2,3,6-trimethylphenyl-sulfonyl
	HONSu	N-Hydroxysuccinimid
	OBzl	Benzylester
	OtBu	tert.-Butylester
	Oct	Octanoyl
10	OMe	Methylester
	OEt	Ethylester
	POA	Phenoxyacetyl
	Sal	Salicyloyl
	TFA	Trifluoressigsäure
15	Trt	Trityl (Triphenylmethyl).

Sofern die vorstehend genannten Aminosäuren in mehreren enantiomeren Formen auftreten können, so sind vor- und nachstehend, z. B. als Bestandteil der Verbindungen der Formel I, alle diese Formen und auch ihre Gemische (z. B. die DL-Formen) eingeschlossen. Ferner können die Aminosäuren, z. B. als Bestandteil von Verbindungen der Formel I, mit entsprechenden an sich bekannten Schutzgruppen versehen sein.

In die erfindungsgemäßen Verbindungen sind auch sogenannte Prodrug-Derivate eingeschlossen, d. h. mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der erfindungsgemäßen Verbindungen, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Aminosäuren, deren Konfiguration nicht speziell angegeben ist, weisen die (S)- oder (L)-Konfiguration auf.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

- 5 (a) eine Verbindung der Formel III



worin

10

Z - Arg-X-Asp-R¹-
-X-Asp-R¹-Arg-
-Asp-R¹-Arg-X- oder
-R¹-Arg-X-Asp- bedeutet,

15

und X und R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

oder ein reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der Formel II mit einem cyclisierenden Mittel behandelt,

20

oder

25 b) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen Derivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogenolysierenden Mittel in Freiheit setzt,

und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze überführt.

30

Vor- und nachstehend haben die Reste X, R¹, R², R³ und R⁴ die bei den Formeln I, II und III angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

35 In den vorstehenden Formeln steht Alkyl vorzugsweise für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch für

Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl.

5 R^2 und R^3 bedeuten, jeweils unabhängig voneinander, vorzugsweise z.B. H oder A, ferner auch Ar oder R^5 -Ar.

10 R^4 bedeutet vorzugsweise z.B. H, A, Ar oder R^5 -Ar, ferner auch Het oder R^5 -Het.

15 Bedeutet R^4 Alkyl, so kann in der Alkylkette eine vorhandene Methylengruppe auch durch N, O oder S ersetzt sein.

15 Alkylen bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen oder Hexylen.

15 R^5 -Ar ist vorzugsweise Benzyl oder Phenethyl.

20 Die genannten Aminosäuren und Aminosäurereste können auch derivatisiert sein, wobei die N-Methyl-, N-Ethyl-, N-Propyl-, N-Benzyl- oder C_α -Methylderivate bevorzugt sind.

25 Weiter bevorzugt sind Derivate von Asp und Glu, insbesondere die Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl-, tert.-Butyl-, Neopentyl- oder Benzylester der Seitenketten-carboxy-gruppen, ferner auch Derivate von Arg, das an der $-NH-C(=NH)-NH_2$ -Gruppe mit einem Acetyl-, Benzoyl-, Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylrest substituiert sein kann.

30 R^6 bedeutet vorzugsweise z.B. H, Methyl oder Ethyl, ferner Benzyl oder Phenyl.

OR^6 bedeutet bevorzugt z.B. Hydroxy oder Methoxy.

35 COR^6 ist Alkanoyl und bedeutet vorzugsweise Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Pentanoyl oder Hexanoyl.

35 Ar ist unsubstituiertes, vorzugsweise - wie angegeben - monosubstituiertes Phenyl, im einzelnen bevorzugt Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Ethylphenyl, o-, m- oder p-Propylphenyl, o-, m- oder p-Isopropylphenyl, o-, m- oder p-tert.-Butylphenyl, o-, m- oder p-Trifluormethylphenyl, o-, m- oder

- p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Aminophenyl, o-, m- oder p-(N-Methylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Acetamidophenyl, o-, m- oder p-(Trifluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Ethoxyphenyl, o-, m- oder p-
- 5 Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Ethoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Benzoyloxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-(Carboxymethoxy)-phenyl, o-, m- oder p- (Methoxycarbonylmethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Methoxycarbonyl-ethyloxy)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Dimethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N-Ethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-(N,N-Diethylamino)-phenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p- Chlorphenyl, o-, m- oder p-(Difluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-(Fluormethoxy)-phenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Propionylphenyl, o-, m- oder p-Butyrylphenyl, o-, m- oder p-Pentanoylphenyl, o-, m- oder p-(Phenylsulfonamidocarbonyl)-phenyl, o-, m- oder p-Phenoxyphenyl, o-, m- oder p-Methylthiophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfinylphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl oder Naphthyl.
- Het ist vorzugsweise 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isothiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- oder 6-2H-Thiopyranyl, 2-, 3- oder 4-4-H-Thiopyranyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5- 6- oder 7-Benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzthiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl.
- 30 Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein.

Het kann also z. B. auch bedeuten 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl.

Aminoschutzgruppe bedeutet vorzugsweise Acetyl, Propionyl, Butyryl, Phenylacetyl, Benzoyl, Toluyl, POA, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, BOC, 2-Iodethoxycarbonyl, CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxycarbonyl, FMOC, Mtr oder Benzyl.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend sind Gegenstand der Erfindung insbesondere diejenigen Verbindungen der Formel I, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ih ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

30 in a) R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander H oder A,
 R^4 H, A, Ar, R^5 -Ar, Het oder R^5 -Het und
 R^6, R^7 H oder A
bedeuten;

35 in b) R^2, R^3 jeweils unabhängig voneinander H oder A,

		R^4	H, A, Ar, R^5 -Ar, Het oder R^5 -Het,
		R^6 , $R^{6'}$	H oder A und
		Ar	unsubstituiertes oder einfach durch R^7 substituiertes Phenyl
5			bedeuten;
	in c)	R^2 , R^3	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
		R^4	H, A, Ar, R^5 -Ar, Het oder R^5 -Het,
		R^6 , $R^{6'}$	H oder A,
10		Ar	unsubstituiertes oder einfach durch R^7 substituiertes Phenyl und
		Het	einen einkernigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit 1 oder 2 N- oder O-Atomen, der unsubstituiert oder ein- oder zweifach durch Hal, A, $NR^6R^{6'}$, CN oder NO_2 substituiert sein kann
15			bedeuten.
	in d)	R^2 , R^3	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
		R^4	H, A, Ar oder R^5 -Ar,
20		R^6 , $R^{6'}$	H oder A und
		Ar	unsubstituiertes oder einfach durch R^7 substituiertes Phenyl
			bedeuten;
25	in e)	X	Gly oder Ala
		R^2 , R^3	jeweils unabhängig voneinander H oder A,
		R^4	H, A, Ar oder R^5 -Ar,
		R^6 , $R^{6'}$	H oder A und
30		Ar	unsubstituiertes oder einfach durch R^7 substituiertes Phenyl
			bedeuten;

Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) be-

schrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

5

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch *in situ* gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

10 Verbindungen der Formel I können vorzugsweise durch Cyclisierung von Verbindungen der Formel III unter den Bedingungen einer Peptidsynthese erhalten werden. Dabei arbeitet man zweckmäßig nach üblichen Methoden der Peptidsynthese, wie sie z.B. in Houben-Weyl, 1.c., Band 15/II, Seiten 1 bis 806 (1974) beschrieben sind.

15

Die Reaktion gelingt vorzugsweise in Gegenwart eines Dehydratisierungsmittels, z.B. eines Carbodiimids wie DCCI oder EDCI, ferner z.B. Propanphosphonsäureanhydrid (vgl. Angew. Chem. 92, 129 (1980)), Diphenylphosphorylazid oder 2-Ethoxy-N-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, in einem inerten Lösungsmittel, z.B. einem halogenierten Kohlenwasserstoff

20 wie Dichlormethan, einem Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, einem Amid wie DMF oder Dimethylacetamid, einem Nitril wie Acetonitril, in Dimethylsulfoxid oder in Gegenwart von Mischungen dieser Lösungsmittel, bei Temperaturen zwischen etwa -10 und 40, vorzugsweise zwischen 0 und 25 30°. Um die intramolekulare Cyclisierung vor der intermolekularen Peptidbindung zu fördern, ist es zweckmäßig, in verdünnten Lösungen zu arbeiten.

Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen.

30

Anstelle von Verbindungen der Formel III können auch Derivate von Verbindungen der Formel III, vorzugsweise eine voraktivierte Carbonsäure, oder ein Carbonsäurehalogenid, ein symmetrisches oder gemischtes Anhydrid oder ein Aktivester eingesetzt werden. Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der 35

Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

Aktivierte Ester werden zweckmäßig *in situ* gebildet, z. B. durch Zusatz von HOEt oder N-Hydroxysuccinimid.

5

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, bei Verwendung eines Carbonsäurehalogenids in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin.

10

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

15

Die Ausgangsstoffe der Formel III sind in der Regel neu. Sie können nach bekannten Methoden der Peptidsynthese hergestellt werden.

20

Die Verbindungen der Formel I können ferner erhalten werden, indem man sie aus ihren funktionellen Derivaten durch Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, oder durch Hydrogenolyse in Freiheit setzt.

25

Bevorzugte Ausgangsstoffe für die Solvolyse bzw. Hydrogenolyse sind solche, die anstelle einer oder mehrerer freier Amino- und/oder Hydroxygruppen entsprechende geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen enthalten, vorzugsweise solche, die anstelle eines H-Atoms, das mit einem N-Atom verbunden ist, eine Aminoschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer NH₂-Gruppe eine NHR'-Gruppe (worin R' eine Aminoschutzgruppe bedeutet, z. B. BOC oder CBZ) enthalten.

30

Ferner sind Ausgangsstoffe bevorzugt, die anstelle des H-Atoms einer Hydroxygruppe eine Hydroxyschutzgruppe tragen, z. B. solche, die der Formel I entsprechen, aber anstelle einer Hydroxyphenylgruppe eine R"O-phenylgruppe enthalten (worin R" eine Hydroxyschutzgruppe bedeutet).

35

Es können auch mehrere - gleiche oder verschiedene - geschützte Amino- und/oder Hydroxygruppen im Molekül des Ausgangsstoffes vorhanden sein. Falls die vorhandenen Schutzgruppen voneinander verschieden sind, können sie in vielen Fällen selektiv abgespalten werden.

5

Der Ausdruck "Aminoschutzgruppe" ist allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Aminogruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen (zu blockieren), die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind insbesondere unsubstituierte oder substituierte Acyl-, Aryl-, Aralkoxymethyl- oder Aralkylgruppen. Da die Aminoschutzgruppen nach der gewünschten Reaktion (oder Reaktionsfolge) entfernt werden, ist ihre Art und Größe im übrigen nicht kritisch; bevorzugt werden jedoch solche mit 1-20, insbesondere 1-8 C-Atomen. Der Ausdruck "Acylgruppe" ist im Zusammenhang mit dem vorliegenden Verfahren in weitestem Sinne aufzufassen. Er umschließt von aliphatischen, araliphatischen, aromatischen oder heterocyclischen Carbonsäuren oder Sulfonsäuren abgeleitete Acylgruppen sowie insbesondere Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl- und vor allem Aralkoxy carbonylgruppen. Beispiele für derartige Acylgruppen sind Alkanoyl wie Acetyl, Propionyl, Butyryl; Aralkanoyl wie Phenylacetyl; Aroyl wie Benzoyl oder Toluyl; Aryloxy alkanoyl wie POA; Alkoxy carbonyl wie Methoxy carbonyl, Ethoxy carbonyl, 2,2,2-Trichlorethoxy carbonyl, BOC, 2-Iodethoxy carbonyl; Aralkyloxy carbonyl wie CBZ ("Carbobenzoxy"), 4-Methoxybenzyloxy carbonyl, Fmoc; Arylsulfonyl wie Mtr. Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind BOC und Mtr, ferner CBZ, Fmoc, Benzyl und Acetyl.

25

Der Ausdruck "Hydroxyschutzgruppe" ist ebenfalls allgemein bekannt und bezieht sich auf Gruppen, die geeignet sind, eine Hydroxygruppe vor chemischen Umsetzungen zu schützen, die aber leicht entfernbare sind, nachdem die gewünschte chemische Reaktion an anderen Stellen des Moleküls durchgeführt worden ist. Typisch für solche Gruppen sind die oben genannten unsubstituierten oder substituierten Aryl-, Aralkyl- oder Acylgruppen, ferner auch Alkylgruppen. Die Natur und Größe der Hydroxyschutzgruppen ist nicht kritisch, da sie nach der gewünschten chemischen Reaktion oder Reaktionsfolge wieder entfernt werden; bevorzugt sind

Gruppen mit 1-20, insbesondere 1-10 C-Atomen. Beispiele für Hydroxyschutzgruppen sind u.a. Benzyl, p-Nitrobenzoyl, p-Toluolsulfonyl, tert.-Butyl und Acetyl, wobei Benzyl und tert.-Butyl besonders bevorzugt sind. Die COOH-Gruppen in Asparaginsäure und Glutaminsäure werden bevorzugt in Form ihrer tert.-Butylester geschützt (z. B. Asp(OBut)).

Das In-Freiheit-Setzen der Verbindungen der Formel I aus ihren funktionellen Derivaten gelingt - je nach der benutzten Schutzgruppe - z. B. mit starken Säuren, zweckmäßig mit TFA oder Perchlorsäure, aber auch mit anderen starken anorganischen Säuren wie Salzsäure oder Schwefelsäure, starken organischen Carbonsäuren wie Trichloressigsäure oder Sulfonsäuren wie Benzol- oder p-Toluolsulfonsäure. Die Anwesenheit eines zusätzlichen inerten Lösungsmittels ist möglich, aber nicht immer erforderlich. Als inerte Lösungsmittel eignen sich vorzugsweise organische Lösungsmittel, beispielsweise Carbonsäuren wie Essigsäure, Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, Amide wie DMF, halogenierte Kohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, ferner auch Alkohole wie Methanol, Ethanol oder Isopropanol, sowie Wasser. Ferner kommen Gemische der vorgenannten Lösungsmittel in Frage. TFA wird vorzugsweise im Überschuß ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels verwendet, Perchlorsäure in Form eines Gemisches aus Essigsäure und 70 %iger Perchlorsäure im Verhältnis 9:1. Die Reaktionstemperaturen für die Spaltung liegen zweckmäßig zwischen etwa 0 und etwa 50°, vorzugsweise arbeitet man zwischen 15 und 30° (Raumtemperatur).

Die Gruppen BOC, OBut und Mtr können z. B. bevorzugt mit TFA in Dichlormethan oder mit etwa 3 bis 5n HCl in Dioxan bei 15-30° abgespalten werden, die Fmoc-Gruppe mit einer etwa 5- bis 50 %igen Lösung von Dimethylamin, Diethylamin oder Piperidin in DMF bei 15-30°.

Die Tritylgruppe wird zum Schutz der Aminosäuren Histidin, Asparagin, Glutamin und Cystein eingesetzt. Die Abspaltung erfolgt, je nach gewünschtem Endprodukt, mit TFA / 10% Thiophenol, wobei die Tritylgruppe von allen genannten Aminosäuren abgespalten wird, bei Einsatz von TFA / Anisol oder TFA / Thioanisol wird nur die Tritylgruppe von His, Asn und Gln abgespalten, wogegen sie an der Cys-Seitenkette verbleibt.

- Hydrogenolytisch entfernbare Schutzgruppen (z. B. CBZ oder Benzyl) können z. B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators (z. B. eines Edelmetallkatalysators wie Palladium, zweckmäßig auf einem Träger wie Kohle) abgespalten werden. Als Lösungsmittel eignen sich dabei die oben angegebenen, insbesondere z. B. Alkohole wie Methanol oder Ethanol oder Amide wie DMF. Die Hydrogenolyse wird in der Regel bei Temperaturen zwischen etwa 0 und 100° und Drucken zwischen etwa 1 und 200 bar, bevorzugt bei 20-30° und 1-10 bar durchgeführt. Eine Hydrogenolyse der CBZ-Gruppe gelingt z. B. gut an 5 bis 10 %igem Pd/C in Methanol oder mit Ammoniumformiat (anstelle von Wasserstoff) an Pd/C in Methanol/DMF bei 20-30°.
- Eine Base der Formel I kann mit einer Säure in das zugehörige Säure-additionssalz übergeführt werden, beispielsweise durch Umsetzung äquivalenter Mengen der Base und der Säure in einem inerten Lösungsmittel wie Ethanol und anschließendes Eindampfen. Für diese Umsetzung kommen insbesondere Säuren in Frage, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern. So können anorganische Säuren verwendet werden, z.B. Schiefersäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäuren wie Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren wie Orthophosphorsäure, Sulfaminsäure, ferner organische Säuren, insbesondere aliphatische, alicyclische, araliphatische, aromatische oder heterocyclische ein- oder mehrbasige Carbon-, Sulfon- oder Schiefersäuren, z.B. Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Citronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und Disulfonsäuren, Lauryl-schiefersäure. Salze mit physiologisch nicht unbedenklichen Säuren, z.B. Pikrate, können zur Isolierung und /oder Aufreinigung der Verbindungen der Formel I verwendet werden.
- Andererseits kann eine Säure der Formel I durch Umsetzung mit einer Base in einer physiologisch unbedenklichen Metall- oder Ammonium-

salze übergeführt werden. Als Salze kommen dabei insbesondere die Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- und Ammoniumsalze in Betracht, ferner substituierte Ammoniumsalze, z. B. die Dimethyl-, Diethyl- oder Diisopropyl-ammoniumsalze, Monoethanol-, Diethanol- oder Diisopropylammoniumsalze, Cyclohexyl-, Dicyclohexylammoniumsalze, Dibenzyl-ethylendiammoniumsalze, weiterhin z. B. Salze mit Arginin oder Lysin.

Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, insbesondere auf nicht-chemischem Wege. Hierbei können sie zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen und/oder halbflüssigen Träger- oder Hilfsstoff und gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren weiteren Wirkstoffen in eine geeignete Dosierungsform gebracht werden.

Gegenstand der Erfindung sind ferner pharmazeutische Zubereitungen, enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I und/oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

Diese Zubereitungen können als Arzneimittel in der Human- oder Veterinärmedizin verwendet werden. Als Trägerstoffe kommen organische oder anorganische Substanzen in Frage, die sich für die enterale (z.B. orale), parenterale, topische Applikation oder für eine Applikation in Form eines Inhalation-Sprays eignen und mit den neuen Verbindungen nicht reagieren, beispielsweise Wasser, pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlehydrate wie Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk, Vaseline. Zur oralen Anwendung dienen insbesondere Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulat, Sirupe, Säfte oder Tropfen, zur rektalen Anwendung Suppositorien, zur parenteralen Anwendung Lösungen, vorzugsweise ölige oder wässrige Lösungen, ferner Suspensionen, Emulsionen oder Implantate, für die topische Anwendung Salben, Cremes oder Puder. Die neuen Verbindungen können auch lyophilisiert und die erhaltenen Lyophilisate z.B. zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden. Die angegebenen Zubereitungen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konserverungs-, Stabilisierungs- und/oder Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur

Beeinflussung des osmotischen Druckes, Puffersubstanzen, Farb-, Geschmacks- und /oder eine oder mehrere weitere Wirkstoffe enthalten, z. B. ein oder mehrere Vitamine.

Für die Applikation als Inhalationsspray können Sprays verwendet werden, 5 die den Wirkstoff entweder gelöst oder suspendiert in einem Treibgas oder Treibgasgemisch (z. B. CO₂ oder Fluorchlorkohlenwasserstoffen) enthalten. Zweckmäßig verwendet man den Wirkstoff dabei in mikronisierter Form, wobei ein oder mehrere zusätzliche physiologisch verträgliche Lösungsmittel zugegen sein können, z. B. Ethanol. Inhalationslösungen können 10 mit Hilfe üblicher Inhalatoren verabreicht werden.

Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch unbedenklichen Salze können als Integrinhibitoren bei der Bekämpfung von Krankheiten, insbesondere von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, 15 Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze finden auch Verwendung bei pathologischen 20 Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden, insbesondere bei Tumoren oder rheumatoider Arthritis.

Dabei können die erfindungsgemäßen Substanzen in der Regel in Analogie zu anderen bekannten, im Handel befindlichen Peptiden, insbesondere aber in Analogie zu den in der US-A-4 472 305 beschriebenen 25 Verbindungen verabreicht werden, vorzugsweise in Dosierungen zwischen etwa 0,05 und 500 mg, insbesondere zwischen 0,5 und 100 mg pro Dosierungseinheit verabreicht. Die tägliche Dosierung liegt vorzugsweise zwischen etwa 0,01 und 2 mg/kg Körpergewicht. Die spezielle Dosis für jeden 30 Patienten hängt jedoch von den verschiedensten Faktoren ab, beispielsweise von der Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, vom Alter, Körpergewicht, allgemeinen Gesundheitszustand, Geschlecht, von der Kost, vom Verabreichungszeitpunkt und -weg, von der Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination und Schwere der jeweiligen 35 Erkrankung, welcher die Therapie gilt. Die parenterale Applikation ist bevorzugt.

Ferner können die Verbindungen der Formel I als Integrinliganden zur Herstellung von Säulen für die Affinitätschromatographie zur Reindarstellung von Integrinen verwendet werden.

5 Der Ligand, d.h. eine Verbindung der Formel I, wird dabei über eine Ankerfunktion, z.B. die Carboxygruppe von Asp, an einen polymeren Träger kovalent gekuppelt.

10 Als polymere Trägermaterialien eignen sich die an sich in der Peptidchemie bekannten polymeren festen Phasen mit vorzugsweise hydrophilen Eigenschaften, beispielsweise quervernetzte Polyzucker wie Cellulose, Sepharose oder Sephadex^R, Acrylamide, Polymer auf Polyethylen-glykolbasis oder Tentakelpolymere^R.

15 Die Herstellung der Materialien für die Affinitätschromatographie zur Integrinreinigung erfolgt unter Bedingungen wie sie für die Kondensation von Aminosäuren üblich und an sich bekannt sind.

20 Die Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere chirale Zentren und können daher in racemischer oder in optisch-aktiver Form vorliegen. Erhaltene Racemate können nach an sich bekannten Methoden mechanisch oder chemisch in die Enantiomeren getrennt werden. Vorzugsweise werden aus dem racemischen Gemisch durch Umsetzung mit einem optisch aktiven Trennmittel Diastereomere gebildet. Als Trennmittel eignen 25 sich z.B. optisch aktive Säuren, wie die D- und L-Formen von Weinsäure, Diacetylweinsäure, Dibenzoylweinsäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, Milchsäure oder die verschiedenen optisch aktiven Camphersulfonsäuren wie β -Camphersulfonsäure. Vorteilhaft ist auch eine Enantiomerentrennung mit Hilfe einer mit einem optisch aktiven Trennmittel (z.B. Dinitrobenzoyl-30 phenylglycin) gefüllten Säule; als Laufmittel eignet sich z.B. ein Gemisch Hexan/Isopropanol/Acetonitril, z.B. im Volumenverhältnis 82:15:3.

35 Natürlich ist es auch möglich, optisch aktive Verbindungen der Formel I nach den oben beschriebenen Methoden zu erhalten, indem man Ausgangsstoffe verwendet, die bereits optisch aktiv sind.

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

5 RT = Retentionszeit (Minuten) bei HPLC in den folgenden Systemen:

10

[A]

Säule: Lichrosorb® RP 18 (250 x 4; 5 µm);
Eluent A: 0,1 % TFA in Wasser
Eluent B: 0,1 % TFA in 90 % Acetonitril, 10 % Wasser
15 Fluß: 1 ml/min
Gradient: 20 - 95 % B / 50 min
Detektion bei 215 nm.

20 Die Trennung der Diastereomeren erfolgt vorzugsweise unter den angegebenen Bedingungen.

25

Äquimolare Mengen (R,S)-2-Brom-2-phenyl-essigsäuremethylester und 3-Hydroxymethyl-anilin werden zu N-(3-Hydroxymethylphenyl)-amino-phenyl-essigsäuremethylester umgesetzt. Durch Umsetzung mit Thionylchlorid zu N-(3-Chlormethylphenyl)-amino-phenyl-essigsäuremethylester und anschließender Reaktion mit Natriumazid erhält man N-(3-Azido-methylphenyl)-amino-phenyl-essigsäuremethylester ("A"). Eine Lösung von 9,2 g "A" in 350 ml Ethylacetat wird in Gegenwart von 1 g Pd/C (5%) 35 Minuten hydriert. Nach Entfernen des Katalysators und des Lösungsmittels erhält man N-(3-Aminomethylphenyl)-amino-phenyl-essigsäuremethylester ("B") als Öl, RT 19,5; FAB 271.

Durch Umsetzung von "B" mit Dibenzylanhydrid erhält man N-(3-Benzyl-oxycarbonyl-aminomethylphenyl)-amino-phenyl-essigsäuremethylester, der anschließend in KOH/Methanol zu N-(3-Benzylloxycarbonyl-amino-methylphenyl)-amino-phenyl-essigsäure (= N-(Z-3-AMP)-amino-phenyl-essigsäure) hydrolysiert wird. Durch Umsetzung mit jeweils 1 Äquivalent H-Arg(Mtr)-Gly-OtBu, DCCI und HOBt in Dichlormethan erhält man Z-3-AMP-Phg-Arg(Mtr)-Gly-OtBu. Die Entfernung der Z-Schutzgruppe erfolgt wie oben beschrieben durch katalytische Hydrierung; die anschließende Peptidkupplung mit BOC-Asp(OBzl)-OH ergibt

5 BOC-Asp(OBzl)-3-AMP-Phg-Arg(Mtr)-Gly-OtBu.

Nach Abspaltung der BOC-Schutzgruppe und des tert.-Butylesters in HCl/Dioxan erhält man H-Asp(OBzl)-3-AMP-Phg-Arg(Mtr)-Gly-OH, und nach Cyclisierung die Verbindung

10 Cyclo-(Asp(OBzl)-3-AMP-Phg-Arg(Mtr)-Gly).

15 Nach Verseifung des Esters, Abspaltung der Mtr-Schutzgruppe in 98 %iger Trifluoressigsäure, Reinigung und Trennung über HPLC erhält man

15 Cyclo-(Asp-3-AMP-L-Phg-Arg-Gly) und
Cyclo-(Asp-3-AMP-D-Phg-Arg-Gly).

20 Die beiden Verbindungen sind wie folgt charakterisiert:

RT 15,5 FAB 567 bzw. RT 12,5 FAB 567, wobei die Zuordnung zu den beiden Diastereomeren offen ist.

25 Analog erhält man ausgehend

von 2-Brom-3-methylbuttersäure

30 Cyclo-(Asp-3-AMP-L-Val-Arg-Gly) und
Cyclo-(Asp-3-AMP-D-Val-Arg-Gly),

35 von 2-Bromessigsäure
Cyclo-(Asp-3-AMP-Gly-Arg-Gly) und

von 2-Brom-3-phenyl-propionsäure

Cyclo-(Asp-3-AMP-L-Phe-Arg-Gly) und

5 Cyclo-(Asp-3-AMP-D-Phe-Arg-Gly).

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

Beispiel A: Injektionsgläser

10

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

15

Beispiel B: Suppositorien

20

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

Beispiel C: Lösung

25

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

30

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

35

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff
5 enthält.

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher
10 Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

Beispiel G: Kapseln

15 2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatinekapseln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

20 Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

25 **Beispiel I: Inhalations-Spray**

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel I in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprührt werden. Ein Sprühstoß
30 (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

Patentansprüche

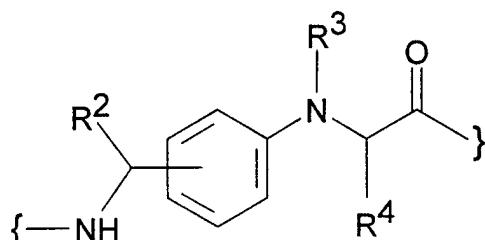
1. Verbindungen der Formel I

5 Cyclo-(Arg-X-Asp-R¹)

I

worin

X Gly, Ala oder NH-NH-CO,

10 wobei die genannten Aminosäuren auch derivatisiert
sein können, und die Aminosäurereste über die α -
Amino- und α -Carboxygruppen peptidartig miteinander
verknüpft sind,15 R¹ einen Rest der Formel II

II

20 R², R³, R⁴ jeweils unabhängig voneinander H, A, Ar, R⁵-Ar, Het
oder R⁵-Het,

25 A Alkyl mit 1-6 C-Atomen,

30 Ar unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch R⁷,
R⁸ oder R⁹ substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes
Naphthyl,R⁵ Alkylen mit 1-6 C-Atomen,35 R⁶, R^{6'} jeweils unabhängig voneinander H, A, Benzyl oder
Phenyl,

R^7, R^8, R^9 jeweils unabhängig voneinander R^6 , OR^6 , Hal , NO_2 , NR^6R^6' , NHCOR^6 , CN , NHSO_2R^6 , COOR^6 oder COR^6 ,

5 Hal F, Cl, Br oder I und

Het einen ein- oder zweikernigen Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und / oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, NR^6R^6 , CN oder NO_2 substituiert sein kann,

bedeuten,

15 wobei, sofern es sich um Reste optisch aktiver Aminosäuren und Aminosäurederivate handelt, sowohl die D- als auch die L-Formen eingeschlossen sind,

sowie deren Salze.

- 20 2. Ein Enantiomer oder ein Diastereomer einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1.

25 3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1
a) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-L-Phg);
b) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-D-Phg);
c) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-L-Val);
d) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-D-Val);
e) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-Phe);
30 f) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-D-Phe);
e) Cyclo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-Gly);
sowie deren Salze.

35 4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 sowie ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, daß man

(a) eine Verbindung der Formel III

H-Z-OH

III

5 worin

Z - Arg-X-Asp-R¹-
 -X-Asp-R¹-Arg-
 -Asp-R¹-Arg-X- oder
10 -R¹-Arg-X-Asp- bedeutet,

und X und R¹ die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

15 oder ein reaktionsfähiges Derivat einer Verbindung der Formel II mit
 einem cyclisierenden Mittel behandelt,

oder

20 b) eine Verbindung der Formel I aus einem ihrer funktionellen De-
 rivate durch Behandeln mit einem solvolysierenden oder hydrogено-
 lysierenden Mittel in Freiheit setzt,

25 und/oder daß man eine basische oder saure Verbindung der Formel I
 durch Behandeln mit einer Säure oder Base in eines ihrer Salze
 überführt.

30 5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen, dadurch
 gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I nach An-
 spruch 1 und/oder eines ihrer physiologischen unbedenklichen Salze
 zusammen mit mindestens einem festen, flüssigen oder halb-
 flüssigen Träger- oder Hilfsstoff in eine geeignete Dosierungsform
 bringt.

35 6. Pharmazeutische Zubereitung, gekennzeichnet durch einen Gehalt
 an mindestens einer Verbindung der Formel I nach Anspruch 1
 und/oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und ihre physiologisch unbedenklichen Salze als Integrinhibitoren zur Bekämpfung von Thrombosen, Herzinfarkt, koronaren Herzerkrankungen, Arteriosklerose, Tumoren, Osteoporose, Entzündungen und Infektionen.
- 5
8. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze bei pathologischen Vorgängen, die durch Angiogenese unterhalten oder propagiert werden.
- 10
9. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihre physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels.
- 15
10. Verwendung von Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und/oder ihrer physiologisch unbedenklichen Salze bei der Bekämpfung von Krankheiten.
- 20
- 25
- 30
- 35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Appl. Application No
PCT/EP 97/07048

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 C07K/56 A61K38/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category ^o	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 20216 A (ZENECA LIM.) 4 July 1996 see the whole document ---	1-10
A	WO 93 24520 A (MERRELL DOW) 9 December 1993 see the whole document ---	1-10
P, X	DATABASE WPI Week 03 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 98022242 XP002064865 "Cyclic RGD-containing peptides-useful for formation of nephritis-therapeutic agents" & JP 09 278 669 A (ASAHI GLASS CO. LTD.) , 28 October 1997 see abstract -----	1-10

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

^o Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 May 1998

Date of mailing of the international search report

29.05.1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Masturzo, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 97/07048

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Note: Although claims 8 and 10 refer to a treatment method to be applied to a human/animal body, the search was on the basis of the indicated effects of the compound.

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 97/07048

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9620216	A 04-07-1996	AU	4269896 A	19-07-1996
		CA	2204793 A	04-07-1996
		CZ	9701984 A	15-10-1997
		EP	0800535 A	15-10-1997
		HU	77120 A	02-03-1998
		NO	972930 A	19-08-1997
		PL	320995 A	24-11-1997
		SK	81097 A	10-12-1997
		ZA	9510921 A	22-07-1996
<hr/>				
WO 9324520	A 09-12-1993	AU	672010 B	19-09-1996
		AU	4378393 A	30-12-1993
		CA	2137072 A	09-12-1993
		EP	0648224 A	19-04-1995
		JP	7507310 T	10-08-1995
		MX	9303332 A	30-06-1994
		NZ	253452 A	25-06-1996
		ZA	9303827 A	29-12-1993
<hr/>				

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interna des Aktenzeichen

PCT/EP 97/07048

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07K7/56 A61K38/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie ^o	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 96 20216 A (ZENECA LIM.) 4.Juli 1996 siehe das ganze Dokument ---	1-10
A	WO 93 24520 A (MERRELL DOW) 9.Dezember 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-10
P,X	DATABASE WPI Week 03 Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 98022242 XP002064865 "Cyclic RGD-containing peptides-useful for formation of nephritis-therapeutic agents" & JP 09 278 669 A (ASAHI GLASS CO. LTD.) , 28.Okttober 1997 siehe Zusammenfassung -----	1-10

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13.Mai 1998

29.05.1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Masturzo, P

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 97/07048

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 8 und 10 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internat. Aktenzeichen

PCT/EP 97/07048

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9620216	A 04-07-1996	AU	4269896 A	19-07-1996
		CA	2204793 A	04-07-1996
		CZ	9701984 A	15-10-1997
		EP	0800535 A	15-10-1997
		HU	77120 A	02-03-1998
		NO	972930 A	19-08-1997
		PL	320995 A	24-11-1997
		SK	81097 A	10-12-1997
		ZA	9510921 A	22-07-1996
<hr/>				
WO 9324520	A 09-12-1993	AU	672010 B	19-09-1996
		AU	4378393 A	30-12-1993
		CA	2137072 A	09-12-1993
		EP	0648224 A	19-04-1995
		JP	7507310 T	10-08-1995
		MX	9303332 A	30-06-1994
		NZ	253452 A	25-06-1996
		ZA	9303827 A	29-12-1993
<hr/>				