

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07K 14/75

A61K 38/12 G01N 33/68

A61P 9/00 A61P 19/00

A61P 35/04



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 96198432.5

[45] 授权公告日 2003 年 8 月 20 日

[11] 授权公告号 CN 1118475C

[22] 申请日 1996.10.14 [21] 申请号 96198432.5

[30] 优先权

[32] 1995.10.18 [33] DE [31] 19538741.4

[86] 国际申请 PCT/EP96/04462 1996.10.14

[87] 国际公布 WO97/14716 德 1997.4.24

[85] 进入国家阶段日期 1998.5.19

[71] 专利权人 默克专利股份有限公司

地址 联邦德国达姆施塔特

[72] 发明人 A·乔恩茨克 S·L·古德曼

B·戴芬巴克 A·苏特

H·凯斯勒

[56] 参考文献

DE4310643A 1994.10.06 C07K7/52

TETRAHEDRON LETTERS, VOL. 35, NO. 32 1994-08-01 LS RICHTER

审查员 周霞

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利
商标事务所

代理人 陈文平

权利要求书 4 页 说明书 33 页

[54] 发明名称 环肽衍生物

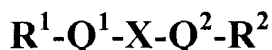
[57] 摘要

1. 一种结构式 I 所示的化合物及其盐: $R^1 - Q^1 - X - Q^2 - R^2$ 其中 Q^1 、 Q^2 在任何情况下相互独立, 可以不存在, 还可以是基团 $-NH_2 - (CH_2)_n - CO-$, R^1 、 R^2 在任何情况下相互对立, 可以不存在, 也可以是环 $-(Arg - Gly - Asp - Z)$, 其中, Z 经其侧链与 Q^1 或 Q^2 键合, 当 Q^1 和/或 Q^2 不存在时 Z 直接与 X 连接, 及其中 R^1 或 R^2 中至少有一个必须存在, X 是 $-CO - R^{18} - CO-$, 并且, 当 $R^1 - Q^1$ 或 $R^2 - Q^2$ 不存在时, 它是 R^{10} 、 R^{13} 、 R^{16} 、Het - CO、或通过 $-CONH-$ 、 $-COO-$ 、 $-NH - C(=S)NH-$ 、 $-NH - C(=O) - NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、或 $-NH-CO-$ 键连接的荧光染料基团, Z、 R^{10} 、 R^{13} 、 R^{16} 、 R^{18} 、Het 和 n 的定义如权利要求 1 所述, 上述化合物可作为整联蛋白抑制剂, 特别用于预防和治疗循环系统疾病, 如血栓形成、心脏梗塞、冠心病、动脉硬化和血管生成性疾病, 及肿瘤的治疗。

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

1. 式 I 所示的化合物和其盐:



其中

Q^1 、 Q^2 在任何情况下相互独立, 在通式中它们可以不存在, 也可以是基团 $-NH-(CH_2)_n-CO-$,

R^1 、 R^2 在任何情况下都相互独立, 在通式中它们既可以不存在, 也可以是环 $-(Arg-Gly-Asp-Z)$, 其中, Z 通过侧链与 Q^1 或 Q^2 键合,

当 Q^1 和/或 Q^2 不存在时 Z 直接与 X 连接, 及

其中 R^1 或 R^2 中至少有一个必须存在,

X 是 $-CO-R^{18}-CO-$, 并且, 若 R^1-Q^1 或 R^2-Q^2 不存在时, 它是 R^{10} 、 R^{13} 、 R^{16} 、或一个通过 $-CONH-$ 或 $-NH-C(=S)NH-$ 键连接的荧光染料基团,

Z 是 $Phe-Lys$,

其中, 上述氨基酸也可以衍生成 N -甲基、 N -乙基、 N -丙基、 N -苄基或 C_α -甲基衍生物, 或是以肽方式通过 α -氨基和 α -羧基相互连接起来的氨基酸残基, 以及

R^{10} 是含有 1-8 个碳原子的链烷酰基, 该链烷酰基被基团 SR^{11} 取代一次,

R^{11} 是三苯甲基,

R^{13} 是含有 7-11 个碳原子的芳酰基, 该芳酰基不被取代,

R^{16} 是含有 7-10 个碳原子的芳烷酰基, 该芳烷酰基不被取代,

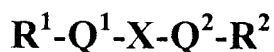
R^{18} 不存在, 或是

R^{19} 是含有 1-6 个碳原子的亚烷基,

n 是 1、2、3、4 或 5,

其中, 如果这些基团是光学活性氨基酸和氨基酸衍生物的基团, 则包括 D 和 L 形式。

2. 根据权利要求 1 所述的式 I 化合物:



c)其中,

Q^1 , Q^2 和 R^2 不存在,
 R^1 是环-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys), 和
 X 是水杨酰基;

d)其中,

Q^1 和 Q^2 不存在,
 R^1 和 R^2 是环-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys), 和
 X 是-CO-(CH₂)_n-CO-;

e)其中,

Q^2 和 R^2 不存在,
 Q^1 是-NH-(CH₂)₅-CO-,
 R^1 是环-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys), 和
 X 是乙酰基;

f)其中,

Q^2 和 R^2 不存在,
 Q^1 是-NH-(CH₂)₅-CO-,
 R^1 是环-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys), 和
 X 是荧光素酰基;

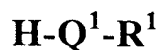
g)其中,

Q^2 和 R^2 不存在,
 Q^1 是-NH-(CH₂)₅-CO-,
 R^1 是环-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys), 和
 X 是叔丁氧基羰基;

以及上述化合物的生理无毒性盐。

3. 制备权利要求 1 中的结构式 I 所示化合物及其盐的方法, 其特征在于:

(a)结构式 II 所示的化合物



II

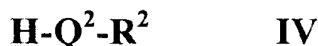
其中 Q^1 和 R^1 定义如权利要求 1 所述, 与结构式 III 所示化合物进行酰化反应,



其中, X 定义如权利要求 1 所述, 和

L 是 Cl、Br、I 或一个自由羟基或被官能团修饰的反应活性羟基,
或

(b) 结构式 IV 所示化合物



其中 Q^2 、 R^2 与权利要求 1 中的定义相同, 该化合物与结构式 V 所示化合物进行酰化反应,

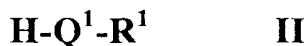


其中

R^1 、 Q^1 、X、L 具有已给出的定义,

或

(c) 结构式 II 所示化合物



其中 Q^1 和 R^1 的定义如权利要求 1 所述, 与结构式 VI 所示化合物进行加成反应,



其中

X 的定义如权利要求 1 所述, 并且

L 是 $-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ 、 $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ 或马来酰亚胺基

或

d) 经溶剂解试剂或氢解试剂处理, 结构式 I 所示化合物及其盐从它们的官能衍生物中释放出来,

和/或结构式 I 所示碱性或酸性化合物经酸或碱处理后转化成它们的盐。

4. 一种制备药物制剂的方法, 其特征在于: 将权利要求 1 的结构式 I 所示化合物和/或其可生理用盐与至少一种固体、液体、或半固体载体物质或辅料结合, 制成适当的剂型。

5. 药物制剂，其特征在于：至少含有一种权利要求 1 的结构式 I 所示的化合物和/或其可以生理用盐。

6. 权利要求 1 的结构式 I 所示化合物和/或它们的可生理用盐的应用，其特征在于：它们用于制备药物。

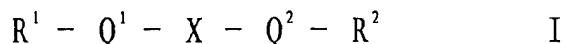
7. 权利要求 6 的用途，其中所述药物是作为整联蛋白抑制剂用于控制病理性的血管生成性疾病、血栓形成、心脏梗塞、冠心病、动脉硬化、肿瘤、骨质疏松症、炎症和感染。

8. 一种 FACS 分析法或荧光显微法，包括用诊断标记物进行 FACS 分析或荧光显微法，其中的标记物是权利要求 1 的结构式 I 所示化合物，其中的基团 X 是一个通过-CONH-或-NH-C(=S)-NH-键连接的荧光染料基团或者是水杨酰基。

9. 权利要求 1 的结构式 I 所示化合物的应用，其特征在于：它们用于亲和色谱中。

环肽衍生物

本发明涉及一种如结构式 I 所示的化合物和其盐:



其中

Q^1 、 Q^2 在任何情况下都相互独立, 在通式中它们可以不存在, 也可以是基团 $-NH-(CH_2)_n-CO-$,

R^1 、 R^2 在任何情况下都相互独立, 在通式中它们既可以不存在, 也可以是环- (Arg-Gly-Asp-Z), 其中, Z 通过侧链与 Q^1 或 Q^2 键合, 当 Q^1 和/或 Q^2 不存在时 Z 直接与 X 连接, 及

其中 R^1 或 R^2 中至少有一个必须存在,

X 是 $-CO-R^{18}-CO-$, 并且, 若 R^1-Q^1 或 R^2-Q^2 不存在时, 它是 R^{10} 、 R^{13} 、 R^{16} 、Het-CO、或一个通过 $-CONH-$ 、 $-COO-$ 、 $-NH-C(=S)NH-$ 、 $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-SO_2NH-$ 、或 $-NHCO-$ 键连接的荧光染料基团,

Z 在各种情况下都彼此独立, 它是氨基酸残基或二、三或四肽残基; 其中各氨基酸彼此独立, 分别选自一组由 Ala、Asn、Asp、Arg、Cys、Gln、Glu、Gly、His、Ile、Leu、Lys、Met、Phe、Pro、Ser、Thr、Trp、Tyr、Val 或 M 组成的氨基酸组,

其中, 上述氨基酸也可以是氨基酸衍生物, 并且这些氨基酸残基以肽方式通过 α -氨基和 α -羧基相互连接起来, 以及

其中, M 是必不可少的基团,

M 是 $NH(R^8)-CH(R^3)-COOH$,

R^3 是 $-R^5-R^4$ 、 $-R^6-R^4$ 、或 $-R^7-R^4$,

R^4 是 OH、 NH_2 、SH 或 $COOH$,

R^5 是含有 1 - 6 个碳原子的亚烷基,

R^6 是含有 7 - 14 个碳原子的亚烷基亚苯基,

R^7 是含有 8 - 15 个碳原子的亚烷基苯基亚烷基,

R^8 是 H、A 或含有 7 - 12 个碳原子的亚烷基苯基,

A 是含有 1 - 6 个碳原子的烷基,

R^{10} 是含有 1 - 18 个碳原子的链烷基, 该链烷基不被取代或被基团 COOH 、 COOA 、 SR^{11} 或 $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$ 取代一次,

R^{11} 是 H 或三苯甲基、吡啶基 - 2 - 硫基或含有 1 - 6 个碳原子的烷基硫基,

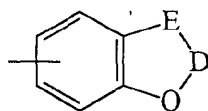
R^{12} 、 $R^{12'}$ 在任何情况下都相互独立, 可以是 H、含有 1 - 8 个碳原子的烷基或氨基保护基团,

R^{13} 是含有 7 - 11 个碳原子的芳酰基, 该芳酰基不被取代, 或被一个或两个含有 1 - 6 个碳原子的烷基、含有 1 - 4 个碳原子的烷氧基、含有 1 - 8 个碳原子的烷酰基、 Hal 、 SR^{14} 或 $\text{NR}^{15}\text{R}^{15'}$ 取代,

R^{14} 是 H 或 A,

R^{15} 、 $R^{15'}$ 在任何条件都相互独立, 且是 H 或 A,

R^{16} 是含有 7 - 19 个碳原子的芳烷基, 该芳烷基可以不被取代, 或芳基部分被一个、两个或三个 Hal 、含有 1 - 6 个碳原子的烷氧基或 OH 取代, 而芳基部分还可以是基团:



E 是 CH_2 或 O,

D 是羰基或 $[\text{C}(\text{R}^{17}\text{R}^{17'})]_m$,

R^{17} 、 $R^{17'}$ 在任何情况下都相互独立, 且是 H 或 A,

R^{18} 不存在, 或是

R^{19} 、 R^{20} 、 $R^{19} - R^{20} - R^{19}$ 、或亚苯基, 该亚苯基可以是非取代的, 或被一个或两个 R^5 取代, 取代基 R^5 的链长度在各种条件下都彼此独立,

R^{19} 是含有 1 - 8 个碳原子的亚烷基, 其中 1 个或 2 个亚甲基可以被 S、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 或 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 代替,

R^{20} 是含有 3 - 7 个碳原子的环亚烷基,

Hal 是 F、Cl、Br 或 I

Het 是含有 1 - 4 个 N、O 和/或 S 原子并且通过 N 或 C 原子键合的单核或双核饱和或不饱和或芳香的杂环, 该杂环可不被取代, 或可以被一个、两个或三个 Hal、A、 R^3 、 NR^4R^4 、CN、 NO_2 和/或羰氧基取代,

n 是 1、2、3、4、5、6、7、8、9 或 10,

m 是 1 或 2,

其中, 当这些残基是光学活性氨基酸和氨基酸衍生物时, 包括 D 和 L 形式。

在德国专利 43 10 643 中公开了类似的环肽化合物。

本发明是基于要发现具有有利特性新化合物的目的, 尤其是那些可以用于制备药物的化合物。

现已发现, 结构式 I 所示的化合物及其盐具有非常有用的药理学特性并且可被良好地耐受。特别是, 它们可以作为整联蛋白抑制剂, 其中尤其对 α_v -、 β_3 - 或 β_5 - 整联蛋白受体与其配体的相互反应具有抑制作用, 例如, 血纤蛋白原与 β_3 - 整联蛋白受体之间的结合。这些化合物对 $\alpha_v\beta_3$ -、 $\alpha_v\beta_5$ - 和 $\alpha_{IIb}\beta_3$ - 整联蛋白受体具有特别的活性, 对 $\alpha_v\beta_1$ -、 $\alpha_v\beta_6$ - 和 $\alpha_v\beta_8$ - 整联蛋白也同样具有活性。这种活性作用可以采用, 例如 J.W.Smith 等人在 J.Biol.Chem. 265, 12267 - 12271 (1990) 中公开的方法来证明。

PC Brooks, R.A. Clark 和 D.A. Cheresh 在 Science 264 569-71 (1994) 中报导了有关依赖血管整联蛋白与胞外基质蛋白间相互反应的血管生成的研究。

P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier 和 D.A. Cheresh 在 Cell 79, 1157 - 64 (1994) 中阐述了利用环肽来抑制这类相互反应并促使生血管性血管细胞发生凋亡(编程性细胞死亡)的可能性。

结构式 I 所示化合物可以作为 GPIIb/IIIa 拮抗物来预防因肿瘤转移而造成的肿瘤细胞扩散, 这些化合物能够阻断整联蛋白受体与其

配体之间的相互反应，例如血纤蛋白原与血纤蛋白受体（糖蛋白，IIb/IIIa）的相互反应。该作用可以用下面的论述证明：

本发明化合物能够抑制金属蛋白酶与整联蛋白的结合，从而避免细胞利用这些蛋白酶的酶活性。例如，P.C. Brooks 等人在 Cell 85, 683-693（1996）中描述了利用环 RGD 肽来抑制基质金属蛋白酶 - 2（MMP - 2）与玻连蛋白受体 $\alpha_v\beta_3$ 的结合。

肿瘤细胞从局部性肿瘤扩散到血管系统中，是肿瘤细胞与血液的血小板相互作用，结果导致微凝聚体（微凝血物）的形成。微凝聚体产生的保护作用使肿瘤细胞被屏蔽起来，并且这种肿瘤细胞不被免疫系统细胞识别。微凝聚体沉淀于血管壁上，易使肿瘤细胞进一步穿透到组织中。由于血纤蛋白原与血液中已活化血小板上的血纤蛋白原受体结合，从而介导了微凝血物的形成，而 GPIIa/IIIb 拮抗物却可作为有效的肿瘤转移抑制剂。

结构式 I 所示化合物在人用药物和兽药中都可被作为药用活性化合物来使用，尤其是为了预防和/或治疗血栓形成、心肌梗塞、动脉硬化、炎症、中风、心绞痛、肿瘤疾病、溶骨疾病例如骨质疏松症、病理性血管生成疾病例如炎症、眼科疾病、糖尿病视网膜病、斑变性、近视、眼组织胞浆菌病、风湿性关节炎、骨关节炎、潮红青光眼、溃疡性结肠炎、节段性回肠炎、动脉粥样硬化、牛皮癣、血管成形术后再狭窄、病毒性感染、细菌性感染、真菌性感染、急性肝功能衰竭，以及在创伤愈合中对愈合过程发挥辅助作用。

结构式 I 所示化合物也可以作为具有抗微生物作用的物质在那些采用了生物材料、植入物、导管、或心脏起搏器的手术中使用。在这里，化合物发挥着防腐抗菌作用。化合物抗微生物活性的功效可以通过 P. Valentin-Weigund 等人在 Infection and Immunity, 2851-2855（1988）中描述的方法来证明。

在上下文中引用的氨基酸残基缩写代表了下列氨基酸残基：

Abu 4 - 氨基丁酸

Aha 6 - 氨基己酸

Ala 丙氨酸

Asn	天冬酰胺
Arp	天冬氨酸
Arg	精氨酸
Cys	半胱氨酸
Dab	2, 4 - 二氨基丁酸
Dap	2, 3 - 二氨基丙酸
Gln	谷氨酰胺
Glp	焦谷氨酸
Glu	谷氨酸
Gly	甘氨酸
His	组氨酸
Homo - phe	高苯丙氨酸
Ile	异亮氨酸
Leu	亮氨酸
Lys	赖氨酸
Met	甲硫氨酸
Nle	正亮氨酸
Orn	鸟氨酸
Phe	苯丙氨酸
Phg	苯基甘氨酸
4-Hal-Phe	4 - 卤代 - 苯丙氨酸
Pro	脯氨酸
Ser	丝氨酸
Thr	苏氨酸
Trp	色氨酸
Tyr	酪氨酸
Val	缬氨酸

另外, 下列缩写代表的意思是:

Ac	乙酰基
BOC	叔丁氧羰基

CBZ 或 Z	苄氧基羰基
DCCI	二环己基碳化二亚胺
DMF	二甲基甲酰胺
EDCI	N - 乙基 - N、N' - (二甲氨基丙基) 碳化二亚胺
Et	乙基
FCA	荧光素羧酸
FITC	荧光素异硫氰酸酯
Fmoc	9 - 芴基甲氧基羰基
FTH	荧光素硫脲
HOBt	1 - 羟基苯并三唑
Me	甲基
MBHA	4 - 甲基二苯甲基胺
Mtr	4 - 甲氧基 - 2、3、6 - 三甲基苯磺酰基
HONSu	N - 羟基琥珀酰亚胺
OBu ^t	叔丁酯
Oct	辛酰基
OMe	甲酯
OE ^t	乙酯
POA	苯氧乙酰基
Sal	水杨酰基
TFA	三氟乙酸
Trt	三苯甲基

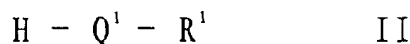
如果上述氨基酸存在数种不同的对映体, 那么, 在上下文中包括了所有异构体及它们的混合物(例如 DL 型), 例如作为通式 I 所示化合物的组成部分。另外, 氨基酸可以带有适当的已知保护基团, 这种基团可以作为, 例如结构式 I 所示化合物的组成部分。

本发明所述化合物还包括了所谓的前药衍生物, 即那些如结构式 I 所示并且被例如烷基或芳香基、糖类或寡核苷酸基团修饰的化合物, 这些化合物在机体内可以迅速的分解成本发明所述的有效化合物。同时还包括那些本发明所述化合物的可被生物降解的聚合衍生

物, 例如在 Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) 中所述。

本发明还进一步涉及权利要求 1 中的结构式 I 所示化合物及其盐的制备方法, 其特征在于:

(a) 结构式 II 所示的化合物



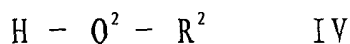
其中 Q^1 和 R^1 定义如权利要求 1 所述, 与结构式 III 所示化合物进行酰化反应,



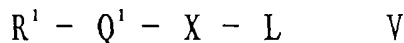
其中, X 定义如权利要求 1 所述, 和

L 是 Cl、Br、I 或一个自由羟基或被官能团修饰的反应活性羟基, 或

(b) 结构式 IV 所示化合物



其中 Q^2 、 R^2 与权利要求 1 中的定义相同, 与结构式 V 所示化合物进行酰化反应,

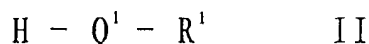


其中

R^1 、 Q^1 、X、L 都已给出定义,

或

(c) 结构式 II 所示化合物



其中 Q^1 和 R^1 的定义如权利要求 1 所述, 与结构式 VI 所示化合物进行加成反应,



其中

X 的定义如权利要求 1 所述, 并且

L 是 $-\text{N} = \text{C} = \text{O}$ 、 $-\text{N} = \text{C} = \text{S}$ 或马来酰亚胺基

或

d) 其中, 经溶剂分解试剂或氢解试剂处理, 结构式 I 所示化合物及其盐从它们的官能衍生物中释放出来,

和/或结构式 I 所示碱性或酸性化合物经酸或碱处理后转化成它们的盐。

在上文及下文中, 基团 Q^1 、 Q^2 、 R^1 、 R^2 、 X 和 L 的含义与结构式 I 中的定义相同, 除非另有其他含义, 否则不再指出。

在上述的结构式中, 优选的烷基是: 甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 及, 还有戊基、1-、2-、或3-甲基丁基、1,1-、1,2-、或2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、己基、1-、2-、3-、或4-甲基戊基、1,1-、1,2-、1,3-、2,2-、2,3-、或3,3-二甲基丁基、1-或2-乙基丁基、1-乙基-1-甲基丙基、1-乙基-2-甲基丙基、或1,1,2或1,2,2-三甲基丙基。

优选的亚烷基是: 亚甲基、亚乙基、亚丙基、亚丁基、亚戊基、或亚己基。优选的亚烷基苯基是苄基或苯乙基。优选的亚烷基苯基亚烷基是4-亚甲基苄基或4-亚乙基苄基。

优选 Q^1 和 Q^2 在任何情况下相互独立, 为6-氨基己酸或不存在, 其中优选的是, 例如 Q^1 是6-氨基己酸且 Q^2 不存在。

优选的 M 是 Dap、Ser、Cys、Asp、D-Asp、Dab、高丝氨酸、高半胱氨酸、Glu、D-Glu、Thr、Orn、Lys、D-Lys、4-氨基-Phe 或 4-氨基-D-Phe。

在 Z 定义中提及的氨基酸和氨基酸残基可以是它们的衍生物, 其中优选那些与 N -甲基、 N -乙基、 N -丙基、 N -苄基或 C_α -甲基的衍生物。还优选 Asp 和 Glu 的衍生物, 尤其优选其侧链羧基与甲基、乙基、丙基、丁基、叔丁基、新戊基或苄基生成的酯; 还优选 Arg 的衍生物, Arg 的 $-NH-C(=NH)-NH_2$ 基团被乙酰基、苯甲酰基、甲氧基羰基或乙氧基羰基取代。

还优选 Z 是 M 基团, 作为优选例给出的还有: D-Phe- M 、D-Trp- M 、D-Tyr- M 、D-Phe-Lys、D-Phe-D-Lys、D-Trp-Lys、D-Trp-D-Lys、D-Tyr-Lys、D-Tyr-D-Lys、D-Phe-Orn、D-Phe-Dab、D-Phe-Dap、D-Phe-D-Orn、D-Phe-D-Dab、D-Phe-D-Dap、D-Phe-4-氨基-Phe、D-Phe-4-氨基-D-Phe、D-Trp-4-氨基-

Phe、D-Trp-4-氨基-D-Phe、D-Tyr-4-氨基-Phe、D-Tyr-4-氨基-D-Phe、D-Phe-Asp、D-Phe-D-Asp、D-Trp-Asp、D-Trp-D-Asp、D-Tyr-Asp、D-Tyr-D-Asp、D-Phe-Cys、D-Phe-D-Cys、D-Trp-Cys、D-Trp-D-Cys、D-Tyr-Cys、D-Tyr-D-Cys、Phe-D-Lys、Trp-D-Lys、Tyr-D-Lys、Phe-Orn、Phe-Dab、Phe-Dap、Trp-Orn、Trp-Dab、Trp-Dap、Tyr-Orn、Tyr-Dab、Tyr-Dap、Phe-4-氨基-D-Phe、Trp-4-氨基-D-Phe、Tyr-4-氨基-D-Phe、Phe-D-Asp、Trp-D-Asp、Tyr-D-Asp、Phe-D-Cys、Trp-D-Cys、Tyr-D-Cys、D-Phe-Lys-Gly、D-Phe-M-Gly、D-Trp-Lys-Gly、D-Trp-M-Gly、D-Tyr-Lys-Gly、D-Tyr-M-Gly、D-Phe-Val-Lys、D-Phe-Gly-Lys、D-Phe-Ala-Lys、D-Phe-Ile-Lys、D-Phe-Leu-Lys、D-Trp-Val-Lys、D-Trp-Gly-Lys、D-Trp-Ala-Lys、D-Trp-Ile-Lys、D-Trp-Leu-Lys、D-Tyr-Val-Lys、D-Tyr-Gly-Lys、D-Tyr-Ala-Lys、D-Tyr-Ile-Lys、D-Tyr-Leu-Lys、及M-Pro-Ala-Ser-Ser。

优选的-R⁶-R⁴基团是：2-、3-或4-羟基苄基、2-、3-或4-氨基苄基、2-、3-或4-巯基苄基、2-、3-或4-羧基苄基，还优选2-、3-或4-羟基苯乙基、2-、3-或4-氨基苯乙基、2-、3-或4-巯基苯乙基或2-、3-或4-羧基苯乙基。

烷酰基中优选甲酰基、乙酰基、丙酰基、丁酰基、戊酰基、己酰基、庚酰基、辛酰基、壬酰基、癸酰基、十一烷基酰基、十二烷基酰基、十三烷基酰基、十四烷基酰基、十五烷基酰基、十六烷基酰基、十七烷基酰基或十八烷基酰基。

优选的芳酰基是苯甲酰基或萘酰基。

优选的R¹³是：未取代的；优选如定义所述的单取代苯甲酰基，给出的优选例是：邻-、间-或对-甲基苯甲酰基、邻-、间-或对-乙基苯甲酰基、邻-、间-或对-丙基苯甲酰基、邻-、间-或对-异丙基苯甲酰基、邻-、间-或对-叔丁基苯甲酰基、邻-、间-或对-氨基苯甲酰基、邻-、间-或对-（N-甲氨基）-苯甲酰基、邻-、间-或对-甲氧基苯甲酰基、邻-、间-或对-乙氧基苯甲酰基。

基、邻-、间-或对-(N,N,二甲基氨基)-苯甲酰基、邻-、间-或对-(N-乙氨基)-苯甲酰基、邻-、间-或对-(N,N-二乙氨基)-苯甲酰基、邻-、间-或对-氟代苯甲酰基、邻-、间-或对-溴代苯甲酰基、邻-、间-或对-氯代苯甲酰基、邻-、间-或对-甲酰基苯甲酰基、邻-、间-或对-乙酰基苯甲酰基、邻-、间-或对-丙酰基苯甲酰基、邻-、间-或对-丁酰基苯甲酰基、邻-、间-或对-戊酰基苯甲酰基、邻-、间-或对-甲硫基苯甲酰基；还优选2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氟代苯甲酰基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二氯代苯甲酰基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4-或3,5-二溴代苯甲酰基、2-氯代-3-甲基-、2-氯代-4-甲基-、2-氯代-5-甲基-、2-氯代-6-甲基-、2-甲基-3-氯代-、2-甲基-4-氯代-、2-甲基-5-氯代-、2-甲基-6-氯代-、3-氯代-4-甲基-、3-氯代-5-甲基-、或3-甲基-4-氯代苯甲酰基、2-溴代-3-甲基-、2-溴代-4-甲基-、2-溴代-5-甲基-、2-溴代-6-甲基-、2-甲基-3-溴代-、2-甲基-4-溴代-、2-甲基-5-溴代-、2-甲基-6-溴代-、3-溴代-4-甲基-、3-溴代-5-甲基-或3-甲基-4-溴代苯甲酰基、或2,5-或3,4-二甲氧基苯甲酰基。

优选的 R^{16} 可是未取代的，还优选如定义所述的单取代苯乙酰基，给出的苯乙酰基优选实例有：邻-、间-或对-甲氧基苯乙酰基、邻-、间-或对-羟基苯乙酰基、邻-、间-或对-乙氧基苯乙酰基、邻-、间-或对-氟代苯乙酰基、邻-、间-或对-溴代苯乙酰基、邻-、间-或对-氯代苯乙酰基，还优选3-苯丙酰基、4-苯丁酰基、5-苯戊酰基、6-苯己酰基、7-苯庚酰基、8-苯辛酰基、9-苯壬酰基、10-苯癸酰基、11-苯十一烷酰基、12-苯十二烷酰基、或13-苯十三烷酰基，另外还有2,3-亚甲基-二氧苯基、3,4-亚甲基-二氧苯基、2,3-二氢-苯并呋喃基或2,3-二氢-2-氧代苯并呋喃基。

优选的环亚烷基是环亚丙基、1,2-或1,3-环亚丁基、1,2-或1,3-环亚戊基、1,2-、1,3-或1,4-环亚己基和1,2-、1,3-或1,4-环亚庚基。

D 优选是 CH_2 ，还优选羰基。

Het 优选是 2-或 3-呋喃基、2-或 3-噻吩基、1-、2-、或 3-吡咯基、1-、2-、4-或 5-咪唑基、1-、3-、4-或 5-吡唑基、2-、4-或 5-噁唑基、3-、4-或 5-异噁唑基、2-、4-或 5-噻唑基、3-、4-或 5-异噻唑基、2-、3-或 4-吡啶基、2-、4-、5-或 6-嘧啶基，还优选 1, 2, 3-三唑-1-、-4-或-5-基、1, 2, 4 三唑-1-、-3-或-5-基、1-或 5-四唑基、1, 2, 3-噁二唑-4-或-5-基、1, 2, 4-噁二唑-3-或-5-基、1, 3, 4-噻二唑-2-或-5-基、1, 2, 4-噻二唑-3-或-5-基、1, 2, 3-噻二唑-4-或-5-基、2-、3-、4-、5-或 6-2H-噻喃基、2-、3-或 4-4-H-噻喃基、3-或 4-哒嗪基、吡嗪基、2-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并呋喃基、2-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并噻吩基、1-、2-、3-、4-、5-、6-或 7-吡啶基、1-、2-、4-或 5-苯并咪唑基、1-、3-、4-、5-、6-或 7-苯并吡唑基、2-、4-、5-、6-或 7-苯并噁唑基、3-、4-、5-、6-或 7-苯并异噁唑、2-、4-、5-、6-或 7-苯并噻唑基、2-、4-、5-、6-或 7-苯并异噻唑基、4-、5-、6-或 7-苯并-2, 1, 3-噁二唑基、2-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉基、1-、3-、4-、5-、6-、7-或 8-异喹啉基、3-、4-、5-、6-、7-或 8-噌啉基或 2-、4-、5-、6-、7-或 8-喹啉唑基。杂环基团还可以被部分或全部氢化。所以，Het 还可以是，例如，2, 3-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基、2, 5-二氢-2-、-3-、-4-或-5-呋喃基、四氢-2-或-3-呋喃基、1, 3-二氧戊环-4-基、四氢-2-或-3-噻吩基、2, 3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、2, 5-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡咯基、1-、2-、或 3-吡咯烷基、四氢-1-、-2-或-4-咪唑基、2, 3-二氢-1-、-2-、-3-、-4-或-5-吡唑基、四氢-1-、-3-或-4-吡唑基、1, 4-二氢-1-、-2-、-3-或-4-吡啶基、1, 2, 3, 4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-或-6-吡啶基、1-、2-、3-或 4-哌啶基、2-、3-或 4-吗啉基、四氢-2-、-3-或-4-吡喃基、1, 4-二噁烷基、1, 3-二噁烷-2-、-4-或-5-基、六氢-1-、-3-或-4-哒嗪基、六氢-1-、-2-、-4-或-5-嘧啶基、1-、2-或 3-哌嗪基、1, 2, 3, 4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-喹啉基、1, 2, 3, 4-四氢-1-、-2-、-3-、-4-、-5-、-6-、-7-或-8-异喹啉基。

优选的氨基保护基团是乙酰基、丙酰基、丁酰基、苯乙酰基、苯甲酰基、甲苯甲酰基、POA、甲氧基羰基、乙氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、BOC、2-碘代乙氧基羰基、CBZ(“苄氧羰基”)、4-甲氧基苄氧基羰基、FMOC、Mtr或苄基。

优选的荧光染料基团是：7-乙酰基香豆素-3-基、荧光素-5-(和/或6-)基、2',7'-二氯荧光素-5-(和6-)基、二氢四甲基蔷薇明(rosamin)-4-基、四甲基若丹明-5-(和/或6-)基、4,4-二氟-5,7-二甲基-4-硼杂-3a,4a-二氮杂-s-引达省(indacen)-3-乙基或4,4-二氟-5,7-二苯基-4-硼杂-3a,4a-二氮杂-s-引达省-3-乙基。

适于作为本发明结构式 I 所示化合物的制备用试剂的官能团化荧光染料基团在,例如, R.P. Haughland, Molecular probes, Inc. 的“Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 5th Edition, 1992-1994”中作出了描述。

m 优选为 1, 还可以优选 2。

Hal 优选 F、Cl、Br, 还有 I。

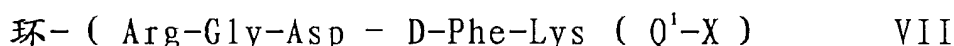
结构式 I 所示化合物可能带有一个或更多的手性中心, 因此可能有不同的立体异构体。结构式 I 包括所有这些异构体。

因此, 本发明特别涉及了那些至少含有一个上述定义优选基团的结构式 I 化合物。化合物中的一些优选基团可以用下列局部结构式 Ia-Ih 来表示, 这些局部结构式是相对于结构式 I 而言, 并且其中的基团如不特别指明就具有与结构式 I 中相同的定义, 其中:

- a) Q^1 、 Q^2 和 R^2 不存在,
 R^1 是环-(Arg-Gly-Asp-Z), 和
X 是烷酰基;
- b) Q^1 、 Q^2 和 R^2 不存在,
 R^1 是环-(Arg-Gly-Asp-M), 和
X 是烷酰基;
- c) Q^1 、 Q^2 和 R^2 不存在,
 R^1 是环-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys), 和

- X 是烷酰基;
- d) Q^1 和 Q^2 不存在,
- R^1 和 R^2 是环 - (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys), 和
- X 是 $-CO-(CH_2)_n-CO-$;
- e) Q^2 和 R^2 不存在,
- Q^1 是 $-NH-(CH_2)_5-CO-$,
- R^1 是环 - (Arg-Gly-Asp - Z), 和
- X 是荧光染料基团;
- f) Q^2 和 R^2 不存在,
- Q^1 是 $-NH-(CH_2)_5-CO-$,
- R^1 是环 - (Arg-Gly-Asp - M), 和
- X 是荧光素基;
- g) Q^1 和 Q^2 不存在,
- R^1 和 R^2 是环 - (Arg-Gly-Asp - M), 和
- X 是 $-CO-(CH_2)_8-CO-$;
- h) Q^1 、 Q^2 和 R^2 不存在,
- R^1 是环 - (Arg-Gly-Asp - Z), 和
- X 是 $-CO-(CH_2)_{16}-CO-$ 。

更优选结构式 VII 所示的化合物:



其中 Q^1 的含义与权利要求 1 中的相同, 并且, 其中 Q^1 与赖氨酸的侧链相键合; 或者, 若 Q^1 不存在, X 与赖氨酸侧链相键合, 其中的 X 优选是:

含有 1 - 18 个碳原子的烷酰基, 该烷酰基不被取代或可以被一个 COOH 、 COOA 、 SR^{14} 或 $\text{NR}^{15}\text{R}^{15'}$ 、 FCA 或 FTH 基团取代; 或是含有 7 - 11 个碳原子的芳酰基, 该芳酰基不被取代或被一个或两个含有 1 - 6 个碳原子的烷基、含有 1 - 4 个碳原子烷氧基、含有 1 - 8 个碳原子的烷酰基、 Hal 、 SR^{14} 或 $\text{NR}^{15}\text{R}^{15'}$ 基团取代, 其中 R^{14} 、 R^{15} 、 $\text{R}^{15'}$ 的定义与权利要求 1 所述的相同。

另外, 结构式 I 所示化合物以及制备它们所用的起始反应物都可以采用那些本身已知的方法来制备, 这些在文献中都有具体描述(例如标准化手册, 如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;), 且反应是在适当的已知的条件下进行。在这里, 实际中还可以对已知方法进行多种常规的改变, 但在此不详细介绍。

若需要, 起始反应物还可以现时制备, 这样就不须将它们从反应混合物中分离出来, 而是立刻直接用于下一步的反应以制得结构式 I 所示化合物。

可优选由结构式 II 所示化合物与结构式 III 所示化合物进行反应来制得结构式 I 所示化合物。

通常, 结构式 II 和 III 所示化合物是那些已知的物质。若它们是未知物, 它们也可以通过已知的方法来制备。

在结构式 III 所示化合物中, 基团 L 优选是一种预活化羧酸, 其优选是酰卤、对称或混合的酸酐或活化酯。此类在常规酰化反应中可活化羧基的基团在文献中有报导(例如标准化手册, 如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;)。

活化酯适合在反应中现场制备, 例如加入 HOBt 或 N - 羟基琥珀酰亚胺。

L 基团优选是 H、F、Cl、Br 或 - ON - 琥珀酰亚胺。

通常, 反应是在含有酸结合剂的惰性溶剂中进行, 优选的酸结合剂是有机碱, 例如三乙胺、二甲基苯胺、吡啶或喹啉, 或在过量的结构式 III 所示的羧基组分存在下进行。

反应中还适于加入碱金属或碱土金属的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐, 或是碱金属或碱土金属与其他弱酸生成的另一种盐, 优选的金属有钾、钠、钙、或铯。

在任何情况下, 根据反应条件的不同, 反应时间可以是几分钟至 14 天, 而反应温度约是 -30 - 140 °C, 通常在 -10 - 90 °C 之间, 优选在 0 - 70 °C 之间。

惰性溶剂的合适例子有：碳氢化合物，如己烷、石油醚、苯、甲苯、或二甲苯；氯代烃，如三氯乙烯、1,2 - 二氯乙烷，四氯化碳、氯仿或二氯甲烷；醇，如甲醇、乙醇、异丙醇、正丙醇、正丁醇或叔丁醇；醚，如乙醚、异丙醚、四氢呋喃（THF）或二噁烷；乙二醇醚，例如乙二醇单甲醚或乙二醇单乙醚（甲基乙二醇或乙基乙二醇）、乙二醇二甲醚（diglyme）；酮，例如丙酮或丁酮；酰胺，例如乙酰胺、二甲基乙酰胺或二甲基甲酰胺（DMF）；腈，例如乙腈；亚砷，例如二甲基亚砷（DMSO）；二硫化碳；羧酸，例如甲酸或乙酸；硝基化合物，例如硝基甲烷或硝基苯；酯，如乙酸乙酯；水或上述溶剂的混合物。

另外，将结构式 IV 和 V 所示化合物进行反应可以制得结构式 I 所示化合物。通常，结构式 IV 和 V 所示的起始反应物是已知的。若它们不是已知化合物，则可以通过已知的方法来制备。

结构式 V 所示的化合物中，基团 L 优选是一种预活化羧酸，其中优选酰卤、对称或混合的酸酐或活化酯。此类在采用常规酰化反应中可活化羧基的基团在文献中有报导（例如标准化手册，如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;）。

优选 L 是 F、Cl、Br 或 - ON - 琥珀酰亚胺。

结构式 IV 所示化合物与结构式 V 所示化合物的反应条件，即反应时间、温度和溶剂，都与结构式 II 和 III 所示化合物的反应条件相同。

另外，可以将结构式 II 和 VI 所示化合物进行反应制得结构式 I 所示化合物。通常，结构式 II 和 VI 所示的起始反应物是已知的。若它们不是已知化合物，则可以通过已知的方法来制备。

结构式 II 所示化合物与结构式 III 所示化合物之间的反应是异硫氰酸酯的常规加成反应。这种加成反应在文献中有报导（例如标准化手册，如 Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, [有机化学方法], Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;）。

结构式 R¹ 和/或 R² 所示的环化合物可以通过将链状化合物环化而

制得, 例如, DE 43 10 643 或 Houben-Weyl, I.c., 第 15/II 卷, 第 1 - 806 页 (1974) 中描述的内容。

结构式 I 所示化合物还可以通过溶剂解、尤其是水解或氢解方法从其官能衍生物中释放出来。

易于被溶剂解或氢解的起始反应物是那些在一个或多个自由氨基和/或羟基上都带有氨基和/或羟基保护基团的化合物, 优选那些在与 N 相连的 H 原子被氨基保护基团取代的起始反应物, 例如, 那些符合结构式 I 但 NHR' 基团替代了 NH₂ (其中 R' 是一个氨基保护基, 例如 BOC 或 CBZ) 的化合物。

另外, 起始化合物还优选那些羟基上的 H 原子被羟基保护基团取代的化合物, 例如那些符合结构式 I 所示但其羟基苯基基团被 R''O - 苯基基团替代 (其中 R'' 是羟基 - 保护基团) 的化合物。

起始反应物分子中还可以含有几种相同或不同的氨基和/或羟基保护基团。如果含有的保护基团彼此各不相同, 它们可以在不同的反应中被选择性地脱除。

术语“氨基保护基团”是熟知用语, 它是指那些用于保护 (阻断) 氨基使其不发生某些特定化学反应, 并且当分子其他位置的所需反应进行完毕后很容易从氨基上脱除下来的保护基团。未取代或取代的酰基、芳基、芳烷氧基甲基或芳烷基都是常用的氨基保护基团。由于在所需化学反应 (一系列反应) 后这些氨基保护基团要被脱除掉, 那么对它们的性质和大小没有严格的要求; 但是, 优选含有 1 - 20 个碳原子的保护基团, 更优选含有 1 - 8 个碳原子的基团。本发明制备过程中, 术语“酰基”可以在可行的最广范围内进行选择。该酰基包括了那些来源于脂肪族、芳基脂肪族、芳香族或杂环的羧酸或磺酸, 尤其优选烷氧羰基、芳氧羰基, 并且更优选芳烷氧羰基。这类酰基例如是: 烷酰基, 如乙酰基、丙酰基和丁酰基; 芳烷酰基, 例如苯基乙酰基; 芳酰基, 如苯甲酰基或甲苯甲酰基; 芳氧基烷酰基, 例如 POA; 烷氧基羰基, 例如甲氧基羰基、乙氧基羰基、2, 2, 2 - 三氯乙氧基羰基、BOC 或 2 - 碘代乙氧基羰基; 芳烷氧基羰基, 例如 CBZ (“苄氧羰基”), 4 - 甲氧基苄氧基羰基或 FOMC; 芳基磺酰基, 如 Mtr。

在这些氨基保护基团中优选 BOC 和 Mtr，还优选 CBZ、Fmoc、苄基和乙酰基。

术语“羟基保护基团”也是公知用语，它是指那些适用于保护(阻断)羟基使其不发生某些特定的化学反应，并且当分子其他位置上所需反应进行完毕后很容易从羟基上脱除的保护基团。上述未取代的或取代的芳香基、芳烷基或酰基以及烷基都是这类常用的羟基保护基团。由于在特定化学反应或系列反应后这些羟基保护基团要再被脱除掉，那么对它们的性质和大小没有严格的要求。优选含有含有 1 - 20 个碳原子的保护基团，更优选含有 1 - 8 个碳原子的基团。羟基保护基团的具体例子是，即苄基、对-硝基苯甲酰基、对-甲基苯甲酰基、叔丁基和乙酰基，其中优选苄基和叔丁基。天冬氨酸和谷氨酸中的 COOH 优选以叔丁基酯的形式来保护(例如 Asp(OBut))。

根据所用保护基团的不同，例如，可利用强酸来将结构式 I 所示化合物从其官能衍生物中释放出来，常用的有 TFA 和高氯酸，但还有其他无机强酸，例如盐酸或硫酸；有机强酸，例如三氯乙酸；或磺酸，如苯磺酸或对-甲基苯磺酸。如果可能的话，还可同时存在附加的惰性溶剂，但这并不总是必须的。优选的适宜溶剂是：有机溶剂，例如羧酸，如乙酸；醚，如四氢呋喃或二噁烷；酰胺，如 DMF；卤代烃，如二氯甲烷；还有醇，例如甲醇、乙醇或异丙醇；及水。上述溶剂的混合物也适合作为溶剂。当反应中不加入其他任何溶剂时，所用 TFA 最好要有过量；而高氯酸是以比例为 9:1 的乙酸：70 % 高氯酸混合物的形式来使用。脱除保护基团的反应温度通常约是在 - 至约 50 °C 之间，优选的脱除温度范围是 15 - 30 °C (室温)。

BOC、OBut 和 Mtr 基团容易被脱除掉，例如，在 15 - 30 °C 条件下，利用 TFA 的二氯甲烷溶液或约 3 - 5M HCl 的二噁烷溶液进行脱除；而采用约 5 - 50 % 二甲胺、二乙胺或吡啶的 DMF 溶液，在 15 - 30 °C 条件下 Fmoc 易被脱除。

组氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺和半胱氨酸中采用三苯甲基作为氨基酸保护基团。根据终产物的不同，利用 TFA/10 % 苯硫酚时将会把各氨基酸上的所有三苯甲基脱除掉；而当采用 TFA/苯甲醚或 TFA/苯硫基

甲烷时，仅将 His、Asn 和 Gln 上的三苯甲基脱除，但 Cys 上的仍保留。

能被氢解脱除的保护基团（例如 CBZ 或苄基）可以采用，例如氢在催化剂（例如贵金属催化剂，如钯催化剂，通常这类催化剂附着在载体上，例如碳）存在下来进行处理。此时，适用溶剂可以是上述溶剂，尤其是，例如醇，如甲醇或乙醇；或酰胺，如 DMF。通常，氢解反应温度是在 0-100 °C 之间，同时压力为 1 - 200 巴，优选的反应条件是 20 - 30 °C 和 1 - 10 巴。在 20 - 30 °C 时，采用在 5 - 10 % Pd/C 的甲醇液中的氢或在 Pd/C 的甲醇/DMF 液中的甲酸铵（代替氢）来脱除 CBZ 基团可以得到满意的效果。

将结构式 I 所示的碱用酸处理可以转化成相应的酸加成盐，例如，将碱与等量的酸在惰性溶剂，如甲醇中反应，然后蒸发浓缩。此类反应中，优选那些合适的并且能得到生理无毒性盐的酸。因此，可以采用无机酸，例如磺酸、硝酸、氢卤酸如盐酸或氢溴酸、磷酸如正磷酸、和氨基磺酸；另外还包括有机酸，尤其是脂肪族、脂环族、芳烷族、芳香族或杂环的一元或多元羧酸或磺酸或硫酸，例如，甲酸、乙酸、丙酸、新戊酸、二乙基乙酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富马酸、马来酸、乳酸、酒石酸、苹果酸、柠檬酸、葡糖酸、抗坏血酸、烟酸、异烟酸、甲磺酸、乙磺酸、乙二磺酸 2 - 羟基乙磺酸、苯磺酸、p - 甲苯磺酸、萘单磺酸、萘二磺酸、和十二烷基硫酸。含有生理毒性酸的盐，如苦味酸盐，可以用来分离和/或纯化结构式 I 所示的化合物。

另一方面，结构式 I 所示的酸可以通过与碱反应转化成生理无毒性的金属盐或铵盐。此时，特别适用的盐是钠、钾、镁、钙、和铵盐，还有取代铵盐，例如，二甲基、二乙基、或二异丙基铵盐，单乙醇、二乙醇、或二异丙醇铵盐，环己基和二环己基铵盐，和二苄基乙二铵盐；以及，还有精氨酸或赖氨酸的盐。

本发明还进一步涉及了结构式 I 所示化合物和/或它们的生理无毒性盐在制备药用制剂中的应用，尤其是通过非化学途径制备药物。在这方面，它们可以与至少一种固体、液体和/或半固体的载体物质或辅料共同制成适当的制剂，其中，还可适当地结合一种或多种其他活性

化合物。

本发明还涉及了含有至少一种结构式 I 所示化合物和/或它们的生理无毒性盐的药用制剂。

这些制剂可以作为人用药物和兽药。合适的载体物质是那些适于肠胃内（例如口服）、肠胃外、或局部施用或吸入喷剂形式给药的有机或无机物质，并且这些载体物质不与本发明新化合物发生反应；例如水、植物油、苯甲醇、亚烷基二醇、聚乙二醇、甘油三乙酯、明胶、碳水化合物如乳糖或淀粉、硬脂酸镁、滑石或凡士林。为了口服给药，可特别制成片剂、丸剂、包衣片剂、胶囊、粉剂、颗粒剂、糖浆剂、（果）汁剂或滴剂；经直肠给药时可制成栓剂；采用肠胃外给药的溶液时，可以是油性溶液或含水溶液，及混悬液、乳剂或植入物；局部施用时采用软膏剂、霜剂或粉剂。该新化合物还可以被冷冻干燥，所得冻干物用于，例如，制成注射制剂。所述的制剂可以是无菌的和/或含有辅助物质，如润滑剂、防腐剂、稳定剂、湿润剂、乳化剂、渗透压调节用盐、缓冲剂、染料、矫味剂和/或一些附加活性化合物，例如一种或多种维生素。吸入喷剂给药时，喷剂中的活性物质既可以溶解也可以悬浮在推进气体或推进气体混合物中（例如，CO₂或氟氯烃）。此时，活性化合物通常是微粒化形式，可能的话还可以同时存在一种或多种附加的可生理用溶剂，例如乙醇。吸入溶液可以通过常规吸入器来给药。

结构式 I 所示化合物及其可生理用盐可以作为整联蛋白抑制物来控制疾病，尤其是病理性血管生成性疾病、血栓形成、心脏梗塞、冠心病、动脉硬化、肿瘤、骨质疏松症、炎症和感染。

在这里，本发明所述物质的通常给予方式与一些已知的市售肽产品相似，尤其与 US - A - 4 472 305 描述的化合物相类似，优选的给药剂量范围约是 0.05-500mg，更优选每单剂剂量是 0.5-100mg。优选的日剂量约为 0.01-2mg/kg 体重。而且，不同患者所用的具体剂量要依据很多可变因素来确定，例如，所用特定化合物的活性、患者的年龄、体重、健康状态、性别、饮食、给药的时间和途径、排泄速度、联合用药及被治疗疾病的严重程度。优选经肠胃外给药。

另外, 结构式 I 所示的新化合物可以采用生物学和分子生物学方法来分析。

对于结构式 I 所示的新化合物, 当基团 X 是一个通过 - CONH -、- COO -、- NH - C (= S) - NH -、- NH - C (= O) - NH -、- SO₂NH - 或 - NHCO - 键连接的荧光染料基团时, 该新化合物可以作为 FACS (荧光激活细胞分选仪) 分析法和荧光显微法中的诊断标记物。

在荧光显微法中标记化合物的应用已有报导, 例如, Y.-L. Wang & D.L. Talor 的 “ Fluorescence Microscopy of Living Cells in Culture, Part A+B, Academic Press, Inc. 1989 ” 。

结构式 I 所示新化合物还可以在亲和色谱中用来洗脱结合蛋白。尤其是作为整联蛋白配体来洗脱整联蛋白。

上文和下文中所有的温度都是℃。在下列实施例中, “常规处理步骤”代表了: 若需要首先加入水, 再根据需求和终产物组成调节 pH 值至 2 - 10, 将混合物用乙酸乙酯或二氯甲烷萃取, 分离各相, 有机相用硫酸钠干燥并蒸除溶剂, 残留物用硅胶色谱和/或重结晶法纯化。测定在硅胶上的 R_f 值。流动相: 乙酸乙酯/甲醇 = 9:1。

RT = 在下列体系中的 HPLC 保留时间:

[A]

色谱柱: Nucleosil 7C 18 250 × 4mm

洗脱剂 A: 0.1%TFA 的水溶液

洗脱剂 B: 0.1%TFA 的乙腈溶液

流速: 1ml/min

梯度: 20 - 50 % B/30min

[B]

洗脱时间是 50 分钟, 采用 0 - 80 % 的 2 - 丙醇水溶液进行梯度洗脱, 洗脱液中还含有 0.3 % TFA, 流速是 1ml/min, 色谱柱是 Lichrosorb® RP Select B (7μm) 250 × 4mm 柱。

[C]

色谱柱: Lichrospher (5μm) 100RP8 125 × 4mm

洗脱剂 A: pH 为 7.0 的 0.1M 磷酸钠溶液

洗脱剂 B: 0.005M 的磷酸钠溶液, pH 为 7.0/60 体积% 的 2 - 丙醇

流速: 0.7ml/min

梯度: 1 - 99 % B/50min.

质谱 (MS): EI (电子撞击电离) M^+

FAB (快速原子轰击) $(M + H)^+$

实施例 1

将 1.0g 的 O - 乙酰基水杨酸 N - 琥珀酰亚胺酯 [由乙酰水杨酸在乙酸乙酯、DMF 和 1.2 当量二异丙基碳化二亚胺溶液中与 HONSu 反应得到的, FAB 278] 和 0.5g 三乙胺加入到 3.05g 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys) [其制备是将 H-Arg (Mtr) -Gly-Asp (OBut) -D-Phe-Lys (BOC) -OH 环化, 得到环-(Arg (Mtr) -Gly-Asp (OBut) -D-Phe-Lys (BOC)), 然后脱除保护基] 的 100ml DMF 溶液中。混合物在室温下搅拌 5 小时, 经过“常规处理步骤”及同时脱去乙酰基后, 得到环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^{ϵ} - Sal)) $\times$ TFA; RT[B]22.0; FAB 724.

采用类似上述的方法, 将环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys) 分别与下列物质反应:

与苯基丙酸 N - 琥珀酰亚胺酯 (PhEtCO-ONSu) 反应:

得到环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^{ϵ} -PhEtCo)) $\times$ TFA;
RT[C]28.2; FAB 736;

与 3,3,3 - 三 - (4 - 氯代苯基) - 丙酸 N - 琥珀酰亚胺酯 (TCPP - ONSu) 反应:

得到环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^{ϵ} - TCPP)) $\times$ TFA;
RT[B]33.19; FAB 992;

与三苯甲硫基丙酸 N - 琥珀酰亚胺酯 (TrtSEtCO-ONSu) 反应:

得到环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe) Lys (N^{ϵ} - TrtSEtCO) $\times$ TFA;
RT[B]33.4; FAB934;

与苄氧羰基氯反应:

得到环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε - CBZ))

与辛酸酐反应:

得到环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε - Oct)) × TFA; RT [B] 27.58; FAB 730;

与乙酸酐反应:

得到环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε - Ac)) × TFA; RT [B] 17.02; FAB 646;

与 FCA-N-琥珀酰亚胺酯反应:

得到环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε - FCA)); RT [B] 24.18; FAB 962;

与 FITC 反应:

得到环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε - FTH)) × TFA; RT [B] 27.3; FAB 994; 与 NH₄HCO₃ 形成内盐; RT [B] 22.26。

下列物质是采用类似的方法将环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-N (Me) -Lys) 与 FITC 反应得到的:

环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-N (Me) -Lys (N^ε - FTH)); RG 22.64; FAB 1007;

与苄氧羰基氯 (CBZ-Cl) 反应得到:

环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-N (Me) -Lys (N^ε - CBZ)); RT 23.35; FAB 752。

实施例 2

首先将 3.05g 环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys) 与 40ml 5 % 的 NaHCO₃ 水溶液和 40ml THF 配制成溶液, 将 6g BOC-Aha-N-琥珀酰亚胺酯加入到该溶液中。将混合物搅拌 4 小时, 并且经过常规处理步骤, 得到环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (BOC-Aha)); RT [C] 27.7; FAB 817。在 HCl/二噁烷中脱除掉 BOC 基团, 经常规处理步骤后, 得到环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-Aha)) × 2TFA; RT [C] 14.76; FAB 717。采用与实施例 1 类似的方法, 再将上述产物与 FCA-N-琥珀酰亚胺酯进行后续反应, 得到环- (Arg-Gly-Asp -

D-Phe-Lys (N^ε-FCA-Aha)) × TFA ; RT [B] 23.8 ; FAB 1075 .

采用相似的制备方法, 将环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-Aha)) 分别进行下列反应:

与 FITC 反应:

得到环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-FTH-Aha))

与乙酸酐反应:

得到环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-Ac-Aha)) × TFA ;
RT[B]17.1 ; FAB 759 ;

实施例 3

与实施例 2 相类似, 将环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys-Gly)
[由 H-Arg (Mtr)-Gly-Asp (OBut)-D-Phe-Lys (BOC)-Gly-OH
经环化得到环- (Arg (Mtr)-Gly-Asp (OBut)-D-Phe-Lys (BOC)
-Gly) 及脱除保护基团制得] 和 BOC-Aha-N-琥珀酰亚胺酯反应得
到环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-BOC-Aha) -Gly) ;

在 HCl/二噁烷中将 BOC 基团脱除掉, 再经过常规处理步骤得到环-
(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-Aha) -Gly) × 2TFA .

采用与实施例 1 相类似的方法, 下列化合物是将环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-Aha) -Gly) × 2TFA 与 苯基丙酸 N 琥珀酰亚胺酯进行后续反应得到:

环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-PhEtCO-Aha) -Gly)

采用类似的方法, 下列化合物通过将环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-Aha) -Gly)

与辛酸酐反应得到:

环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-Oct-Aha) -Gly)

与 FCA - N - 琥珀酰亚胺酯反应得到:

环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-FCA-Aha) -Gly)

与 FITC 反应得到:

环- (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-FTH-Aha) -Gly)

与实施例 2 相类似, 将环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Val-Lys--Gly) [由 H-Arg (Mtr)-Gly-Asp (OBut)-D-Phe-Val-Lys (BOC)-OH 经环化得到环-(Arg (Mtr)-Gly-Asp (OBut)-D-Phe-Val-Lys (BOC)) 并脱除保护基团而制得] 与 BOC-Aha-N-琥珀酰亚胺酯反应得到环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Val-Lys (N^ε-BOC-Aha)) × TFA 。

在 HCl/二噁烷中将 BOC 基团脱除掉, 再经过常规处理步骤得到环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Val-Lys (N^ε-Aha)) × 2TFA 。

采用与实施例 1 相类似的方法, 再将环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Val-Lys (N^ε-Aha)) × 2TFA 与苯基丙酸 N - 琥珀酰亚胺酯进行后续反应得到环-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys (N^ε-PhEtCo-Aha))。

实施例 4

采用与实施例 2 相类似的方法, 将 BOC-氨基己酸 N - 琥珀酰亚胺酯与下列物质反应:

环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Lys)
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Lys)
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Lys)
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Cys)
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Dab)
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Cys)
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Cys)
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Lys)
 环-(Arg-Gly-Asp - Trp - D-Lys)
 环-(Arg-Gly-Asp - Tyr-D-Lys)
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Cys)
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-Dab)
 环-(Arg-Gly-Asp - Trp - D-Cys)
 环-(Arg-Gly-Asp - Tyr-D-Cys)

环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Orn)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Orn)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Orn)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Orn)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Orn)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Orn)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dab)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dab)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dap)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dap)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Dap)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Dap)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Dap)
环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Dap)

反应得到下列肽:

环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Lys (N^ε -BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Lys (N^ε -BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Lys (N^ε-BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Cys (S-BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - D - Phe-Dab (N^γ -BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Cys (S-BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Cys (S-BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Lys (N^ε -BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - Trp - D-Lys (N^ε-BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Lys (N^ε -BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Cys (S-BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - Phe-Dab (N^γ -BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - Trp-D-Cys (S -BOC-Aha))
环-(Arg-Gly-Asp - Tyr-D-Cys (S -BOC-Aha))

环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Orn(N^δ -BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Orn(N^δ -BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Orn(N^δ -BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Orn(N^δ -BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Orn(N^δ -BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Orn(N^δ -BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dab(N^γ-BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dab(N^γ-BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dap(N^β -BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dap(N^β -BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Dap(N^β -BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Dap(N^β -BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Dap(N^β-BOC-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Dap(N^β -BOC-Aha))

在在 HCl/二噁烷中将 BOC 基团脱除掉后, 得到下列 (“A”) 化合物:

环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Lys(N^ε-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Lys(N^ε-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Lys(N^ε -Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Cys(S-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Dab(N^γ-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp-D-Cys(S-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Cys(S-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Lys(N^ε-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Trp - D-Lys(N^ε -Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Lys(N^ε-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Cys(S-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-Dab(N^γ-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Trp - D-Cys(S -Aha))

环-(Arg-Gly-Asp - Tyr-D-Cys (S-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Orn (N^δ -Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Orn (N^δ-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Orn (N^δ -Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Orn (N^δ -Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Orn (N^δ-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Orn (N^δ-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dab (N^γ-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dab (N^γ-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dap (N^β-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dap (N^β-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Dap (N^β-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Dap (N^β-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Dap (N^β-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Dap (N^β-Aha))

然后与辛酸酐反应得到下列物质:

环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Lys (N^ε-Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Lys (N^ε-Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Lys (N^ε -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Cys (S-Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Dab (N^γ-Oct-Aha)) ,
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp-D-Cys (S-Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tpr-D-Cys (S-Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Lys (N^ε-Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Trp - D-Lys (N^ε -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Tyr-D-Lys (N^ε-Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Cys (S-Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-Dab (N^γ-Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Trp - D-Cys (S -Oct-Aha))

环-(Arg-Gly-Asp - Tyr-D-Cys (S-Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Orn (N^δ -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Orn (N^δ -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Orn (N^δ -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Orn (N^δ -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Orn (N^δ -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Orn (N^δ -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dab (N^γ -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dab (N^γ -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dap (N^β -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dap (N^β -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Dap (N^β -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Dap (N^β -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Dap (N^β -Oct-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Dap (N^β -Oct-Aha)).

采用类似的方法，将化合物“ A ”与 FCA - N - 琥珀酰亚胺酯反应得到下列物质：

环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Lys (N^ε-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Lys (N^ε-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Lys (N^ε -FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Cys (S-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Dab (N^γ-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp-D-Cys (S-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Cys (S-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Lys (N^ε-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Trp - D-Lys (N^ε -FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Tyr-D-Lys (N^ε-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Cys (S-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-Dab (N^γ-FCA-Aha))

环-(Arg-Gly-Asp - Trp - D-Cys (S -FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Tyr-D-Cys (S-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Orn (N^δ -FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Orn (N^δ-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Orn (N^δ -FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Orn (N^δ -FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Orn (N^δ-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Orn (N^δ-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dab (N^γ-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dab (N^γ-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dap (N^β-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dap (N^β-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Dap (N^β-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Dap (N^β-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Dap (N^β-FCA-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Dap (N^β-FCA-Aha)).

采用类似的方法，将化合物“ A ”与 O - 乙酰基水杨酸 - N - 琥珀酰亚胺酯反应得到下列物质：

环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Lys (N^ε-Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Lys (N^ε-Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Lys (N^ε -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Cys (S-Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Dab (N^γ-Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp-D-Cys (S-Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Cys (S-Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Lys (N^ε-Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Trp - D-Lys (N^ε -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Tyr-D-Lys (N^ε-Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Phe-D-Cys (S-Ac-Sal-Aha))

环-(Arg-Gly-Asp - Phe-Dab(N^{γ} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Trp - D-Cys(S -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - Tyr-D-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Orn(N^{δ} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Orn(N^{δ} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Orn(N^{δ} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Orn(N^{δ} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Orn(N^{δ} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Orn(N^{δ} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dab(N^{γ} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dab(N^{γ} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - Dap(N^{β} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-Dap(N^{β} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Dap(N^{β} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Trp - D-Dap(N^{β} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Tyr-D-Dap(N^{β} -Ac-Sal-Aha))
 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-D-Dap(N^{β} -Ac-Sal-Aha))

还能够得到脱乙酰基化合物, 这些化合物是在进行常规色谱分离时同时分离到的。

实施例 5

将环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^{ϵ} -TrtSEtCO))用 TFA/苯硫酚脱去三苯甲基, 然后经常规处理步骤, 得到环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^{ϵ} -HSEtCO)) $\times$ TFA; RT[B] 18.54; FAB 692.

实施例 6

将 2.0g 的琥珀酸 N - 琥珀酰亚胺酯单甲酯和 0.5g 三乙胺加入到 3.05g 环-(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys)的 100ml 二氯甲烷溶液中。混合物在室温下搅拌 5 小时, 经过“常规处理步骤”得到环 -

(Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε - H₃COCO (CH₂)₂CO))。用氢氧化钾水解所得酯产物,得到环 - (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε - HOCOCOC (CH₂)₂CO))。随后,与 HONSu 在乙酸乙酯中反应,得到产物环 - (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε-SuN-O-CO (CH₂)₂CO))。采用与实施例 1 类似的方法,将上述产物与环 - (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Gly) 反应得到下面的化合物: 环 - (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε - CO (CH₂)₂CO-R²)), 其中 R² 是环 - (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys (N^ε -) -Gly)。

实施例 7

0.5ml 乙酸与 0.5g 的钨/活性炭加入到 1.17g 环 - (Arg (Mtr) -Gly-Asp (OBut) -D-Phe-Lys (CBZ)) 的 50ml 二甲基乙酰胺溶液中,混合物在氢气环境中搅拌 2 小时。将催化剂分离并经常规处理步骤后得到环 - (Arg (Mtr) -Gly-Asp (OBut) -D-Phe-Lys) (“B”); RT[A, 30 - 80 % 乙腈] 18.6。

0.075g 琥珀酸酐加入到 0.3g “B” 物质的 15mlDMF 溶液中,混合物在室温下搅拌 12 小时。经常规处理步骤,得到 0.26g 的环 - (Arg (Mtr) -Gly-Asp (OBut) -D-Phe-Lys (N^ε - CO (CH₂)₂-COOH)) (“C”); RT[A, 30 - 80 % 乙腈]19.2; FAB 972。

将 0.1gEDCl × HCl、0.075gHOBt 和 0.3g “B” 的 15mlDMF 溶液加入到 0.23g “B” 的 20mlDMF 溶液中,将混合物搅拌 12 小时。经常规处理步骤,得到环 - (Arg (Mtr) -Gly-Asp (OBut) -D-Phe-Lys)₂ (COCH₂CH₂CO) (“D”); RT[A, 30 - 80 % 乙腈]26.6; FAB 1826。

由 85.5%TFA、2 % 水、2.5 % 乙二硫醇、5 % 苯酚、5 % 苯硫基甲烷和 0.25g “D” 组成的混合溶液在室温下搅拌 24 小时。将常规处理步骤后,得到环 - (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys)₂ (COCH₂CH₂CO); RT[A, 10 - 50 % 乙腈]20.2; FAB 1289。

下列化合物是通过类似方法得到:

环 - (Arg (Mtr) -Gly-Asp (OBut) -D-Phe-Lys (CBZ)) 与二

硫代二丙酸酐 (DTDB - OH) 反应, 得到双 - N^ε - 环 - (Arg-Gly-Asp - D-Phe-Lys) -DtDP; RT 20.73; FAB 1382。

下列实施例涉及新化合物的药物制剂。

制剂例 A: 瓶装注射剂

将 100g 结构式 I 所示活性化合物和 5g 磷酸氢二钠的 3 升双蒸水溶液用 2N 盐酸调至 pH 值为 6.5, 过滤灭菌并灌装到注射瓶中; 将溶液冷冻干燥, 随后将瓶在无菌条件下封口。每个注射瓶中含有 5mg 活性化合物。

制剂例 B: 栓剂

将 20g 的结构式 I 所示活性化合物与 100g 大豆卵磷脂和 1400g 可可酯的混合物熔融, 倾入到模具内并冷却。各栓剂含有 20mg 活性化合物。

制剂例 C: 溶液

将 1g 结构式 I 所示活性化合物、9.38gNaH₂PO₄ · 2H₂O、28.48gNa₂HPO₄ · 12H₂O 和 0.1g 苯扎氯铵与 940ml 双蒸水制成溶液。将该溶液的 pH 值调至 6.8, 体积加至 1 升并且进行照射灭菌。该溶液可作为滴眼液。

制剂例 D: 软膏剂

500mg 结构式 I 所示活性化合物与 99.5g 凡士林在无菌条件下混合。

制剂例 E: 片剂

1kg 结构式 I 所示活性化合物、4kg 乳糖、1.2kg 马铃薯淀粉、0.2kg 滑石和 0.1kg 硬脂酸镁采用常规方法压制成片剂, 这种片剂中每片含有 10mg 活性化合物。

制剂例 F：包衣片剂

采用与制剂例 E 类似的方法压制出片剂，然后用常规方法将片剂包衣，包衣由蔗糖、马铃薯淀粉、滑石、黄耆胶和染料组成。

制剂例 G：胶囊

将 2kg 结构式 I 所示活性化合物采用常规方法填充到明胶硬胶囊中，各胶囊含有 20mg 的活性化合物。

制剂例 H：安瓿

将 1kg 结构式 I 所示活性化合物溶解在 60 升双蒸水中，该溶液经过滤灭菌，灌装到安瓿中；将溶液冷冻干燥，然后将安瓿在无菌条件下封口。每个安瓿中含有 10mg 的活性化合物。

制剂例 I：吸入喷剂

14g 结构式 I 所示活性化合物溶解在 10 升的等渗 NaCl 溶液中，将溶液灌装到可从市场上买到的带有泵压装置的喷罐中。这种溶液可以喷入到口腔或鼻腔中。每揿喷量(约 0.1ml)中相应地含有约 0.14mg 剂量的活性化合物。