

РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ



(19) BG

(11) 65212 B1

(51) Int.Cl.

ОПИСАНИЕ КЪМ ПАТЕНТ

C 07 K 7/06 (2007.01)

ЗА

A 61 K 38/08 (2007.01)

ИЗОБРЕТЕНИЕ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(21) Регистров № 104089
(22) Заявено на 17.01.2000
(24) Начало на действие
на патента от: 07.07.1998

Приоритетни данни

(31) 08/896,394 (32) 18.07.1997 (33) US

(41) Публикувана заявка в
бюлетин № 12 на 29.12.2000
(45) Отпечатано на 31.07.2007
(46) Публикувано в бюлетин № 7
на 31.07.2007
(56) Информационни източници:
US 4816444; EP 0398558;
WO1993/003054; JP 6-2347790;
WO1993/023424

(62) Разделена заявка от рег. №

(73) Патентоприитежател(и):
ABBOTT GMBH & CO. KG, 65205
WIESBADEN, MAX-PLANCK-RING 2 (DE)

(72) Изобретател(и):
Bernd Janssen
01752 Marlborough, Massachusetts
Teresa Barlozzari
02181 Wellesley, Massachusetts
Andreas Haupt
01532 Northborough, Massachusetts (US)
Thomas Zierke
D-67459 Bohl-Iggelheim
Andreas Kling
D-68239 Mannheim (DE)

(74) Представител по индустриална
собственост:
Правда Георгиева Бойкова,
1408 София, ул. "Димитър Манов" 20

(86) № и дата на РСТ заявка:
PCT/US1998/013901, 07.07.1998

(87) № и дата на РСТ публикация:
WO1999/003879, 28.01.1999

(54) ПРОИЗВОДНИ НА ДОЛАСТАТИН 15

(57) Изобретението се отнася до инхибитори на клетъчния растеж и до техни присъединителни с киселини соли, които са пептиди с формула

A - B - D - E - F - (G)_r - (K)_s - L

(I)

в която A, B, D, E, F, G и K са α-аминокиселинни остатъци и s и r са всяко, независимо, 0 или 1. L е едновалентен радикал, например аминогрупа, N-заместена аминогрупа, b-хидроксиамино група, хидразидогрупа, алкоксигрупа, тиаалкоксигрупа, амино-оксигрупа или оксиматогрупа. Изобретението се отнася и до метод за лечение на рак при бозайници, включително хора, който включва прилагане на ефективно количество от посоченото съединение във фармацевтично приемлив състав.

55 претенции

BG 65212 B1

(54) ПРОИЗВОДНИ НА ДОЛАСТАТИН 15

Област на техниката

Изобретението се отнася до производни на доластатин 15, полезни като инхибитори на клетъчния растеж.

Предшествващо състояние на техниката

Множество къси пептиди със значителна активност като инхибитори на клетъчен растеж са изолирани от водораслото от Индийския океан морска коса - *Dolabella auricularia* (Bai et al., *Biochem. Pharmacology*, 40: 1859-1864 (1990); Beckwith et al., *J. Natl. Cancer Inst.*, 85: 483-488 (1993) и литературата цитирана там). Те включват доластатини 1-10 (US 4,816,444, издаден на Pettit et al.) и доластатин-15 (EP № 398 558). Доластатин-15 например, забележително инхибира развитието на клетъчна линия от P-388 лимфоцитна левкемия (PS система) от National Cancer Institute, силно средство за предсказване ефикасност срещу различни типове човешки злокачествени образувания.

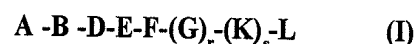
Извънредно малките количества от различни доластатинови пептиди, съдържащи се в *Dolabella auricularia*, свързани с трудности за пречистването на количества, достатъчни за оценка и използване, мотивират усилията за синтеза на тези съединения (Roux et al., *Tetrahedron* 50: 5345-5360 (1994); Shioiri et al., *Tetrahedron* 49: 1913-24 (1993); Patino et al., *Tetrahedron* 48: 4115-4122 (1992) и литературата цитирана там). Синтетичният доластатин-15 обаче, има недостатъци, състоящи се в слаба разтворимост във водни системи и необходимост от скъпи изходни вещества за синтезата му. Те, от своя страна, са довели до синтеза и оценка на структурно модифицирани производни на доластатин-15. [cf.: *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 4: 1947-50 (1994); WO1993/03054; JP-A-06234790; WO1993/023424].

Все пак, съществува необходимост от синтетични съединения с биологичната активност на доластатин-15, които имат добра разтворимост във вода и могат да бъдат произвеждани ефективно и икономично.

Техническа същност на изобретението

Съединенията съгласно настоящото изобретение

включват инхибитори на клетъчен растеж, които са пептиди с формула (I)



и техни соли с киселини, където A, B, D, E, F, G, и K са алфа-аминокиселинни остатъци и s и r са всяко, независимо, 0 или 1. L е едновалентен радикал, като например аминогрупа, N-заместена аминогрупа, бета-хидроксиаминогрупа, хидразидогрупа, алкоксигрупа, тиоалкоксигрупа, аминоксигрупа или оксиматогрупа.

Друг аспект на настоящото изобретение е фармацевтични състави, съдържащи съединение с формула (I) и фармацевтично приемлив носител.

Допълнително изпълнение на настоящото изобретение е използване на съединения с формула (I) за производството на медикамент за лечение на рак у бозайници, като човек.

Настоящото изобретение се отнася до пептиди с антинеоплазматична активност. То включва също фармацевтични състави, съдържащи тези съединения.

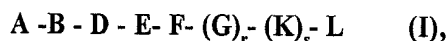
Доластатин-15, пептид изолиран от морска коса, *Dolabella auricularia*, е мощен инхибитор на клетъчното развитие. Това съединение, обаче, се съдържа в следи в морската коса и поради това е трудно да се изолира. Доластатин-15 е също и скъп за синтеза и страда от слаба разтворимост във вода. Както е показано тук в описанието, обаче, доластатин-15 може да служи като изходна точка за развитие на съединения, които преодоляват тези недостатъци, като запазват антинеоплазматичната активност или показват по-голяма антинеоплазматична активност отколкото природния продукт. Заявителите са открили, че някои структурни модификации на доластатин-15 водят до съединения с изненадващо подобрен терапевтичен потенциал за лечение на неоплазматични заболявания в сравнение с доластатин-10 и доластатин-15. Освен това, съединенията от настоящото изобретение могат удобно да бъдат синтезирани, както е описано по-долу в подробности.

За целите на настоящото изобретение, терминът "едновалентен радикал" означава електрически неутрален молекулен фрагмент, способен да образува една ковалентна връзка с втори неутрален молекулен фрагмент. Едновалентните радикали включват водородния атом, алкилови

групи, като метилова, етилова и пропилова групи, халогенен атом, като флуорен, хлорен и бромнен атоми, арилови групи като фенилова и нафтилова група, и алкоксигрупи като метокси и етоксигрупи. Два едновалентни радикала в съседни сигма свързани атоми могат също да образуват заедно пи връзка между съседните атоми. Два едновалентни радикали могат също да бъдат свързани заедно, например чрез полиметиленова единица, като образуват циклична структура. Например единицата $-N(R)R'$, в която R и R' са всеки едновалентен радикал, могат заедно с азотния атом, да образуват хетероциклен пръстен. Два едновалентни радикали свързани към един и същ атом могат заедно да образуват двувалентен радикал, като кислороден атом или алкилиденова група например пропилиденова група.

За целите на настоящото изобретение, терминът "нормален алкил" се отнася до алкилова група с неразклонена или права верига, например нормален пропилен (н-пропил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$).

Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат представени чрез формула (I)



където A, B, D, E, F, G и K са алфа-аминокиселинни остатъци; s и r са всеки независимо 0 или 1; и L е едновалентен радикал като аминогрупа, N-заместена аминогрупа, бета-хидроксиамино група, хидразидогрупа, алкоксигрупа, тиаалкоксигрупа, аминоксигрупа или оксиматогрупа.

Пептидите с формула (I) най-общо са съставени от L-аминокиселини, но те могат да съдържат една или повече D-аминокиселини. В следващото разглеждане, позоваването на специфична аминокиселина включва двата енантиомера, освен ако е указан специфичен енантиомер. Настоящите съединения могат също да съществуват като соли с физиологично съвместими киселини, включително солна киселина, лимонена киселина, винена киселина, млечна киселина, фосфорна киселина, метансулфонова киселина, оцетна киселина, мравчена киселина, малеинова киселина, фумарова киселина, ябълчна киселина, янтарна киселина, малонова киселина, сярна киселина, L-глутамова киселина, L-аспарагинова киселина, пирогроздена киселина, лигава киселина, бензоена

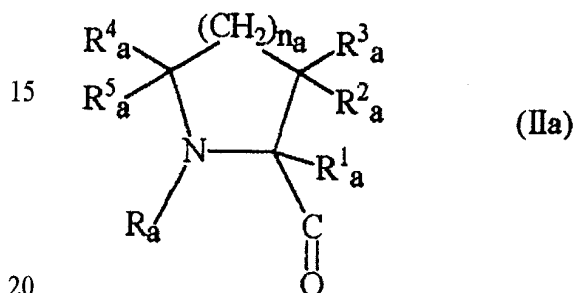
киселина, глюкуронова киселина, оксалова киселина, аскорбинова киселина и ацетилглицин.

Следващото е описание на настоящото изобретение, включително подробно описание на индивидуалните компоненти и методите за използване на съединенията съгласно претенциите.

Съединенията съгласно настоящото изобретение

Идентичност на A

В едно изпълнение, A е пролиново производно с формула (IIa)



в която

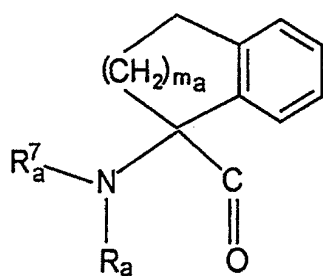
n_a е цяло число, за предпочитане 0, 1, 2 или 3;

R_a е едновалентен радикал, като водороден атом или незаместена или флуорозаместена алкилова група, например нормална, разклонена или циклична C_1 - C_3 алкилова група, която в даден случай е заместена с 1 до около 3 флуорни атоми; подходящите примери включват метил, етил, изопропил, 2-флуороетил, 2,2,2-трифлуороетил, 1-метил-2-флуороетил, 1-флуорометил-2-флуороетил или циклопропил; метил, етил или изопропил са за предпочитане.

В това изпълнение R^1_a е водороден атом, алкилова група, като метилова, етилова или пропилова група или фенилова група. Фениловата група може да бъде заместена. Подходящите заместители включват един или повече халогенни атоми, като са предпочитани флуорни, хлорни и бромни атоми, C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометилова или нитрогрупи. R_a и R^1_a заедно могат също да образуват пропиленов мост.

R^2_a , R^3_a , R^4_a и R^5_a са всеки независимо водороден атом или метил, етил или пропил, за предпочитане метилова група.

В друго изпълнение A е алфа-аминокиселинен остатък с формула IVa,



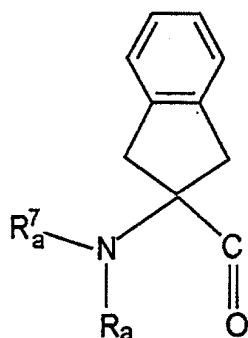
(IVa),

в която

m_a е 1 или 2, и R_a има значенията, посочени по-горе.

R^7_a е водород, метил, етил, пропил, т.е. също изопропил.

В друго изпълнение A е алфа-аминокиселинен остатък с формула Va,

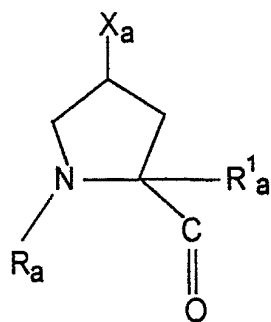


(Va),

в която

R_a и R^7_a имат значенията, посочени по-горе.

В друго изпълнение A е алфа-аминокиселинен остатък с формула VIa



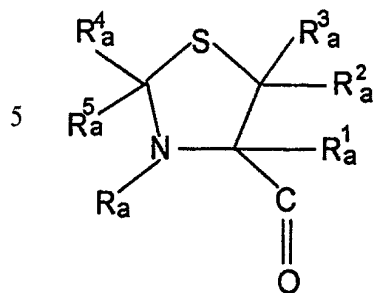
(VIa),

в която

R_a и R^1_a имат значенията, посочени по-горе и

X_a е хидрокси, метокси или етоксигрупа или флуорен атом.

В друго изпълнение A е тиетропилов остатък с формула VIIa,

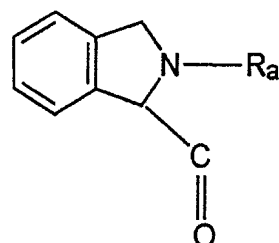


(VIIa),

в която

R_a , R^1_a , R^2_a , R^3_a , R^4_a и R^5_a имат значенията, посочени за съответните заместители при формула IIa.

В друго изпълнение A е 1,3-дихидроизоиндолово производно с формула VIIIa,

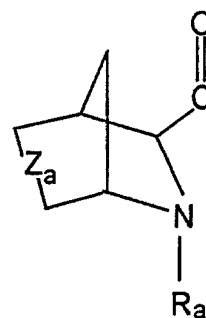


(VIIIa),

в която

R_a има значенията, посочени за R_a при формула IIa.

В друго изпълнение A е производно на 2-азабицикло[2.2.1]-хептан-3-карбоксилна киселина с формула IXa,



(IXa),

в която

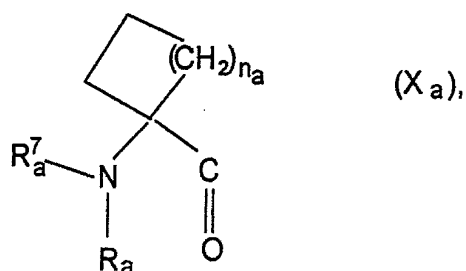
Z_a е единична връзка или двойна връзка

и

R_a има значенията, посочени при формула IIa.

3-карбонилният заместител може да бъде в ендо или екзо ориентация.

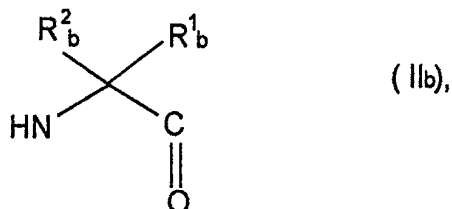
В друго изпълнение A е алфа-аминокиселинен остатък с формула Xa,



в която n_a има значенията, посочени за n_a при формула II_a и R^7_a и R_a имат значенията, посочени по-горе.

Идентичност на B

B е валил, изолевцил, алло-изолевцил, норвалил, 2-трет-бутилглицил или 2-етилглицил-ов остатък. B може да бъде също алфа-аминокиселинен остатък с формула II_b,



в която

R^1_b е водороден атом и

R^2_b е метил, етил, пропил или алкоксиалкил, където алкокси е метокси или етокси.

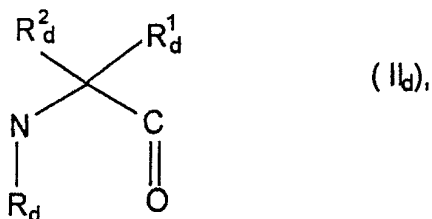
При едно предпочитано изпълнение R^2_b е циклопропилова група, нормален или разклонен бутил, за предпочитане трет-бутилова група, метоксиметилова група, 1-метоксиетилова група или 1-метилвинилова група.

Освен това R^1_b и R^2_b заедно могат да бъдат изопропилиденова група.

Идентичност на D

D е N-алкилвалил, N-алкил-2-етилглицил, N-алкил-2-трет-бутилглицил, N-алкилнорлевцил, N-алкилизолевцил, N-алкилалло-изолевцил или N-алкилнорвалилов остатък, където N-алкиловата група е метилова или етилова група.

В друго изпълнение D е алфа-аминокиселинен остатък с формула II_d,



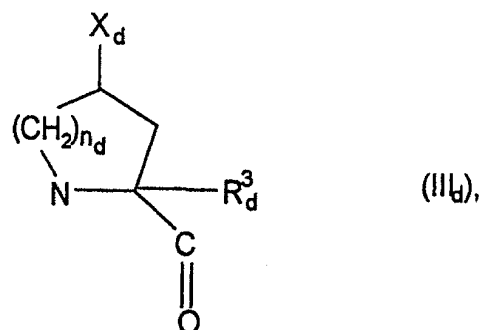
в която

R_d има значенията, посочени за R_d при формула II_a,

R^1_d е водороден атом и R^2_d е метил, етил или пропил.

В предпочитани изпълнения, R^2_d е циклопропилова група, нормален или разклонен бутил, за предпочитане трет-бутилова група, метоксиметилова група, 1-метоксиетилова група или 1-метилвинилова група. В допълнение R^1_d и R^2_d заедно образуват изопропилиденова група.

Алтернативно, D може да бъде пролинов остатък с формула III_d,



в която

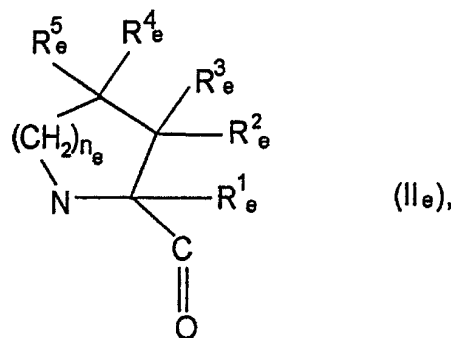
n_d е 1 или 2;

R^3_d е водород, алкил или заместена с флуор C_1 - C_3 -алкилова група.

X_d е водороден атом и в случай когато n_d е равно на 1, X_d може да означава също хидрокси, метокси или етоксигрупа или флуорен атом.

Идентичност на E

E е пролил, тиазолидинил-4-карбонил, хомопрлил, или хидроксипропилов остатък или цикличен алфа-аминокарбокси-киселинен остатък с формула II_e,



в която

n_e е 0, 1 или 2;

R^1_e е водороден атом, или незаместена или

заместена с флуор C_1 - C_3 -алкилова група,

R^2_e и R^3_e са всеки независимо водороден атом или метил, етил или пропил, за предпочитане метилова група.

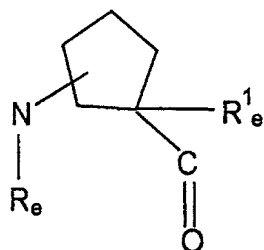
R^4_e е водороден атом, хидрокси, метокси или етоксигрупа или флуорен атом.

R^5_e е водороден атом или флуорен атом.

В случай когато n_e е 1, R^3_e и R^4_e заедно могат да образуват двойна връзка или R^4_e и R^5_e заедно могат да образуват двойно свързан кислороден радикал.

В случай когато n_e има стойност 1 или 2, R^1_e и R^2_e заедно могат да образуват двойна връзка.

В друго изпълнение E е остатък на 2- или 3-аминоцикло-пентанкарбоксилна киселина с формула III_e.



(III_e), 20

в която

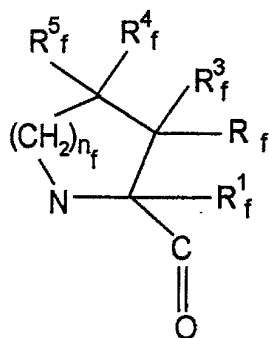
R_e е метил или етил и

R^1_e е водород или незаместена или заместена с флуор C_1 - C_3 -алкилова група.

Идентичност на F

F е пропил, тиазолидинил-4-карбонил, хомопротил или хидроксипротил остатък.

F може да бъде също цикличен алфа-аминокиселинен остатък с формула II_p.



(II_f), 40

в която

n_f е 0, 1 или 2,

R^1_f е водород или незаместена или заместена с флуор C_1 - C_3 -алкилова група.

R^2_f и R^3_f са всеки независимо водороден

атом или метилова група.

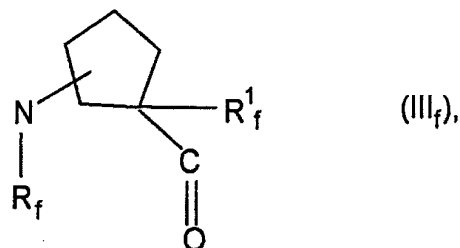
R^4_f е водороден атом, хидрокси, метокси или етоксигрупа или флуорен атом.

R^5_f е водороден атом или флуорен атом.

В случай когато n_f има стойност 1, R^3_f и R^4_f заедно могат да образуват двойна връзка или R^4_f и R^5_f заедно могат да образуват двойно свързан кислороден радикал.

В случай когато n_f има стойност 1 или 2 и R^1_f и R^2_f заедно могат да образуват двойна връзка.

В друго изпълнение F е остатък на 2- или 3-аминоцикло-пентанкарбоксилна киселина с формула III_f.



(III_f), 25

в която

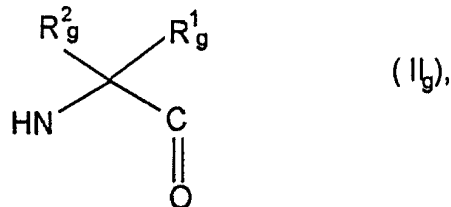
R_f е метил, етил или пропил и

R^1_f е водород или незаместена или заместена с флуор C_1 - C_3 -алкилова група.

В друго изпълнение F е N-алкилглицилов или N-алкилаланилов остатък и алкиловата група е за предпочитане метилова група или етилова група.

Идентичност на G

G е алфа-аминокиселинен остатък с формула II_g.



(II_g), 35

в която

R^1_g е водороден атом или метил, етил или n-пропил.

R^2_g е водороден атом или етилова, изопропилова, трет-бутилова, изобутилова, 2-метилпропилова, циклохексилметилова, бензилова, тиазолил-2-метилова, пиридил-2-метилова, норм-бутилова, 2,2-диметилпропилова, нафтилметилова или норм-пропилова група или заместена или незаместена фенилова група.

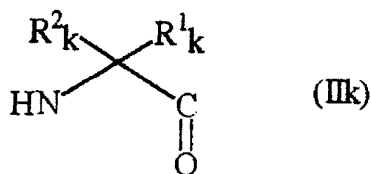
Подходящите заместители на фенила включват

един или повече халогени, за предпочитане флуорен, хлорен или бромени атоми, C_1 - C_4 алкилови групи, метокси, етокси, нитро или трифлуорометилова групи или диоксометиленова група.

Алтернативно, R^1_a и R^2_g могат заедно с алфа-въглеродния атом, да образуват циклопентанов или циклохексанов пръстен или бензо-кондензиран циклопентанов пръстен, като например инданилова група.

Идентичност на K

K е алфа-аминокиселинен остатък с формула (IIIk),



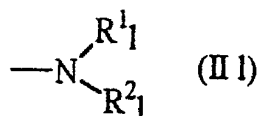
в която

R^1_k има идентичността дадена за R^1_g във формула (IIg),

R^2_k има идентичността дадена за R^2_g във формула (IIg).

Идентичност на L

В едно изпълнение, L е amino- или заместена аминогрупа с формула (IIl),

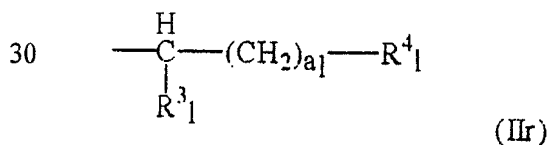


в която R^1_l е едновалентен радикал, като водороден атом, нормална или разклонена, наситена или ненаситена C_1 - C_{18} алкоксигрупа, заместена или незаместена арилоксигрупа, заместена или незаместена арил- C_1 - C_6 алкоксигрупа или заместена или незаместена арилокси- C_1 - C_6 алкокси или хетероарил- C_1 - C_6 алкокси група. Ариловата група е за предпочитане фенилова или нафтилова група. Хетероариловата група е 5- или 6-атомна, за предпочитане съдържаща азот, кислород или сяра пръстенна система като например хетероарилова група като имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, оксазол, пиразол, тиафен, фуран, пирол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, пиразин, индол, бензофуран, бензотиафен, индол, изоиндол, индазол, хинолин, пиридазин, пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол или пиридин. Подходящи арилови заместители са един или по-

вече халогени, за предпочитане флуорен, бромени или хлорени атоми, C_1 - C_4 алкилови групи, метокси, етокси или трифлуорометилова групи, диоксометиленова група или нитрогрупи.

R^2_l е едновалентен радикал, като водороден атом, нормална или разклонена, наситена или ненаситена C_1 - C_{18} алкилова група, C_3 - C_{10} циклоалкилова група, заместена или незаместена арилова група или заместена или незаместена хетероарилова група. Ариловата група е за предпочитане фенилова или нафтилова група. Хетероариловата група е 5- или 6-атомна, за предпочитане съдържаща азот, кислород или сяра пръстенна система като например хетероарилова група като имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, оксазол, пиразол, тиафен, фуран, пирол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, пиразин, индол, бензофуран, бензотиафен, индол, изоиндол, индазол, хинолин, пиридазин, пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол или пиридин. Подходящи арилови заместители са един или повече халогени, за предпочитане флуорен, бромени или хлорени атоми, C_1 - C_4 алкилови групи, метокси, етокси или трифлуорометилова групи, диоксиметиленова група или нитрогрупи.

R^2_l може алтернативно да има формула (IIgr)



където

a_l е цяло число като 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

R^3_l е едновалентен радикал, за предпочитане нисша алкилова група, като метилова, етилова, пропилова или изопропилова група;

R^4_l е едновалентен радикал, който може да бъде наситена или частично ненаситена карбоциклена система съдържаща от около 3 до около 10 въглеродни атоми, заместена или незаместена арилова или хетероарилова група, като арильт и хетероарилът и предпочитаните заместители имат значението дадено за R^2_l във формула (IIl).

R^2_l може също да бъде заместител с формула (IIIr)



в която

W_1 е кислороден или серен атом или N- R^6_1 група;

R^5_1 е едновалентен радикал, като водороден атом, C_1 - C_4 алкил или C_3 - C_7 циклоалкилова група или заместена или незаместена арилова или арилметилова група, като арилът и неговите предпочитани заместители имат значенията дадени за R^2_1 от формула (II₁);

R^6_1 е едновалентен радикал, за предпочитане водороден атом, C_1 - C_4 алкилова група или C_3 - C_7 циклоалкилова група, C_1 - C_{18} алканоилова група, бензоилова група или заместена или незаместена арилова или арилметилова група, като арилът и неговите предпочитани заместители имат значенията дадени за R^2_1 във формула (II₁).

R^2_1 може алтернативно да бъде заместител с формула (IVr)

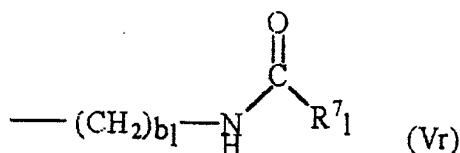


в която

b_1 е цяло число, за предпочитане 2, 3 или 4;

Z_1 може да бъде едновалентен радикал като формилова, аминокарбонилна или хидразинокарбонилна група, или пръстенна или непръстенна ацетална или тиацетална група.

R^2_1 може да бъде също заместител с формула (Vr),

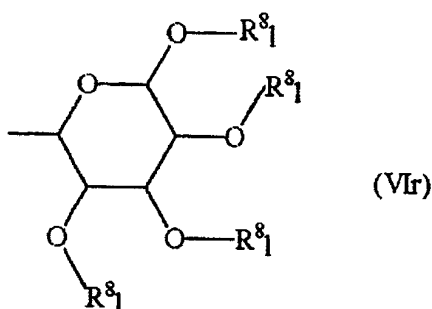


в която

b_1 има гореспоменатото значение;

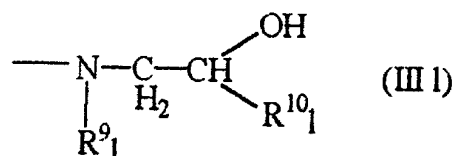
R^7_1 може да бъде едновалентен радикал, като полигликолова група с формула $-O-(CH_2-CH_2-O)_{d_1}-CH_3$, където d_1 е цяло число за предпочитане в обхвата от около 2 до около 4 или от около 40 до около 90.

Освен това R^2_1 може да бъде въглехидрат с формула (VIr)



в която R^8_1 е едновалентен радикал, като водороден атом, C_1 - C_4 алканоилова или алкилова група, бензоилова група или бензилова група.

L може също да бъде бета-хидроксиаминогрупа с формула (III₁)

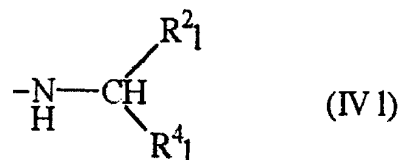


в която

R^9_1 е едновалентен радикал като водороден атом, C_1 - C_6 алкилова група или заместена или незаместена арилова група, като арилът и неговите предпочитани заместители имат значенията дадени за R^2_1 ;

R^{10}_1 е едновалентен радикал, за предпочитане водороден атом, алкилова, например метилова или фенилова група.

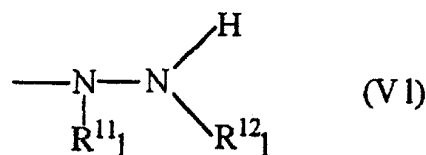
Когато r и/или s е 1, L може да бъде също аминоксигрупа с формула (IV₁),



в която

R^2_1 и R^4_1 всеки е едновалентен радикал; R^2_1 и R^4_1 могат също да бъдат свързани с въглерод-въглеродна връзка.

Друг подклас съединения от настоящото изобретение включва пептиди с формула (I), в която L е хидразидогрупа с формула (V₁)



в която

R^{11}_1 е едновалентен радикал, за предпочитане водороден атом;

R^{12}_1 може да бъде едновалентен радикал като водороден атом, нормална или разклонена C_1 - C_8 алкилова група, C_3 - C_8 циклоалкилова група, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_4 алкилова група или заместена или незаместена арилова,

хетероарилова, арил- C_1-C_4 -алкилова или хетероари- C_1-C_4 алкилова група, където арил, хетероари-л и техните предпочитани заместители могат да бъдат избрани измежду възможностите изброени за R^2_1 .

Когато g и/или s е 1, R^{11}_1 може също да бъде избран между възможностите изброени по-горе за R^{12}_1 и двата радикала заедно могат допълнително да образуват пропиленов или бутиленов мост.

Друг подклас от съединенията съгласно настоящото изобретение включват пептиди с формула (I), в която L е едновалентен радикал с формула $-O-R^{13}_1$ или формула $-S-R^{13}_1$, където R^{13}_1 е едновалентен радикал като C_3-C_{10} циклоалкилова група, нормална или разклонена C_2-C_{16} алкенилметилова група или C_1-C_{16} алкилова група, която може да бъде заместена с 1 до 5 халогенни атоми, за предпочитане флуорни атоми.

R^{13}_1 може също да бъде радикал $-(CH_2)_e-R^{14}_1$, където e е цяло число, за предпочитане 1, 2 или 3. R^{14}_1 е едновалентен радикал, за предпочитане наситен или частично ненаситен C_3-C_{10} карбоцикъл.

R^{13}_1 може освен това да бъде едновалентния радикал $-[CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2]_f-H$, където f е цяло число, за предпочитане 1, 2, 3 или 4.

R^{13}_1 може да бъде също радикал $-[CH_2-CH_2-O]_g-CH_3$, където g е цяло число, за предпочитане в обхвата от 1 до около 5.

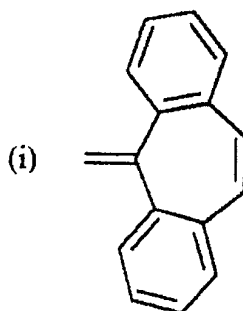
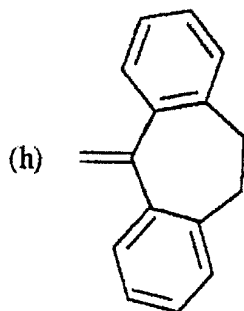
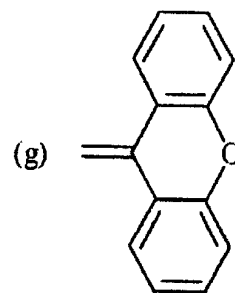
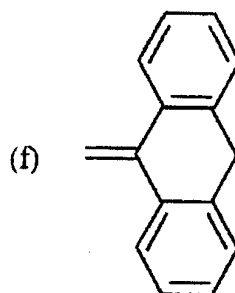
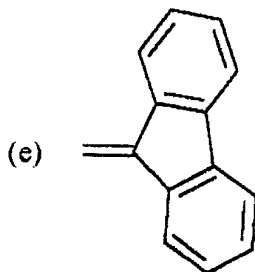
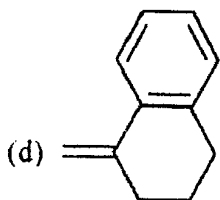
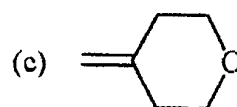
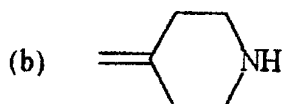
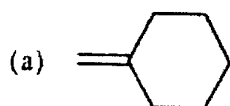
R^{13}_1 може също да бъде радикал $-(CH_2)_i$ -арил или $-(CH_2)_h$ -хетероари-л, като ари-лът и хетероари-лът могат също да бъдат заместени и заедно с техните предпочитани заместители могат да бъдат избрани от групата изброена за R^2_1 , h е цяло число, за предпочитане 0, 1, 2 или 3.

R^{12}_1 освен това може да бъде радикал -

$(CH_2)_b-W_1-R^5_1$, b , W_1 и R^5_1 могат всеки да бъде избран измежду възможностите описани за формула (IV₁).

Друг подклас от съединенията от настоящото изобретение включва пептиди с формула (I) в която L е аминоксигрупа с формула $-O-N(R^{15}_1)(R^{16}_1)$, в която R^{15}_1 и R^{16}_1 са всеки едновалентен радикал, който може независимо да бъде водороден атом, нормална или разклонена C_1-C_8 алкилова група, която може да бъде заместена с халоген, за предпочитане флуорни атоми, C_3-C_8 циклоалкилова група, C_3-C_8 -циклоалкил- C_1-C_4 алкилова група, заместена или незаместена арилова или хетероарилова група или заместена или незаместена арил- C_1-C_4 алкилова група. Ариловата и хетероариловата групи и техните предпочитани заместители могат да бъдат избрани от възможностите изброени за R^2_1 . R^{16}_1 може да бъде избран измежду възможностите изброени за R^{15}_1 . В допълнение, R^{15}_1 и R^{16}_1 могат заедно да образуват 5-, 6- или 7-атомен хетероцикъл. Съединенията съгласно настоящото изобретение освен това обхващат солите на съединенията описани по-горе с физиологично поносими киселини.

Друг подклас на съединенията от настоящото изобретение включва пептиди с формула (I), в която L е оксиматогрупа с формула $-O-N=C(R^{15}_1)(R^{16}_1)$, R^{15}_1 и R^{16}_1 могат да бъдат избрани измежду възможностите споменати по-горе и в допълнение, могат заедно да образуват пръстенна система съдържаща за предпочитане от около 3 до около 7 атома в пръстена. Тази пръстенна система може допълнително да бъде кондензирана с един или повече ароматни пръстени. Особено предпочитани пръстенни системи са показани по-долу



В едно изпълнение, изобретението осигурява съединения с формула (I), в която А е производно на аминокиселина избрано измежду

N-алкил-D-пролил, N-алкил-L-пролил,
N-алкил-D-пиперидин-2-карбонил,
N-алкил-L-пиперидин-2-карбонил,
N,N-диалкил-D-2-етил-2-фенилглицил и
N,N-диалкил-L-2-етил-2-фенилглицил,

където алкил е метил, етил или изопропил; и В е валил, изолеуцил или 2-трет-бутил-L-глицилов остатък.

Предпочитани съединения съгласно изобретението включват съединения с формула (I), в която г и s всеки е нула.

А е производно на аминокиселина, избрано от:

D-N-метил-пиперидин-2-карбонил,
L-N-метил-пиперидин-2-карбонил,
N,N-диметиламино-изобутирил,
N-метил-L-пролил,
N-метил-L-тиазолидин-4-карбонил,
N,N-диметилглицил,
L-пролил,
L-пиперидин-2-карбонил,
N-пропил-D-пиперидин-2-карбонил,
D-пиперидин-2-карбонил,
N-етил-D-пиперидин-2-карбонил,
N-метил-[2,2,5,5-тетраметил]-L-тиазолидин-2-карбонил,

25

30

35

40

45

50

10

N-изопропил-D-пиперидин-2-карбонил,
N,N-диметил-2-циклопропилглицил,
N,N-диметил-L-2-етил-2-фенилглицил,
N,N-диметил-D-2-етил-2-фенилглицил,
D-пролил,
N-метил-D-пролил,
N,N-диметил-2-(2-флуорофенил)глицил,
1-аза-[3,3,0]бицикло-5-карбонил,
N,N-диметил-2-[4-флуоро]фенилглицил,
N-метил-[2,2,5,5-тетраметил]-тиазолидин-2-карбонил,
2-(R,S)-етил-2-фенилглицил,
D,L-1-аминоиндан-1-карбонил,
N,N-диметил-2-(R,S)-метил-2-фенилглицил,
2-[N,N-диметиламино]индан-2-карбонил,
5-[N,N-диметиламино]-5,6,7,8-тетрахидронафтален-5-карбонил,
N-изопропил-2-(R,S)-етил-2-фенилглицил,
1-[N,N-диметиламино]индан-2-карбонил,
N,N-диметил-2-пропил-2-фенилглицил,
N,N-диметил-2-[4-метокси]фенилглицил,
N-метил-3-хидрокси-D,L-валил,
N,N-диметил-D,L-2-изопропил-2-фенилглицил,
N-метилпиперидин-2-карбонил,
N-метил-L-пролил,
N-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-1-

- карбонил,
 N-метилазетидин-2-карбонил,
 N-изопропилазетидин-2-карбонил,
 N,N-диметил-[О-метил]серил,
 N,N-диметил-[О-метил]треонил,
 N-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-3-карбонил,
 1-[N,N-диметиламино]циклохексил-1-карбонил,
 1-[N,N-диметиламино]циклопентил-1-карбонил и
 1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-3-карбонил.
 В е валил, изолевцил или 2-трет-бутилглицил.
 D е N-метилвалил, N-метил-2-трет-бутилглицил или N-метилизолевцил.
 Е и F са всеки независимо пролил, тиапролил, хомопролил, хидроксипролил, 3,4-дидехидропролил, 4-флуоропролил и 3-метилпролил.
 L е алкоксигрупа или аминогрупа с формула R^1-N-R^2 , в която R^1 и R^2 са независимо избрани от групата състояща се от водород, алкокси, хидроксид, алил и алкиларил.
 В особено предпочитано изпълнение на съединенията от изобретението, r и s са всяко 0.
 А е производно на аминокиселина избрано от:
 D-N-метилпиперидин-2-карбонил,
 N-етил-D-пиперидин-2-карбонил,
 N-изопропил-D-пиперидин-2-карбонил,
 N,N-диметил-2-циклопропил-глицил,
 N-метил-D-пролил,
 1-аза-[3,3,0]бициклооктил-5-карбонил,
 N-метил-[2,2,5,5-тетраметил-тиазолидин-2-карбонил,
 2-(R,S)-етил-2-фенилглицил,
 D,L-1-аминоиндан-1-карбонил,
 N,N-диметил-2-(R,S)-метил-2-фенилглицил,
 5-[N,N-диметиламино]-5,6,7,8-тетрахидронафтаден-5-карбонил,
 1-[N,N-диметиламино]индан-2-карбонил,
 N,N-диметил-2-пропил-2-фенилглицил,
 N,N-диметил-L-2-етил-2-фенилглицил,
 N,N-диметил-D-2-етил-2-фенилглицил,
 N-метил-3-хидрокси-D,L-валил,
 N,N-диметил-D,L-2-изопропил-2-фенилглицил,
 N-метилпиперидин-2-карбонил,
 N-метил-D,L-пролил,
 N-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-1-карбонил,
 5 N-метилазетидин-2-карбонил,
 N-изопропилазетидин-2-карбонил,
 N,N-диметил-[О-метил]серил,
 1-[N,N-диметиламино]циклохексил-1-карбонил и
 1-[N,N-диметиламино]циклопентил-1-карбонил.
 В е валил,
 D е N-метилвалил; и
 Е и F са всеки пролил.
 L е C_1-C_6 алкоксигрупа или аминогрупа с формула R^1-N-R^2 , в която R^1 и R^2 са всеки независимо избрани от групата водород, C_1-C_6 алкокси, хидроксид, нормален, пръстенен или разклонен C_1-C_{12} алкил и фенилалкил.
 Съединенията от настоящото изобретение могат да се получат по известни методи на пептидна синтеза. Така, пептидите могат да сглобят последователно от отделни аминокиселини или чрез свързване на подходящи малки пептидни фрагменти. В последователното сглобяване, пептидната верига се удължава постепенно, като се започне от C-края, с една аминокиселина за етап. Във фрагментното свързване фрагментите с различни дължини могат да се свържат заедно и фрагментите на свой ред могат да бъдат получени чрез последователно сглобяване от аминокиселини или чрез свързване на фрагменти от още по-къси пептиди.
 И в последователното сглобяване и в свързването на фрагменти е необходимо да се свържат единиците чрез образуване на амидна връзка, което може да се осъществи чрез разнообразни ензимни и химични методи. Химични методи за образуване на амидна връзка са описани в подробности в стандартна литература за химията на пептидите, включително Mueller, Methoden der organischen Chemie vol. XV/2, 1-364, Thieme Verlag, Stuttgart (1974); Stewart and Young, Solid Phase Peptid Synthesis, 31-34 и 71-82. Pierce Chemical Company, Rockford, IL (1984); Bodanszky et al., Peptide Synthesis, 85-128, John Wiley & Sons, New York (1976). Предпочитаните методи включват азидния метод, симетричен и смесен анхидриден метод, използването на получени in situ или предварително получени ак-

тивни естери, използване на уретан защитени N-карбоксианхидриди на аминокиселини и образуването на амидна връзка като се използват свързващи реактиви като активатори на карбоксилни киселини, специално дициклохексил-карбодимид (DCC), диизопропилкарбодимид (DIC), 1-етоксикарбонил-2-етокси-1,2-дихидрохиолин (EEDQ), пивалоилхлорид, 1-етил-3-(3-диметиламинопропил)карбодимид хидрохлорид (EDCI), норм-пропанфосфонов анхидрид (PPA), N,N-бис(2-оксо-оксазолидинил)амидофосфорилхлорид (BOP-Cl), бром-трис(пиролидино)фосфониев хексафлуорофосфат (PyBrop), дифенилфосфорилазид (DPPA), реактив на Castro (BOP, PyBop), O-бензотриазолил-N,N,N',N'-тетраметилурониеви соли (HBTU), O-азабензотриазолил-N,N,N',N'-тетраметилурониеви соли (HATU), диетилфосфорилцианид (DEPCN), 2,5-дифенил-2,3-дихидро-3-оксо-4-хидрокситиофен диоксид (реактив на Steglich; HOTDO) и 1,1'-карбонилдиимидазол (CDI). Свързващите реактиви могат да се използват самостоятелно или в комбинация с добавки като N,N-диметил-4-аминопиридин (DMAP), N-хидрокси-бензотриазол (HOBT), N-хидроксиазабензотриазол (HOAt), N-хидроксибензо-триазин (HOObt), N-хидроксисукцинимид (HOSu) или 2-хидроксипиридин.

Въпреки че използването на защитни групи най-общо не е необходимо в ензимната пептидна синтеза, обратима защита на реактивни групи не участващи в образуването на амидната връзка е необходимо за двата реактива в химическата синтеза. Три обичайни техники със защитни групи се предпочитат за химична пептидна синтеза: бензилоксикарбонил (Z), трет-бутоксикарбонил (Boc) и 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc). Идентифицира се във всеки случай защитната група върху алфа-аминогрупата от удължаващата веригата единица. Подробен обзор върху аминокиселинните защитни групи е даден от Muller, Methoden der organischen Chemie, vol. XV/1, стр. 20-906, Thieme Verlag, Stuttgart (1974). Единиците използвани за сглобяване на пептидната верига могат да взаимодействат в разтвор, в суспензия или по метод подобен на този описан от Merrifield. J. Am. Chem. Soc. 85: (1963) 2149.

Разтворителите подходящи за синтезата на пептиди включват всеки разтворител, който е инертен при реакционните условия, по-специал-

но вода, N,N-диметилформамид (DMF), диметилсулфоксид (DMSO), ацетонитрил, дихлорметан (DCM), 1,4-диоксан, тетраhydroфуран (THF), M-метил-2-пиридон (NMP) и смеси от тези разтворители.

Синтеза на пептиди върху полимерна подложка може да се осъществи в подходящ инертен органичен разтворител, в който изходните вещества за аминокиселинните производни са разтворими. Все пак, предпочитаните разтворители в допълнение притежават набъбващи смолите свойства, като DMF, DCM, NMP, ацетонитрил и DMSO и смеси от тези разтворители. След синтезата пептидът се отделя от полимерната подложка. Условията, при които се осъществява това отцепване за различни типове смоли са описани в литературата. Реакциите на отцепване, които се използват най-често, се катализират с киселина или паладий, като първата се провежда в например течен безводен флуороводород, безводна трифлуорометансулфонова киселина, разредена или концентрирана трифлуорооцетна киселина и оцетна киселина/дихлорметан/трифлуороетанолови смеси. Последната може да се осъществи в THF или смеси THF-DCM в присъствието на слаба основа като морфолин. Някои защитни групи също се отцепват при тези условия.

Частично отстраняване на защитата на пептида също може да бъде необходимо преди някои реакции за получаване на производни. Например, пептиди диалкилирани в N-края могат да се получат чрез свързване на подходяща N,N-диалкиламино-киселина с пептида в разтвор или върху полимерна подложка, чрез редуктивно алкилиране на свързания със смолата пептид в DMF/1% оцетна киселина с NaCNBH_3 и подходящ алдехид или чрез хидрогениране на пептида в разтвор в присъствието на подходящ алдехид или кетон и Pd/въглен.

Различните неприродно срещащи се аминокиселини, както и различните неаминокиселинни остатъци описани тук могат да се получат от търговски източници или да бъдат синтезирани от търговски достъпни изходни вещества, като се използват известни на специалистите методи. Например, изграждащи аминокиселини блокове с R^1 и R^2 групи могат да се получат съгласно метода описан от Wuensch and Weyl, Methoden der Organische Chemie vol. XV,

Springer Verlag: Stuttgart, стр. 306 (1974) и литературата цитирана там.

Използване на претендираните съединения

В друго изпълнение, настоящото изобретение се отнася до използване на съединенията за приготвяне на медикамент за частично или пълно инхибиране на образуването на или лечение по друг начин (напр. обръщане или инхибиране по-нататъшното развитие) на твърди тумори (напр. тумори на белия дроб, гърдата, дебелото черво, простатата, пикочния мехур, ректума, или ендометриални тумори) или хематологични злокачествени образувания (напр. прилагане на бозайника на терапевтично ефективно количество от съединение или комбинация от съединения с формула (I). Съединенията могат да бъдат прилагани самостоятелно или във фармацевтичен състав съдържащ съединението(та) и приемлив носител или разредител. Прилагането може да бъде по който и да е от начините, които са обичайни за фармацевтични, за предпочитане онкологични средства, включително орални и парентерални начини, като подкожно, венозно, мускулно и перитонеално, назално или ректално. Съединенията могат да се прилагат самостоятелно или във формата на фармацевтични състави, съдържащи съединение или съединения с формула (I), заедно със фармацевтично приемлив носител подходящ за желанния път на приложение. Такива фармацевтични състави могат да бъдат комбинирани продукти, т.е. те могат също да съдържат и други терапевтично активни съставки.

Дозата, която трябва да бъде приложена на бозайника, напр. човек, съдържа терапевтично ефективно количество от съединение описано тук в описанието. Както е използвано тук, "терапевтично ефективно количество" е количество достатъчно да инхибира (частично или напълно) образуването на тумор или на хематологично злокачествено образувание или да обърне обратно развитието на твърд тумор или други злокачествени образувания или да предотврати или намали тяхното по-нататъшно прогресиране. За специфични условия или за лечение, дозата се определя емпирично, като се използват известни методи и зависи от фактори като биологичната активност на специфичното съединение, което се използва; начина на приложение; възрастта, здравословното състояние и телесно-

то тегло на пациента; естеството и обхвата на симптомите; прилагането на други терапии; и желания ефект. Типичната дневна доза е от около 0.05 до около 50 mg/kg телесно тегло при орално приложение и от около 0,01 до около 20 mg/kg телесно тегло при парентерално приложение.

Съединенията от настоящото изобретение могат да се прилагат в обичайните твърди или течни фармацевтични форми на приложение, например, непокрити или филм-таблети, капсули, прахове, гранули, супозитории или разтвори. Те се произвеждат по обичайни начини. Активните вещества за тази цел могат да се преработват с обичайни фармацевтични помощни средства като свързващи средства за таблетки, пълнители, консерванти, разпадащи таблетката средства, регулиращи течливостта средства, пластификатори, умокрящи средства, диспергиращи средства, емулгатори, разтворители, състави за забавено освобождаване, антиокислителни и/или газове пропеланти (виж H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Формите на приложение получени по такъв начин обикновено съдържат от около 1 до около 90 тегловни % от активната съставка.

Примери за изпълнение на изобретението

Настоящото изобретение се илюстриран чрез следващите примери, които не са ограничаващи.

Примери

Протеиногенните аминокиселини се съкращават в примерите като се използват известните трибуквени кодове. Други използвани съкращения са: TFA = трифлуороцетна киселина; Ac = оцетна киселина; DCM=дихлорометан; DMSO = диметилсулфоксид. Bu = бутил, Et = етил, Me = метил, Bzl = бензил. В изброените съединения, всички протеиногенни аминокиселини са L-аминокиселини освен ако е посочено друго. Други използвани съкращения: Me₂Val = N,N-диметилвалин, MeVal=N-метилвалин, Bn =бензил. Me₂Aib=[2-N,N-диметиламино]-изомаслена киселина.

Най-обща процедура

Пептидите съгласно изобретението са синтезирани или по класическата синтеза в разтвор като се използва стандартна Z-и Вос-методология както е описано по-горе, или чрез стандартни методи на синтеза в твърда фаза като се из-

ползват техниките на Boc и Fmoc защитна група.

В случая на синтеза в твърда фаза, N,N-диалкилпента- или хексапептидните киселини се освобождават от твърдата подложка и се свързват по-нататък със съответните C-крайни амини в разтвор. BOP-Cl и PyBop се използват като реактиви за свързване на аминокиселини след N-метиламинокиселините. Реакционните време- на са съответно увеличени. За редукивно алки- лиране на N-края, се отстранява защитата на пеп- тид-смола в N-края и след това взаимодействие с трикратен молен излишък на алдехид или кетон в DMF/1% оцетна киселина с прибавяне на 3 ек- вивалента NaCNBH₃. След като реакцията завър- ши (отрицателен тест на Кайзер) смолата се про- мива няколко пъти с вода, изопропанол, DMF и дихлорометан.

При синтезата в разтвор, най-изгодно е из- ползването или на Boc-защитена аминокиселина NCAs (N-трет-бутилоксикарбонил-аминокиселина- X-карбокси анхидриди), Z-защитена аминокисе- лина NCAs (N-бензилоксикарбонил-аминокисе- лина-N-карбоксианхидриди) или използването на пивалоил хлорид като кондензиращо средство респективно, за свързване на аминокиселина след N-метиламинокиселините. Редукивно ал- киление на N-края може напр. да се постигне чрез реакция на пептиди с премахната в N-края, защита или аминокиселини със съответните ал- дехиди или кетони като се използва NaCNBH₃ или водород-Pd/C.

Валил-N-метилвалил-пролил-пролилбен- зиламид хидрохлорид например се получава съг- ласно методите описани в немска патентна заяв- ка DE 19527575 A1.

Пречистване и охарактеризиране на пеп- тидите

Пречистването на пептидите се извършва посредством гелна хроматография (Sephadex G-10, G-15/10% HOAc, Sephadex LH₂O/MeOH), хро- матография при средно налягане (стационарна фаза: HD-SIL C-18, 20-45 микрона, 100 Å; под- вижна фаза: градиент с A= 0,1 % TFA/MeOH, B=0,1 % TFA/вода), препаративна HPLC (стаци- онарна фаза: Waters Delta-Pak C-18, 15 микрона, 100 Å; подвижна фаза: градиент с A=0,1 % TFA/ MeOH, B=0,1 % TFA/вода) или чрез кристали- зация.

Чистотата на получения продукт се опре- деля чрез аналитична HPLC (стационарна фаза: 100 2.1 mm VYDAC C-18, 5 микрона, 300 Å; под-

вижна фаза: градиент ацетонитрил-вода, буфе- рирана с 0,1 % TFA, 40°C; или 3,9 mm VYDAC C-18, 30°C). Охарактеризирането става чрез масспектроскопия при бомбардиране с бързи атоми и NMR-спектроскопия.

Пример 1.

Синтеза на [N-метил-L-пиперидин-2-кар- бонил]-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn (Съединение 1) и

[N-метил-D-пиперидин-2-карбонил]-Val- MeVal-Pro-Pro-NHBn (Съединение 2)

Получаване на N-метил-пиперидин-2-кар- боксилна киселина

Етилов естер на N-метил-пиперидин-2- карбоксилна киселина (5,1 g) се разтваря в смес от 100 ml метанол и 10 ml вода. Прибавя се NaOH (8 g) и реакционната смес се разбърква една нощ при стайна температура. След това разтворът се неутрализира със солна киселина, изпарява се до сухо и се изпарява четири пъти с толуен. Полученият прахообразен остатък се из- ползва директно в следващия етап.

Получаване на [N-метил-пиперидин-2-кар- бонил]-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn

Остатъкът получен както е описано по- горе (5,05 g) и H-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn x HCl (4,88 g) се разтварят в 50 ml сух DMF. След охлаждане на разтвора в ледена баня, се приба- вят 1,52 g DEPCN и 2,66 ml триетиламин. Реакционната смес се разбърква 2 h при 0°C и след това една нощ при стайна температура. DMF се отстранява чрез изпаряване под нама- лено налягане. Остатъкът се разрежда с дихло- рометан и органичната фаза се промива с воден разтвор на солна киселина (pH 2) и вода, суши се над натриев сулфат и се изпарява до сухо. Диастереомерната смес след това се разделя чрез флаш хроматография с градиент като се използва хептан/етилацетат и дихлорометан/ метанол. При условия на HPLC описани в пред- ходния раздел (C-18 обърнати фази) изомер 1 има време на задържане 14,9 min, а изомер 2 има време на задържане 15,8 min. Двата изоме- ра са охарактеризирани с масспектрометрия с бомбардиране с бързи атоми ([M+H]⁺ = 639).

Пример 2.

Получаване на Me₂Aib-Val-MeVal-Pro-Pro- NHBn (Съединение 3)

Получаване на 2-[N,N-диметиламино]изо- маслена киселина

2-аминоизомаслена киселина (10,3 g) се

разтваря в 200 ml метанол. След прибавяне на 25 ml воден формалдехид и 1 g 10% Pd/C, реакционната смес се хидрогенира една нощ при стайна температура. Катализаторът се филтрира и филтратът се изпарява до сухо. Остатъкът кристализира из изопропанол като се получава 4,8 g от желанния продукт.

Получаване на Me₂Aib-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn x HCl

2-[N,N-диметиламино]изомаслена киселина (1,3 g, 10 mmol) и 5,5 g (10 mmol) H-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn x HCl се разтварят в сух DMF. След охлаждане до 0°C, към реакционната смес се прибавят 1,6 g DEPCN (10 mmol) и 2,9 ml триетиламин. Получената смес се разбърква при 0°C в продължение на 2 h и една нощ при стайна температура. След това се прибавя ледена вода (50 ml) и получената смес се екстрахира двукратно с диетилов етер. Етерните екстракти се промиват с 1N NaOH (1 x) и воден разтвор на NaCl (3 x), след това се суши над натриев сулфат и се изпарява до сухо под намалено налягане. Продуктът кристализира из 100 ml диетилов етер с HCl/етер и се прекристализира из ацетон като се получава 1,2 g от желанния продукт, който се характеризира чрез масспектрометрия с бомбардиране с бързи атоми ($[M+H]^+ = 627$).

Пример 3.

Получаване на [N,N-диметил-2-етил-2-фенилглицил]-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn x HCl (Съединение 4)

Получаване на [N,N-диметил-2-етил-2-фенилглицил]-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn x HCl

2,07 g (10 mmol) N,N-диметил-2-етил-2-фенилглицин и 5,5 g (10 mmol) H-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn x HCl се разтварят в 100 ml сух DMF. След охлаждане до 0°C, се прибавят 1,6 g DEPCN (10 mmol) и 2,9 ml триетиламин. Реакционната смес се разбърква при 0°C в продължение на 2 h и една нощ при стайна температура, след това се обработва както е описано по-горе. Суровият продукт кристализира из диетилов етер с HCl/етер като се получават 4 g от желанния продукт, който се охарактеризира чрез масспектрометрия с бомбардиране с бързи атоми ($[M+H]^+ = 703$).

Пример 4.

Получаване на [N-метил-O-Pro]-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn (Съединение 5)

Получаване на Z-D-Pro-Val-MeVal-Pro-Pro-

NHBn

В 80 ml сух DMF се разтварят 3,74 g Z-D-Pro-OH (15 mmol, Bachem) и 8,25 g H-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn x HCl (15 mmol). След охлаждане до 0°C, се прибавят 2,4 g DEPCN (2,25 ml, 15 mmol) и 4,2 ml триетиламин (30 mmol). Реакционната смес се разбърква при 0°C в продължение на няколко часа и една нощ при стайна температура, след това DMF се изпарява под намалено налягане. Остатъкът се разрежда с етилацетат и се промива изчерпателно с разредена водна HCl (pH 2), вода, разреден воден разтвор на NaOH (pH 9-10) и вода. Органичната фаза се суши над натриев сулфат и се изпарява до сухо като дава 9,2 g от желанния защитен пентапептид.

Получаване на D-Pro-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn x HCl В 70 ml метанол се разтварят 8,2 g (11 mmol) Z-D-Pro-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn. След прибавяне на 0,7 ml концентрирана солна киселина и 0,3 g 10% паладий/въглен към разтвора, получената смес се хидрогенира. Филтриране и изпаряване на разтворителя дава остатък, който се разтваря във вода, разтворът се коригира до pH 2 и се екстрахира двукратно с етилацетат. Водната фаза се коригира до pH 9-10 и се екстрахира двукратно с дихлорометан. Органичните екстракти се изпаряват и остатъкът се разтваря повторно в диетилов етер и кристализира чрез прибавяне на HCl/етер като хлороводородна сол и се получават 6,5 g от желанния продукт.

Получаване на [N-метил-D-Pro]-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn x HCl

В 30 ml метанол се разтварят 1,94 g (3 mmol) D-Pro-Val-MeVal-Pro-Pro-NHBn x HCl. След това към този разтвор се прибавят 0,3 g 10% Pd/въглен и 1,5 ml воден разтвор на формалдехид и реакционната смес се хидрогенира. След филтриране и изпаряване на разтворителите, полученият остатък се разтваря във вода, довежда се до pH 2 и се екстрахира двукратно с диетилов етер и няколко пъти допълнително с дихлорометан. Водната фаза се довежда до pH 9-10 и се екстрахира двукратно с дихлорометан. Органичните екстракти се сушат над натриев сулфат и се изпаряват до сухо. Остатъкът кристализира като хлороводородна сол като се получава 0,5 g от желанния продукт, който се охарактеризира чрез масспектрометрия с бомбардиране с бързи атоми ($[M+H]^+ = 625$).

Съединенията изброени в таблица 1 се по-

лучават съгласно методите описани в примери 1-4. Когато съединенията са съобщени като "изомер 1" или "изомер 2", изомер 1 е диастереомера с по-късо време на задържане при аналитич-

на HPLC система с обърнати фази. Резултатите от масспектрометрия с бомбардиране с бързи атоми за избрани съединения са дадени в таблица 2.

Таблица 1

Съединение №

6	Xah Val Xaa Pro Xab	
7	Xai Val Xaa Pro Xab	
8	Xae Pro Xab	
9	Xad Pro Xbr	
10	Xam Val Xaa Pro Xab	
11	Xaw Ile Xaa Pro Xbx	
12	Xao Val Xaa Pro Xab	
13	Xad Val Xaa Pro Xap	
14	Xaq Val Xaa Pro Xab	
15	Xar Val Xaa Pro Xab	
16	Xas Val Xaa Pro Xab	
17	Xat Val Xaa Pro Xab	изомер 1
18	Xat Val Xaa Pro Xab	изомер 2
19	Xaf Val Xaa Pro Xab	
20	Xav Val Xaa Pro Xab	
21	Xag Val Xaa Pro Xab	
22	Xax Val Xaa Pro Xab	изомер 1
23	Xax Val Xaa Pro Xab	изомер 2
24	Xay Val Xaa Pro Xab	
25	Xaz Val Xaa Pro Xab	изомер 1
26	Xaz Val Xaa Pro Xab	изомер 2
27	Xba Val Xaa Pro Xab	
28	Xbb Val Xaa Pro Xab	
29	Xbc Val Xaa Pro Xab	
30	Xbd Val Xaa Pro Xab	изомер 1
31	Xbd Val Xaa Pro Xab	изомер 2
32	Xbe Val Xaa Pro Xab	изомер 1
33	Xbe Val Xaa Pro Xab	изомер 2
34	Xbf Val Xaa Pro Xab	изомер 1
35	Xbg Val Xaa Pro Xab	
36	Xbh Val Xaa Pro Xab	изомер 1
37	Xbh Val Xaa Pro Xab	изомер 2
38	Xbi Val Xaa Pro Xab	изомер 1

39	Xbi Val Xaa Pro Xab	изомер 2
40	Xbk Val Xaa Pro Xab	изомер 1
41	Xbk Val Xaa Pro Xab	изомер 2
42	Xbl Val Xaa Pro Xab	
43	Xbf Val Xaa Pro Xab	изомер 2
44	Xbm Val Xaa Pro Xab	
45	Xaw Val Xaa Pro Xbn	
46	Xbo Val Xaa Pro Xbn	изомер 1
47	Xbo Val Xaa Pro Xbn	изомер 2
48	Xaw Val Xaa Pro Xbp	
49	Xbo Val Xaa Pro Xbp	изомер 1
50	Xbo Val Xaa Pro Xab	изомер 2
51	Xaw Val Xaa Pro Xbq	
52	Xaw Val Xaa Pro Xbr	
53	Xbs Val Xaa Pro Xbt	изомер 1
54	Xbl Val Xaa Pro Xab	изомер 1
55	Xbl Val Xaa Pro Xab	изомер 2
56	Xbu Val Xaa Pro Xab	изомер 1
57	Xbv Val Xaa Pro Xab	
58	Xbw Val Xaa Pro Xab	изомер 1
59	Xbw Val Xaa Pro Xab	изомер 2
60	Xbs Val Xaa Pro Xbt	изомер 2
61	Xbu Val Xaa Pro Xab	изомер 2
62	Xbo Val Xaa Pro Xbr	изомер 1
63	Xbo Val Xaa Pro Xbr	изомер 2
64	Xbo Val Xaa Pro Xbq	изомер 1
65	Xbo Val Xaa Pro Xbq	изомер 2
66	Xaw Val Xaa Pro Xbx	
67	Xby Val Xaa Pro Xab	

68	Xbz Val Xaa Pro Xab	
69	Xca Val Xaa Pro Xab	изомер 1
70	Xca Val Xaa Pro Xab	изомер 2
71	Xbo Val Xaa Pro Xbx	изомер 1
72	Xbo Val Xaa Pro Xbx	изомер 2
73	Xau Val Xaa Pro Xbp	
74	Xau Val Xaa Pro Xbx	
75	Xbi Val Xaa Pro Xbx	изомер 2
76	Xau Val Xaa Pro Xab	изомер 1
77	Xau Val Xaa Pro Xab	изомера 2
78	Xau Val Xaa Pro Xcb	
79	Xbi Val Xaa Pro Xcb	изомер 1
80	Xbi Val Xaa Pro Xcb	изомер 2
81	Xbi Val Xaa Pro Xcc	изомер 1
82	Xbi Val Xaa Pro Xcc	изомер 2
83	Xbi Val Xaa Pro Xcd	
84	Xbk Val Xaa Pro Xcc	изомер 1
85	Xbk Val Xaa Pro Xcc	изомер 2
86	Xax Val Xaa Pro Xbp	изомер 1
87	Xax Val Xaa Pro Xbp	изомер 2
88	Xbk Val Xaa Pro Xcb	изомер 1
89	Xbk Val Xaa Pro Xcb	изомер 2
90	Xau Val Xaa Pro Xcc	
91	Xau Val Xaa Pro Xcd	
92	Xba Val Xaa Pro Xcb	изомер 1
93	Xba Val Xaa Pro Xcb	изомер 2
94	Xbo Val Xaa Pro Xbp	изомер 1
95	Xbo Val Xaa Pro Xbp	изомер 2
96	Xau Val Xaa Pro Xbp	изомер 1

97	Xau Val Xaa Pro Xbp	изомер 2
98	Xbi Val Xaa Pro Xcd	изомер 2
99	Xbk Val Xaa Pro Xcd	
100	Xba Val Xaa Pro Xbp	изомер 1
101	Xba Val Xaa Pro Xbp	изомер 2
102	Xba Val Xaa Pro Xcc	изомер 1
103	Xba Val Xaa Pro Xcc	изомер 2
104	Xba Val Xaa Pro Xcd	
105	Xce Val Xaa Pro Xab	
106	Xcf Val Xaa Pro Xab	
107	Xcg Val Xaa Pro Xab	изомер 1
108	Xcg Val Xaa Pro Xab	изомер 2
109	Xaw Val Xaa Pro Xch	
110	Xaw Val Xaa Pro Xci	
111	Xaw Val Xaa Pro Xck	
112	Xaw Val Xaa Pro Xcl	
113	Xaw Val Xaa Pro Xcm	
114	Xaw Val Xaa Pro Xcn	
115	Xaw Val Xaa Pro Xco	
116	Xaw Val Xaa Pro Xcp	
117	Xaw Val Xaa Pro Xcq	
118	Xaw Val Xaa Pro Xcr	
119	Xad Val Xaa Pro Xch	
120	Xad Val Xaa Pro Xci	
121	Xad Val Xaa Pro Xck	
122	Xad Val Xaa Pro Xcl	
123	Xad Val Xaa Pro Xcm	
124	Xad Val Xaa Pro Xcn	
125	Xad Val Xaa Pro Xco	

126	Xad Val Xaa Pro Xcp
127	Xad Val Xaa Pro Xcq
128	Xad Val Xaa Pro Xcr
129	Xad Val Xaa Pro Xbx
130	Xau Val Xaa Pro Xch
131	Xau Val Xaa Pro Xci
132	Xau Val Xaa Pro Xck
133	Xau Val Xaa Pro Xcl
134	Xau Val Xaa Pro Xcm
135	Xau Val Xaa Pro Xcn
136	Xau Val Xaa Pro Xco
137	Xau Val Xaa Pro Xcp
138	Xau Val Xaa Pro Xcq
139	Xau Val Xaa Pro Xcr
140	Xau Val Xaa Pro Xbr
141	Xad Val Xaa Xal Xbx
142	Xau Val Xaa Xal Xbx
143	Xaw Val Xaa Xal Xbx
144	Xad Val Xaa Xal Xch
145	Xau Val Xaa Xal Xch
146	Xaw Val Xaa Xal Xch
147	Xad Val Xaa Xal Xcr
148	Xau Val Xaa Xal Xcr
149	Xaw Val Xaa Xal Xcr
150	Xad Val Xaa Xan Xbx
151	Xau Val Xaa Xan Xbx
152	Xaw Val Xaa Xan Xbx
153	Xad Val Xaa Xan Xch
154	Xau Val Xaa Xan Xch

155	Xaw Val Xaa Xan Xch
156	Xad Val Xaa Xan Xcr
157	Xau Val Xaa Xan Xcr
158	Xaw Val Xaa Xan Xcr
159	Xau Ile Xaa Pro Xbx
160	Xad Ile Xaa Pro Xbx
161	Xaw Ile Xaa Pro Xch
162	Xad Ile Xaa Pro Xch
163	Xau Ile Xaa Pro Xch
164	Xaw Xcs Xaa Pro Xch
165	Xad Xcs Xaa Pro Xch
166	Xau Xcs Xaa Pro Xch
167	Xaw Xcs Xaa Pro Xbx
168	Xad Xcs Xaa Pro Xbx
169	Xau Xcs Xaa Pro Xbx
170	Xaw Val Xct Pro Xch
171	Xad Val Xct Pro Xch
172	Xau Val Xct Pro Xch
173	Xaw Val Xct Pro Xbx
174	Xad Val Xct Pro Xbx
175	Xau Val Xct Pro Xbx

Символите Хаа в таблица 1 означават следните аминокиселини или остатъци от тях:

Хаа: N-метилвалин
 Хаб: Пролил N-бензиламид
 Хас: L-N-метилпиперидин-2-карбоксилна киселина
 Хад: D-N-метилпиперидин-2-карбоксилна киселина
 Хае: N-метил-L-пролин
 Хад: N-метил-L-тиазолидин-4-карбоксилна киселина
 Хаг: N,N-диметилглицин

Хаh: L-пролин

Хаi: L-пиперидин-2-карбоксилна киселина

Хак: 2-[N,N-диметиламино]-изомаслена киселина

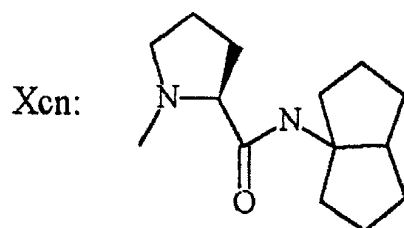
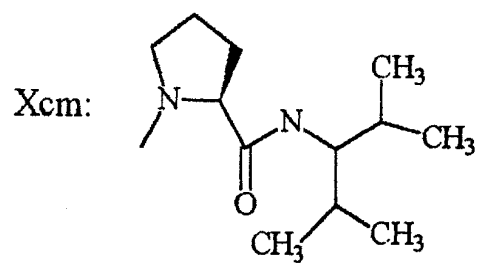
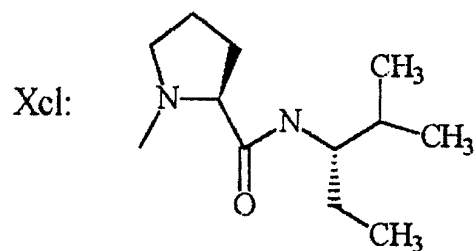
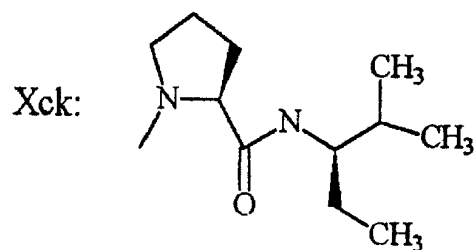
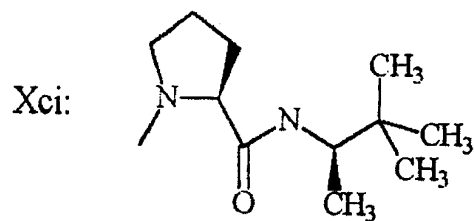
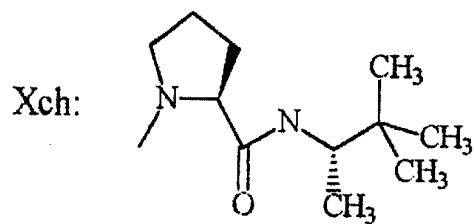
Хал: L-тиазолидин-4-карбоксилна киселина

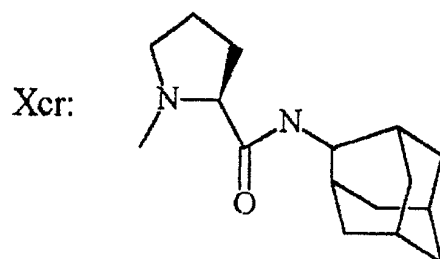
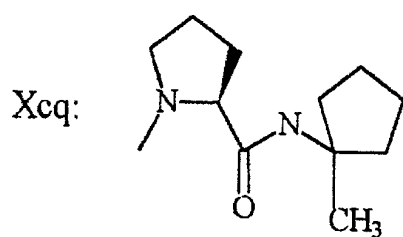
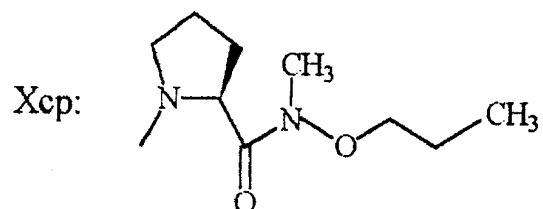
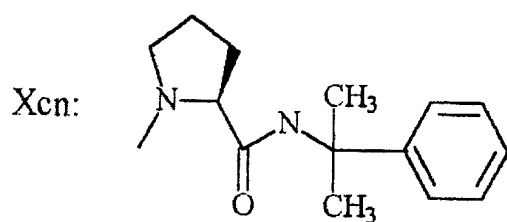
Хам: N-пропил-D-пиперидин-2-карбоксилна киселина

Хан: L-3,4-дидехидропролин

Хао: D-пиперидин-2-карбоксилна киселина

Хар: трет-бутилов естер на пролина		Хbk: N,N-диметил-2-[4-метокси]фенилг- лицин	
Хаг: N-етил-D-пиперидин-2-карбоксилна киселина		Хbl: N-метил-3-хидрокси-D,L-валин	
Хаг: N-метил-[2,2,5,5-тетраметил]-L-тиазо- лидин-2-карбоксилна киселина	5	Хbm: N,N-диметил-D,L-изопропил-2-фе- нилглицин	
Хас: N-изопропил-D-пиперидин-2-карбок- силна киселина		Хbn: пролин-N-метокси-N-метиламид	
Хат: N,N-диметил-2-циклопропилглицин		Хbo: N-метилпиперидин-2-карбоксилна киселина	
Хау: N,N-диметил-2-етил-2-фенилглицин	10	Хbp: пролин-изопропиламид	
Хав: D-пролин		Хbq: пролин-изоксазолидинил	
Хав: N-метил-D-пролин		Хbr: пролин-N-метокси-N-бензиламид	
Хах: N,N-диметил-2-[2-флуоро]фенилгли- цин		Хbs: N-метил-D,L-пролин	
Хау: 1-аза-[3,3,0]бициклоостил-5-карбок- силна киселина	15	Хbt: пролин-[5-фенил]изоксазолидинил	
Хаз: N,N-диметил-2-[4-флуоро]фенилгли- цин		Хbu: N-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохино- лин-1-карбоксилна киселина	
Хба: N-метил-[2,2,5,5-тетраметил]тиазоли- дин-2-карбоксилна киселина		Хbv: N-метил-азетидин-2-карбоксилна ки- селина	
Хbb: 2-(R,S)-етил-2-фенилглицин	20	Хbw: N-изопропил-азетидин-2-карбок- силна киселина	
Хbc: D,L-1-аминоиндан-1-карбоксилна ки- селина		Хbx: пролин-трет-бутиламид	
Хbd: N,N-диметил-2-(R,S)-метил-2-фе- нилглицин		Хby: N,N-диметил-[О-метил]серин	
Хbe: 2-[N,N-диметиламино]индан-2-кар- боксилна киселина	25	Хbz: N,N-диметил-[О-метил]треонин	
Хbf: 5-[N,N-диметиламино]-5,6,7,8- тетрахидронафтален-5-карбоксилна киселина		Хca: N-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохино- лин-3-карбоксилна киселина	
Хbg: N-изопропил-2-(R,S)-етил-2-фенилг- лицин	30	Хcb: пролин-пентил(3)амид	
Хbh: 1-[N,N-диметиламино]индан-2-кар- боксилна киселина		Хcc: пролин-(R)-фенетиламид	
Хbi: N,N-диметил-2-пропил-2-фенилгли- цин		Хcd: пролин-(S)-фенетиламид	
		Хce: 1-[N,N-диметиламино]циклохексил- 1-карбоксилна киселина	
		Хcf: 1-[N,N-диметиламино]циклопентил- 1-карбоксилна киселина	
		Хcg: 1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-3- карбоксилна киселина	





Xcs: L-2-трет-бутилпицин

Xct: N-метил-L-изолеуцин

Таблица 2: Резултати от FAB-MS анализ на избрани съединения

Съединение №	Измерено молекулно тегло
1	639
2	639
3	627
4	703
5	625
6	611
7	625
8	625
10	667
12	625

13	606
14	653
15	699
16	667
17	639
18	639
19	643
20	611
21	599
22	693
23	693
24	651
25	693
26	693
27	699
28	675
29	673
30	689
31	689
32	701
33	701
34	715
35	717
36	701
37	701
38	717
39	717
40	705
41	705
42	643
43	715
44	703
45	579
46	593
47	593
48	577
49	591
50	591
51	591
52	655
53	667
54	657
55	657

56	687
57	611
58	639
59	639
60	667
61	687
62	669
63	669
64	605
65	605
66	591
67	643
68	657
69	687
70	687
71	605
72	605
73	655
74	669
75	683
76	703
77	703
78	683
79	697
80	697
81	731
82	731
83	731
84	719
85	719
86	645
87	645
88	685
89	685
90	717
91	717
92	679
93	679
94	591
95	591
96	655
97	655
98	731

99	719
100	651
101	651
102	713
103	713
104	713
105	666
106	653
107	687
108	687

Пример 5

Оценка на биологичната активност

In vitro методология

Цитотоксичността се измерва като се използва стандартна методология за адхерентни клетъчни линии, като тетразолов анализ на микрокултури. Подробностите по този анализ са публикувани (Alley M. C. et al., Cancer Research 48:589-601 (1988)). Експоненциално разрастващи се култури от HT-29 клетки от карцинома на дебелото черво се използват да се приготвят култури на микротитърни плаки. Клетките се посяват при 5000-20000 клетки на ямка в 96-ямкови плаки (в 150 μ l среда) и се отглеждат една нощ при 37°C. Прибавят се изпитваните съединения в 10-кратно разреждане вариращо от 10^{-4} M до 10^{-8} M.

15 ^oM. След това клетките се инкубират в продължение на 48 h. За да се определи броя на живите клетки във всяка ямка, се прибавя багрило MTT (50 μ l от 3 mg/ml разтвор от 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолиев бромид във физиологичен разтвор). Тази смес се инкубира при 37°C в продължение на 5 h и след това към всяка ямка се прибавят 50 μ l 25% SDS, pH 2. След инкубиране една нощ се отчита абсорбцията на всяка ямка при 550 nm като се използва апарат ELISA. Изчисляват се средните стойности $\pm$ SD от данните от повтарящи се ямки, като се използва формулата % T/C (% на третирани живи клетки/контрола). Концентрацията на изпитваното съединение, която дава T/C 50 % инхибиране на развитието се означава като IC₅₀.

Таблица 3 представя IC_{50} стойностите определени в НТ-29 анализ за серия от съединения съгласно изобретението.

Таблица 3.

Съединение №	НТ-29 [IC_{50}]
1	$4,7 \times 10^{-8}$
2	$6,8 \times 10^{-10}$
3	$3,5 \times 10^{-8}$
4	$1,2 \times 10^{-9}$
5	$5,0 \times 10^{-9}$
8	$5,1 \times 10^{-7}$
10	$1,3 \times 10^{-7}$
12	$3,7 \times 10^{-7}$
13	$1,0 \times 10^{-9}$
14	$1,5 \times 10^{-9}$
15	$1,7 \times 10^{-7}$
16	$7,3 \times 10^{-10}$
17	$6,3 \times 10^{-8}$
18	$8,8 \times 10^{-9}$
22	$6,4 \times 10^{-7}$
24	$2,8 \times 10^{-8}$
27	$3,7 \times 10^{-8}$
28	$4,9 \times 10^{-8}$
29	$3,6 \times 10^{-8}$
30	$6,1 \times 10^{-9}$
31	$2,0 \times 10^{-7}$
32	$8,5 \times 10^{-7}$
33	$1,2 \times 10^{-6}$
34	$5,0 \times 10^{-9}$
35	$1,4 \times 10^{-7}$
36	$6,2 \times 10^{-9}$
37	$1,9 \times 10^{-7}$
38	$7,3 \times 10^{-7}$
39	$2,5 \times 10^{-8}$
40	$5,6 \times 10^{-7}$
41	$7,3 \times 10^{-6}$

42	$3,4 \times 10^{-7}$
43	$5,9 \times 10^{-8}$
44	$4,8 \times 10^{-8}$
45	$5,6 \times 10^{-8}$
46	$7,2 \times 10^{-7}$
47	$2,3 \times 10^{-8}$
48	$2,5 \times 10^{-8}$
49	$8,8 \times 10^{-8}$
50	$8,9 \times 10^{-8}$
51	$4,6 \times 10^{-8}$
52	$3,4 \times 10^{-7}$
53	$5,0 \times 10^{-9}$
54	$4,2 \times 10^{-9}$
55	$5,6 \times 10^{-8}$
57	$2,5 \times 10^{-8}$
58	$6,3 \times 10^{-8}$
59	$1,9 \times 10^{-7}$
60	$1,8 \times 10^{-9}$
62	$9,9 \times 10^{-8}$
63	$5,6 \times 10^{-8}$
64	$1,7 \times 10^{-6}$
65	$9,7 \times 10^{-8}$
66	$3,4 \times 10^{-7}$
67	$3,4 \times 10^{-7}$
68	$4,2 \times 10^{-7}$
70	$7,1 \times 10^{-6}$
72	$1,2 \times 10^{-7}$
73	$1,4 \times 10^{-9}$
74	$5,1 \times 10^{-8}$
75	$8,5 \times 10^{-7}$
76	$2,3 \times 10^{-10}$
77	$7,2 \times 10^{-9}$
78	$4,3 \times 10^{-9}$
79	$1,7 \times 10^{-6}$
80	$6,7 \times 10^{-8}$
81	$1,3 \times 10^{-7}$
82	$1,1 \times 10^{-8}$
83	$1,3 \times 10^{-7}$
84	$1,2 \times 10^{-6}$
85	$9,5 \times 10^{-6}$
90	$9,3 \times 10^{-10}$
91	$8,3 \times 10^{-10}$
92	$1,5 \times 10^{-6}$

93	$1,8 \times 10^{-6}$
94	$3,0 \times 10^{-6}$
95	$1,1 \times 10^{-8}$
96	$1,7 \times 10^{-9}$
97	$3,2 \times 10^{-8}$
98	$6,0 \times 10^{-9}$
99	$3,8 \times 10^{-6}$
100	$2,3 \times 10^{-6}$
101	$2,1 \times 10^{-6}$
102	$1,2 \times 10^{-7}$
103	$1,1 \times 10^{-7}$
104	$3,5 \times 10^{-6}$
105	$1,8 \times 10^{-8}$
106	$9,7 \times 10^{-8}$
108	$7,1 \times 10^{-6}$

In vivo методология

Съединенията от настоящото изобретение могат да бъдат изследвани по-нататък по всеки от различните предклинични изпитания за in vivo активност, които са показателни за клинична ползност. Такива опити са проведени с голи мишки, в които са трансплантирани, за предпочитане от човешки произход, ("ксенотрансплантирани") туморни тъкани, както е добре известно в тази област. Изпитваните съединения се оценяват за тяхната антитуморна ефикасност след прилагането им на носещите ксенотрансплантат мишки.

По-конкретно, човешки тумори отгледани в атимични голи мишки могат да бъдат трансплантирани в нови животни приемници, като се използват туморни фрагменти, които са с размери около 50 mg. Денят на трансплантацията се означава като ден 0. Шест до десет дни по-късно, мишките се третират с изследваните съединения прилагани като венозни или интраперитонеални инжекции, на групи от 5-10 мишки за всяка доза. Съединенията се дават ежедневно в продължение на 5 дни, 10 дни или 15 дни, на дози от 10-100 mg/kg телесно тегло. Два пъти седмично се измерват телесното тегло и диаметъра на тумора. Туморната маса се изчислява като се използват туморните диаметри измерени с шублера на Vernier и формулата:

$$(\text{дължина} \times \text{дебелина}^2) / 2 = \text{mg туморно тегло}$$

Средните туморни тегла след това се прес-

мятат за всяка третирана група и се определят T/C стойностите за всяка група в сравнение с нетретираните контролни тумори.

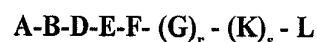
Съединенията дадени като примери тук отговарят на SEQ ID NOs както следва: SEQ ID NO: 1: съединения 1-4, 7, 9, 10, 12-19, 22-44, 46, 47, 49, 50, 54-59, 61-65, 67-108, 119-142, 144, 145, 147, 148, 150, 151, 153, 154, 156, 157, 159, 160, 162, 163, 165, 166, 168, 169, 171, 172, 174, 175; SEQ ID NO: 2: съединения 5, 6, 8, 20, 45, 48, 51-53, 60, 66, 109-118, 143, 146, 149, 152, 155, 158, 161, 167, 170, 173; SEQ ID NO: 3: съединение 11; SEQ ID NO: 4: съединение 21.

Еквиваленти

Специалистите от областта ще разпознаят или ще бъдат способни да потвърдят като използват не повече от рутинни експерименти много еквиваленти на специфичните изпълнения на изобретението описани тук. Такива еквиваленти са предназначени да бъдат включени в обхвата на следващите претенции.

Патентни претенции

1. Производно на доластатин 15 с формула:



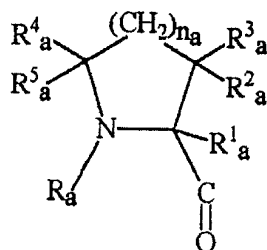
в която

г и s независимо един от друг са 0 или 1;

A е пролиново производно с формула II_a,

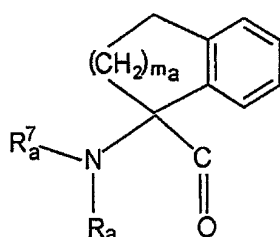
или алфа-аминокиселинен остатък с формула IV_a,

V_a, VI_a, VII_a, или VIII_a, или производно на 2-аза-бицикло[2.2.1]хептан-3-карбоксилна киселина с формула IX_a, или алфа-аминокиселинен остатък с формула X_a,



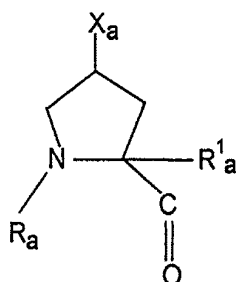
(IIa)

в която n_a е 0 до 3;

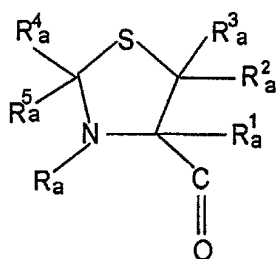


(IVa),

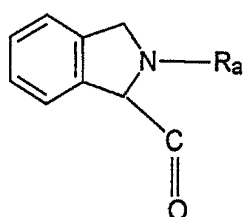
в която m_a е 1 или 2;



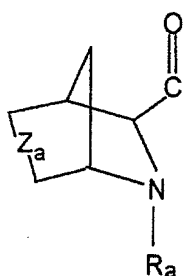
(VIa),



(VII a),

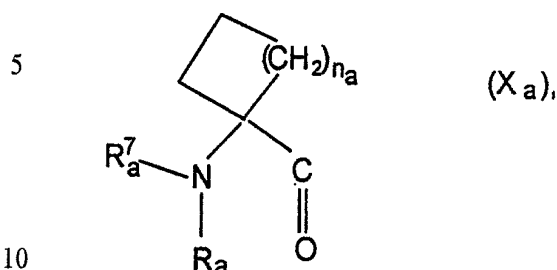


(VIII a),



(IX a),

където 3-карбонилният заместител е в ендо или екзо ориентация



(X a),

в която n_a е 0 до 3;

при което

R_a е водород, незаместена или заместена с флуор нормална, разклонена или циклична C₁-C₃-алкилова група;

R¹_a е водород, C₁-C₃-алкил, фенил или заместен фенил, където фениловите заместители включват един или повече халогенни атоми, C₁-C₄-алкилови групи, метокси, етокс, трифлуорометилова или нитрогрупи; или

R_a и R¹_a заедно образуват пропиленов мост; и

R²_a, R³_a, R⁴_a и R⁵_a са всеки независимо водород, метил, етил или пропил;

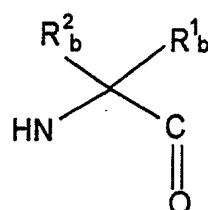
R⁶_a е C₁-C₆-алкил, метоксиметил, 1-метоксиетил, 1,1-диметил-хидроксиметил, 1-трифлуорометилетил, 1-трифлуорометил-2,2,2-трифлуороетил, винил, 1-метилвинил, фенил или заместен фенил; циклоалкилметил, бензил или заместен бензил, като заместителите към фенила или бензила включват един или повече халогенни атоми, C₁-C₄-алкилови групи, метокси, етокс, трифлуорометил или нитрогрупи;

R⁷_a е водород, метил, етил или пропил;

X_a е хидрокси, метокси, етокс или флуор; и

Z_a е единична връзка или двойна връзка;

В е валил, изолевцил, алло-изолевцил, норвалил, 2-трет-бутилглицил или 2-етилглицил-ов остатък; или е алфа-аминокиселинен остатък с формула II_b,



(IIb),

в която

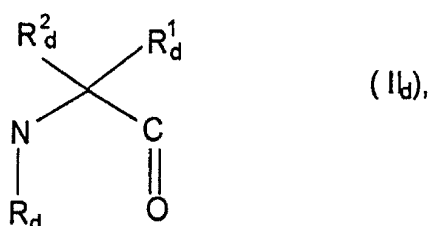
R¹_b е водород и R²_b е метил, етил, пропил,

нормален или разклонен бутил, циклопропил, алкоксиалкил, където алкокси е метокси или етокс и алкил е метил, етил или пропил; или 1-метилвинил, или

R^1_b и R^2_b заедно образуват изопропилиден- нова група;

De N-алкилвалил, N-алкил-2-етилглицил, N-алкил-2-трет-бутилглицил, N-алкилнорлевцил, N-алкилизолевцил, N-алкил-алло-изолевцил или N-алкилнорвалилов остатък, където N-алкилова- та група е метилова или етилова група; или

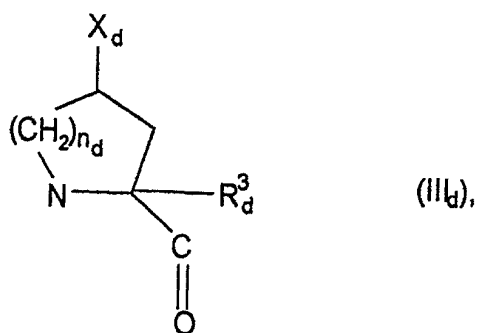
алфа-аминокиселинен остатък с форму- ла II_d,



в която

R_d е водород, незаместена или заместена с флуор C_1 - C_3 -алкилова група; R_d^1 е водород; и R_d^2 е метил, етил, пропил, нормален или разкло- нен бутил, циклопропил, метоксиметил, 1-меток- сиетил или 1-метилвинил; или R_d^1 и R_d^2 заедно образуват изопропилиден-нова група; или

алфа-аминокиселинен остатък с форму- ла III_d,

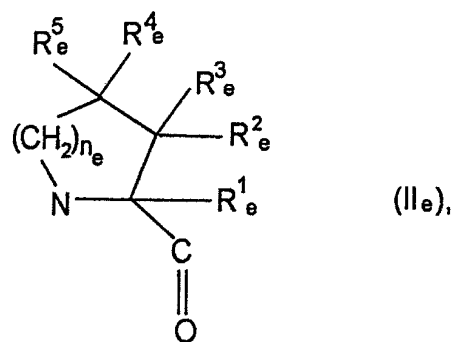


в която

n_d е 1 или 2; R_d^3 е водород, алкил или за- местена с флуор C_1 - C_3 -алкилова група; и X_d е водород; или n_d е 1 и X_d е флуор, хидрокси, ме- токси или етокс;

E е пролил, тиазолидинил-4-карбонил, хомопрлил, или хидроксипролилов остатък; или

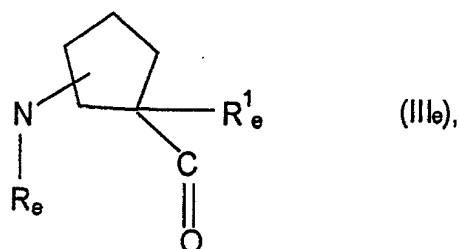
алфа-аминокиселинен остатък с форму- ла II_e,



в която

n_e е 0, 1 или 2; R_e^1 е водород, незаместена или заместена с флуор C_1 - C_3 -алкилова група; R_e^2 и R_e^3 са всеки независимо водород или метил, етил, пропил; R_e^4 е водород, хидрокси, метокси, етокс или флуор; и R_e^5 е водород или флуор; или n_e е 1 и R_e^3 и R_e^4 заедно образуват двойна връзка; или n_e е 1 и R_e^4 и R_e^5 заедно об- разуват двойно свързан кислороден дирадикал; или n_e е 1 или 2 и R_e^1 и R_e^2 заедно образуват двойна връзка; или

остатък на аминокиселинен карбоксил- на киселина с формула III_e,

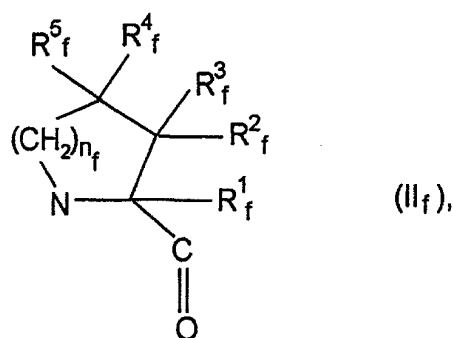


в която

R_e е метил или етил и R_e^1 е водород, неза- местена или заместена с флуор C_1 - C_3 -алкилова група;

F е пролил, тиазолидинил-4-карбонил, хомопрлил, или хидроксипролилов остатък; или

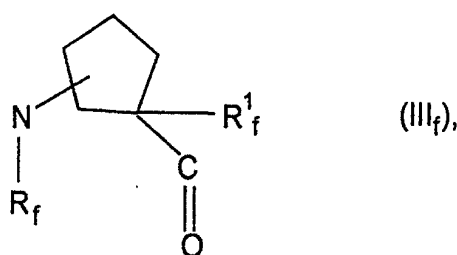
алфа-аминокиселинен остатък с форму- ла II_f,



в която

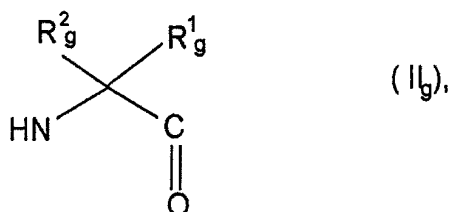
n_f е 0, 1 или 2; R_f^1 е водород, незаместена или заместена с флуор C_1 - C_3 -алкилова група; R_f^2 и R_f^3 са всеки независимо водород или метил; R_f^4 е водород, хидрокси, метокси, етокси или флуор; R_f^5 е водород или флуор; или n_f е 1 и R_f^3 и R_f^4 заедно образуват двойна връзка; или n_f е 1 и R_f^4 и R_f^5 заедно образуват двойно свързан кислороден дирадикал; или n_f е 1 или 2 и R_f^1 и R_f^2 заедно образуват двойна връзка; или

остатък на 2- или 3-аминоциклопентанкарбоксилна киселина с формула III_f



в която R_f е метил, етил или пропил и R_f^1 е водород, незаместена или заместена с флуор C_1 - C_3 -алкилова група; или N-алкилглицил или N-алкилаланилов остатък;

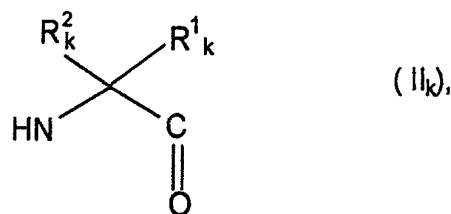
G е алфа-аминокиселинен остатък с формула II_g,



в която

R_g^1 е водород, метил, етил или n-пропил и R_g^2 е водород, етил, изопропил, трет-бутил, изобутил, 2-метилпропил, циклохексилметил, бензил, триазолил-2-метил, пиридил-2-метил, n-бутил, 2,2-диметилпропил, нафтилметил или n-пропил, фенил или заместен фенил, където фениловите заместители включват един или повече халогенни атоми, C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, нитро или трифлуорометилова групи или диоксометилена група; или R_g^1 и R_g^2 заедно с алфа-въглеродния атом образуват C_5 - C_6 -пръстен или бензо-кондензиран C_5 -пръстен;

K е алфа-аминокиселина с формула II_k,



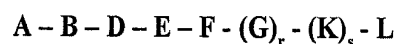
в която

R_k^1 е водород, метил, етил или нормален пропил и R_k^2 е водород, етил, изопропил, трет-бутил, изобутил, 2-метилпропил, циклохексилметил, бензил, триазолил-2-метил, пиридил-2-метил, нормален бутил, 2,2-диметилпропил, нафтилметил или нормален пропил, фенил или заместен фенил, където фениловите заместители включват един или повече халогенни атоми, C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, нитро или трифлуорометилова групи или диоксометилена група, или R_k^1 и R_k^2 заедно с алфа-въглеродния атом образуват циклопентанов пръстен или бензо-кондензиран циклопентанов пръстен; и

L е заместена или незаместена аминоксид, хидразидо, аминоксид или оксиматогрупа, и

г и s са всеки независимо 0 или 1, при условие, че когато s и г са едновременно 0 и A е остатък с формула II_a, където n_a е 0 или 1 и R_a^1 , R_a^2 , R_a^3 , R_a^4 и R_a^5 са всеки независимо от другия водород, то L означава заместена или незаместена аминоксид или хидразидо група.

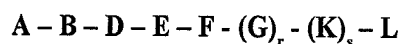
2. Производно на доластатин с формула:



в която

A е алфа-аминокиселинен остатък с формула IV_a, V_a, VI_a, VII_a, VIII_a, IX_a, или X_a, както са дефинирани в претенция 1, B, D, E, F, G, K, г и s имат значенията, дефинирани в претенция 1 и L е заместена или незаместена алкокси, тиаалкокси, аминоксид или оксимато група.

3. Производно на доластатин с формула:



в която

A е алфа-аминокиселинен остатък с формула II_a, IV_a, V_a, VI_a, VII_a, VIII_a, IX_a, или X_a, както са дефинирани в претенция 1, B, D, E, F, G, K имат значенията, дефинирани в претенция 1, г и s са всеки независимо 0 или 1, като най-малко единия от г и s е 1; и L е заместена или незаместена аминоксид, хидразидо, алкокси, тиаалкокси,

аминокси или оксимато група.

4. Съединение съгласно една от претенции 1 или 3, където А е пролиново производно с формула II_a, R_a е водород, метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуоретил, 2,2,2-трифлуоретил, 1-метил-2-флуоретил, 1-флуорометил-2-флуоретил или 1-метил-2-флуоретил; R'_a е водород, метил, етил, пропил, фенил или заместен фенил, където фениловите заместители включват една или повече алкилови, алкокси, трифлуорометил или нитрогрупи; или R_a и R'_a заедно образуват пропиленов мост; и R²_a, R³_a, R⁴_a и R⁵_a са всеки независимо водород или метил.

5. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където А е алфа-аминокиселинен остатък с формула IV_a, в която R_{7a} е метил, етил или изопропил, R_a е водород, метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуоретил, 2,2,2-трифлуоретил, 1-метил-2-флуоретил, 1-флуорометил-2-флуоретил или 1-метил-2-флуоретил.

6. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където А е алфа-аминокиселинен остатък с формула V_a, в която R⁷_a е метил, етил или изопропил и R_a е водород, метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуоретил, 2,2,2-трифлуоретил, 1-метил-2-флуоретил, 1-флуорометил-2-флуоретил или 1-метил-2-флуоретил.

7. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където А е алфа-аминокиселинен остатък с формула VI_a, в която R_a е водород, метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуоретил, 2,2,2-трифлуоретил, 1-метил-2-флуоретил, 1-флуорометил-2-флуоретил или 1-метил-2-флуоретил; R_a е водород, метил, етил, пропил, фенил или заместен фенил, където фениловите заместители включват една или повече алкил, алкокси, трифлуорометил или нитрогрупи; или R_a и R'_a заедно образуват пропиленов мост; и X_a е хидрокси, метокси или етоксигрупа или флуорен атом.

8. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където А е алфа-аминокиселинен остатък с формула VII_a, в която R_a е водород, метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуоретил, 2,2,2-трифлуоретил, 1-метил-2-флуоретил, 1-флуорометил-2-флуоретил или 1-метил-2-флуоретил; R¹_a е водород, метил, етил,

пропил, фенил или заместен фенил, където фениловите заместители включват една или повече алкил, алкокси, трифлуорометил или нитрогрупи; или R_a и R'_a заедно образуват пропиленов мост; и R²_a, R³_a, R⁴_a и R⁵_a са всеки независимо водород или метил.

9. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където А е алфа-аминокиселинен остатък с формула VIII_a, в която R_a е водород, метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуоретил, 2,2,2-трифлуоретил, 1-метил-2-флуоретил, 1-флуорометил-2-флуоретил или 1-метил-2-флуоретил.

10. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където А е аминокиселинен остатък с формула IX_a, в която R_a е водород, метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуоретил, 2,2,2-трифлуоретил, 1-метил-2-флуоретил, 1-флуорометил-2-флуоретил или 1-метил-2-флуоретил.

11. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където А е алфа-аминокиселинен остатък с формула X_a, в която R⁷_a е метил, етил или изопропил, R_a е водород, метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуоретил, 2,2,2-трифлуоретил, 1-метил-2-флуоретил, 1-флуорометил-2-флуоретил или 1-метил-2-флуоретил.

12. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където В е остатък с формула II_b, в която R¹_b е водород, R²_b е циклопропил, нормален бутил, изобутил, трет-бутил, метоксиметил, 1-метоксиетил или 1-метилвинил.

13. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където D е N-алкилвалилов остатък, N-алкил-2-етилглицилов остатък, N-алкил-2-трет-бутилглицилов остатък, N-алкилнорлевицилов остатък, N-алкилизолевицилов остатък, N-алкил-алло-изолевицилов остатък или N-алкил-норвалилов остатък, където N-алкил-групата е метил или етил.

14. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където D е алфа-аминокиселинен остатък с формула II_d, в която R¹_d е водород и R²_d е циклопропил, метоксиметил, 1-метоксиетил или 1-метилвинил.

15. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където D е алфа-аминокиселинен остатък с формула III_d, в която R³_d е водород,

метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуороетил, 2,2,2-трифлуороетил, 1-метил-2-флуороетил или 1-флуорометил-2-флуороетил; и X_d е водороден атом; или n_d е 1 и X_d е флуорен атом, или хидрокси, метокси или етоксигрупа.

16. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където E е алфа-аминокиселинен остатък с формула II_e , в която R_e^1 е водород, метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуороетил, 2,2,2-трифлуороетил, 1-метил-2-флуороетил или 1-флуорометил-2-флуороетил; R_e^2 и R_e^3 са всеки независимо водород или метил; R_e^4 е водороден атом или хидрокси, метокси или етоксигрупа; и R_e^5 е водород или флуор; или n_e е 1 и R_e^3 и R_e^4 заедно образуват двойна връзка; или n_e е 1 и R_e^4 и R_e^5 заедно образуват двойно свързан кислороден дирадикал; или n_e е 1 или 2 и R_e^1 и R_e^2 заедно образуват двойна връзка.

17. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където E е остатък на аминокиселина с формула III_e , в която R_e е метилова или етилова група и R_e^1 е водород или метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуороетил, 2,2,2-трифлуороетил, 1-метил-2-флуороетил или 1-флуорометил-2-флуороетил.

18. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където F е алфа-аминокиселинен остатък с формула II_f , в която R_f^1 е водороден атом или метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуороетил, 2,2,2-трифлуороетил, 1-метил-2-флуороетил или 1-флуорометил-2-флуороетил; R_f^2 е водороден атом или метилова група; R_f^3 е водороден атом или метилова група; R_f^4 е водороден атом, хидрокси, метокси, етоксигрупа или флуорен атом; R_f^5 е водороден атом или флуорен атом; или n_f е 1 и R_f^3 и R_f^4 заедно образуват двойна връзка; или n_f е 1 и R_f^4 и R_f^5 заедно образуват двойно свързан кислороден дирадикал; или n_f е 1 или 2 и R_f^1 и R_f^2 заедно образуват двойна връзка.

19. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където F е остатък на 2- или 3-амино-циклопентанкарбоксилна киселина с формула III_f , в която R_f^1 е метил или етил и R_f^2 е водород, метил, етил, нормален пропил, изопропил, циклопропил, 2-флуороетил, 2,2,2-трифлуороетил, 1-метил-2-флуороетил или 1-

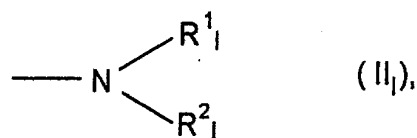
флуорометил-2-флуороетил.

20. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където F е N-алкилглицилов остатък или N-алкилаланилов остатък и N-алкил-групата е метил или етил.

21. Съединение съгласно претенции 1, 2 или 3, където G е алфа-аминокиселинен остатък с формула II_g , в която R_g^1 е водород, метил, етил или n-пропил и R_g^2 е водород, етил, изопропил, трет-бутил, изобутил, 2-метилпропил, циклохексилметил, бензил, триазилил-2-метил, пиридил-2-метил, n-бутил, 2,2-диметилпропил, нафтилметил, n-пропил, фенил или заместен фенил, където фениловите заместители включват един или повече халогенни атоми, една или повече C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етоксигрупа, нитро или трифлуорометилова група или диоксометиленова група.

22. Съединение съгласно една от претенции 1, 2 или 3, където K е алфа-аминокиселина с формула II_k , в която R_k^1 е водород, метил, етил или нормален пропил и R_k^2 е водород, етил, изопропил, трет-бутил, изобутил, 2-метилпропил, циклохексилметил, бензил, триазилил-2-метил, пиридил-2-метил, нормален бутил, 2,2-диметилпропил, нафтилметил, нормален пропил, фенил или заместен фенил, където фениловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1 - C_4 -алкил, метокси, етоксигрупа, нитро или трифлуорометилови групи или диоксометиленова група; или R_k^1 и R_k^2 заедно с алфа-въглеродния атом образуват циклопентанов пръстен или бензокондензиран циклопентанов пръстен.

23. Съединение съгласно една от претенции 1 или 3, където L е аминогрупа с формула II_l ,



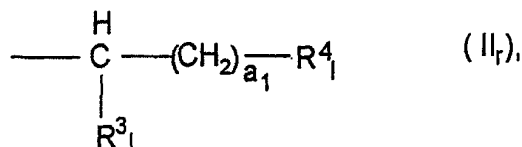
в която

R^1 е водороден атом, нормална или разклонена наситена или ненаситена C_1 - C_{18} -алкокси група, заместена или незаместена арилокси-група, заместена или незаместена арил- C_1 - C_6 -алкокси група, заместена или незаместена арилокси- C_1 - C_6 -алкокси група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1 - C_4 -алкил, меток-

си, етокси, трифлуорометил, диоксометилен или нитро групи; или хетероарил- C_1-C_6 -алкокси група; и

R^2_1 е водороден атом, нормална или разклонена C_1-C_{18} -алкилова група, нормална или разклонена C_1-C_{18} -аленилова група, C_3-C_{10} -циклоалкилова група, арилова група или заместена арилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1-C_4 -алкил, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитро групи; C_1-C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1-C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1-C_6 -диалкиламиногрупа, хетероарилова група или заместена хетероарилова група, производно на имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, оксазол, пиразол, тиофен, фуран, пирол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, пиазирин, индол, бензофуран, бензотиофен, индол, изоиндол, индазол, хинолин, пиридазин, пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол или пиридин, при което заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1-C_6 -алкил, хидроксил или фенилова групи.

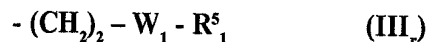
24. Съединение съгласно претенция 23, където R^2_1 е с формула II,



в която a_1 е числото 0, 1, 2, 3, 4 или 5; R^3_1 е метил, етил, нормален пропил или изопропил, и R^4_1 е наситена или частично ненаситена карбоциклена система, съдържаща от около 3 до около 10 въглеродни атома, арилова група или заместена арилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1-C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитро групи; C_1-C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1-C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1-C_6 -диалкиламиногрупа, хетероарилова група или заместена хетероарилова група, производно на имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, оксазол, пиразол, тиофен, фуран, пирол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, пиазирин, индол, бензофуран, бензотиофен, индол, изоиндол, индазол, хинолин, пиридазин,

пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол или пиридин, при което заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1-C_6 -алкил, хидроксил или фенилова групи.

25. Съединение съгласно претенция 23, където R^2_1 е с формула III,



в която

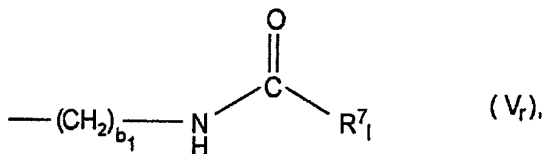
W_1 е $\text{N}(\text{R}^6_1)$ група, кислороден атом или серен атом; R^5_1 и R^6_1 са поотделно и независимо един от друг водороден атом или C_1-C_4 -алкил, C_3-C_7 -циклоалкил, арил, арилметил, заместен арил или заместена арилметилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1-C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитрогрупи; C_1-C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1-C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1-C_6 -диалкиламиногрупа; или R^6_1 е C_1-C_{18} -алканоилова група или бензоилова група.

26. Съединение съгласно претенция 23, където R^2_1 е едновалентен радикал с формула IV,



в която b_1 е числото 2, 3 или 4 и Z_1 е формилова, аминокарбонилна, хидразинокарбонилна група, циклична ацетална, циклична тиацетална, ациклична ацетална или ациклична тиацетална група.

27. Съединение съгласно претенция 23, където R^2_1 е с формула V,



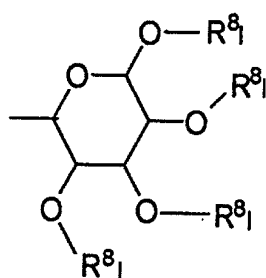
в която

b_1 е числото 2, 3 или 4; и

R^7_1 е полигликолова група с формула $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{d_1}-\text{CH}_3$, където

d_1 е цяло число в обхвата от около 2 до около 4 или от около 40 до около 90.

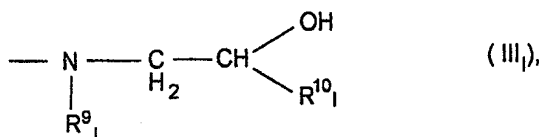
28. Съединение съгласно претенция 23, където R^2_1 е с формула VI,



(VIr), 5

и R^8 е водороден атом, или C_1 - C_4 -алканонилна, C_1 - C_4 -алкилова, бензоилова или бензилова група.

29. Съединение съгласно една от претенции 1 или 3, където L е бета-хидроксиламино група с формула III₁,

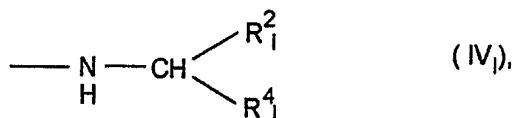


в която

R^9 е водороден атом, или C_1 - C_6 -алкил, арилова група или заместена арилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитро групи; C_1 - C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1 - C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1 - C_6 -диалкиламиногрупа; и

R^{10} е водороден атом, метилова група или фенилова група.

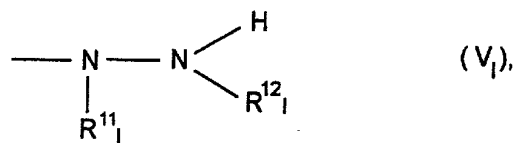
30. Съединение съгласно една от претенции 1 или 3, където най-малко един от г и s е I, и L е аминогрупа с формула IV₁,

(IV₁),

в която

R^2 и R^4 са всеки независимо водороден атом или C_1 - C_{10} -алкил; или R^2 , R^4 заедно с алфа-въглерода оформят C_5 - C_6 -карбоциклена група.

31. Съединение съгласно една от претенции 1 или 3, където L е хидразидо група с формула V₁,

(V₁),

в която

R^{12} е водороден атом, нормална или разклонена C_1 - C_8 -алкилова група, C_3 - C_8 -циклоалкилова група, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкилова група, арилова група, арил- C_1 - C_4 -алкилова група, или заместена арилова група, или арил- C_1 - C_4 -алкилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече метокси, етокси, трифлуорометил, диоксиметиленова, нитро, циано групи, C_1 - C_7 -алкоксикарбонилна група, C_1 - C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1 - C_6 -диалкиламиногрупа; или хетероарил- C_1 - C_4 -алкилова група, като хетероариловата група е производно на имидазол, пиразол, тиафен, фуран, тиазол, оксазол, пиразол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, оксадиазол, тиадиазол, изоксазол, изотиазол, пиразин, пиридазин, пиримидин, пиридин, бензофуран, бензотиафен, бензимидазол, бензотиазол, бензопиран, индол, изоиндол, индазол или хинолин, и заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1 - C_6 -алкил, хидроксил или фенилови групи;

и R^{11} е водороден атом, или г е I, s е I или и двете г и s са I, и R^{11} е нормална или разклонена C_1 - C_8 -алкилова група, C_3 - C_8 -циклоалкилова група, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкилова група, арил- C_1 - C_4 -алкилова група, арилова група или заместена арил- C_1 - C_4 -алкилова група или арилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитрогрупи; C_1 - C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1 - C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1 - C_6 -диалкиламиногрупа, хетероарилова група или хетероарил- C_1 - C_4 -алкилова група, или заместена хетероарилова или хетероарил- C_1 - C_4 -алкилова група, производно на имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, оксазол, пиразол, тиафен, фуран, пирол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, пиразин, индол, бензофуран, бензотиафен, индол, изоиндол, индазол, хино-

лин, пиридазин, пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол или пиридин, при което заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1 - C_6 -алкил, хидроксилна или фенилова групи; или R^{11}_1 и R^{12}_1 заедно образуват пропиленов мост или бутиленов мост.

32. Съединение съгласно една от претенции 2 или 3, където L е едновалентен радикал с формула $-W-R^{13}_1$, в която

W е кислород или сяра;

R^{13}_1 е C_3 - C_{10} -циклоалкил, нормална или разклонена C_2 - C_{16} -алкенилметилова група, C_1 - C_{16} -алкилова група или заместена с халоген C_1 - C_{16} -алкилова група, или

R^{13}_1 е едновалентен радикал с формула $-(CH_2)_e-R^{14}_1$, където e означава 1, 2 или 3, и R^{14}_1 е наситена или частично ненаситена C_3 - C_{10} -карбоциклена група; или

R^{13}_1 е едновалентен радикал с формула 20 $-[CH_2-CH=C(CH_3)-CH_2]_f-H$ и f е 1, 2, 3 или 4; или

R^{13}_1 е едновалентен радикал с формула $-[CH_2-CH_2-O]_g-CH_3$ и g е 1, 2, 3, 4 или 5; или

R^{13}_1 е едновалентен радикал с формула 25 $-(CH_2)_h-X$, където h означава 0, 1, 2 или 3, X е арилова група или заместена арилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитро групи; C_1 - C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1 - C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1 - C_6 -диалкиламино-група; или X е хетероарилова група или заместена хетероарилова група, производно на имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, 35 оксазол, пиразол, тиофен, фуран, пирол, 1,2,4-или 1,2,3-триазол, пиразин, индол, бензофуран, бензотиофен, индол, изоиндол, индазол, хинолин, пиридазин, пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол 40 или пиридин, при което заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1 - C_6 -алкилова, хидроксилна или фенилова групи, арил- C_1 - C_4 -алкилова група или хетероарил- C_1 - C_4 -алкилова група; или

R^{13}_1 е едновалентен радикал с формула 45 $-(CH_2)_b-W_1-R^5_1$, където b е цяло число, W_1 е кислороден атом, серен атом или групата NR^6_1 , b_1 е 2, 3 или 4; R^5_1 е наситена или частично ненаситена карбоциклена система, съдържаща от около 3

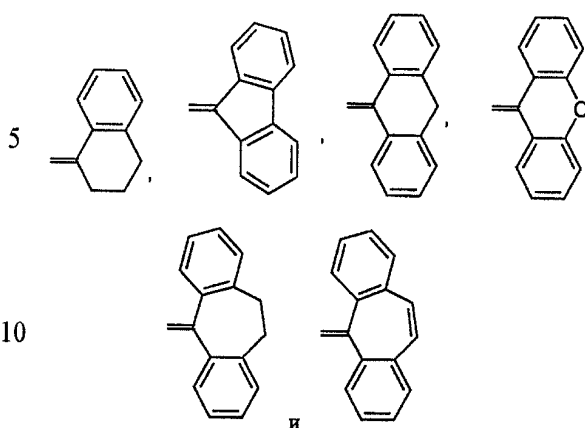
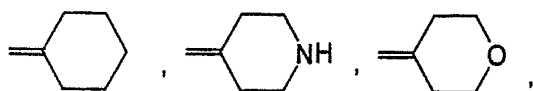
до около 10 въглеродни атома, арилова група или заместена арилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитро групи; C_1 - C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1 - C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1 - C_6 -диалкиламино-група; хетероарилова група или заместена хетероарилова група, производно на имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, оксазол, пиразол, тиофен, фуран, пирол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, пиразин, индол, бензофуран, бензотиофен, индол, изоиндол, индазол, хинолин, пиридазин, пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол или пиридин, при което заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1 - C_6 -алкилова, хидроксилна или фенилова групи, R^6_1 е водороден атом, или C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_1 - C_{18} -алканойл, бензоил, арилова или арилметилова група, или заместена арилова или арилметилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитрогрупи; C_1 - C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1 - C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1 - C_6 -диалкиламиногрупа.

33. Съединение съгласно една от претенции 2 или 3, където L е аминокси група с формула $-O-N(R^{15}_1)(R^{16}_1)$, където R^{15}_1 и R^{16}_1 са всеки независимо един от друг водороден атом, нормална или разклонена C_1 - C_8 -алкилова група, заместена с халоген нормална или разклонена C_1 - C_8 -алкилова група, C_3 - C_8 -циклоалкилова група, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкилова група, арилова група, арил- C_1 - C_4 -алкилова група или заместена арилова група или арил- C_1 - C_4 -алкилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитрогрупи; C_1 - C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1 - C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1 - C_6 -диалкиламиногрупа; хетероарилова група или хетероарил- C_1 - C_4 -алкилова група, или заместена хетероарилова или хетероарил- C_1 - C_4 -алкилова група, производно на имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, окса-

зол, пиразол, тιοфен, фуран, пирол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, пиразин, индол, бензофуран, бензотиофен, индол, изоиндол, индазол, хинолин, пиридазин, пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол или пиридин, при което заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1-C_6 -алкил, хидроксил или фенилова групи; или R^{15}_1 и R^{16}_1 заедно с азотния атом образуват хетероциклен пръстен с 5, 6 или 7 атоми.

34. Съединение съгласно една от претенции 2 или 3, където L е оксимато група с формула $-O-N=C(R^{15}_1)(R^{16}_1)$, където R^{15}_1 и R^{16}_1 са поотделно и независимо един от друг водороден атом, нормална или разклонена C_1-C_8 -алкилова група, заместена с халоген нормална или разклонена C_1-C_8 -алкилова група, C_3-C_8 -циклоалкилова група, C_3-C_8 -циклоалкил- C_1-C_4 -алкилова група, арилова група, арил- C_1-C_4 -алкилова група или заместена арилова група или арил- C_1-C_4 -алкилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1-C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитрогрупи; C_1-C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1-C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1-C_6 -диалкиламиногрупа; хетероарилова група или заместена хетероарилова група, производно на имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, оксазол, пиразол, тιοфен, фуран, пирол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, пиразин, индол, бензофуран, бензотиофен, индол, изоиндол, индазол, хинолин, пиридазин, пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол или пиридин, при което заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1-C_6 -алкил, хидроксилна или фенилова групи; или R^{15}_1 и R^{16}_1 заедно с въглеродния атом образуват пръстенна система или пръстенна система, която е кондензирана с ароматна пръстенна система.

35. Съединение съгласно претенция 34, където пръстенната система е избрана от групата на



36. Съединение съгласно претенции 1 или 3, където

A е производно на аминокиселина, избрано от групата на N-алкил-D-пролил, N-алкил-L-пролил, N-алкил-D-пиперидин-2-карбонил и N-алкил-L-пиперидин-2-карбонил, където алкил е метил, етил или изопропил; и

B е валил, изолевцил или 2-t-бутил-L-глицил.

37. Производно на доластатин 15 с формула



където

A е аминокиселинно производно, избрано от групата на D-N-метил-пиперидин-2-карбонил, L-N-метил-пиперидин-2-карбонил, N-метил-L-пролил, N-метил-L-тиазолидин-4-карбонил, L-пролил, L-пиперидин-2-карбонил, N-пропил-D-пиперидин-2-карбонил, D-пиперидин-2-карбонил, N-етил-D-пиперидин-2-карбонил, N-метил-[2,2,5,5-тетраметил]-L-тиазолидин-2-карбонил, N-изопропил-D-пиперидин-2-карбонил, D-пролил, N-метил-D-пролил, 1-аза-[3,3,0]бициклооктил-5-карбонил, N,N-диметил-2-[4-флуоро]фенил-глицил, N-метил-[2,2,5,5-тетраметил]-тиазолидин-2-карбонил, D,L-2-аминоиндан-1-карбонил, 2-[N,N-диметиламино]-индан-2-карбонил, 5-[N,N-диметиламино]-5,6,7,8-тетрахидро-нафтаген-5-карбонил, 1-[N,N-диметиламино]индан-карбонил, N-метил-пиперидин-2-карбонил, N-метил-L-пролил, N-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-1-карбонил, N-метилазетидин-2-карбонил, N-изопропилазетидин-2-карбонил, N-метил-1,2,3,4-тетрахидроизохинолин-3-карбонил, 1-[N,N-диметиламино]-циклохексил-1-карбонил, 1-[N,N-димети-

ламино]циклопентил-1-карбонил и 1,2,3,4-тетра-
хидроизохинолин-3-карбонил;

В е аминокиселинен остатък, избран от групата на валил, изолевцил или 2-трет-бутилглицил;

D е аминокиселинен остатък, избран от групата на N-метил-валил, N-метилизолевцил и N-метил-L-2-t-бутилглицил;

Е и F са поотделно аминокиселинен остатък, независимо избран от групата на пролил, тиапролил, хомопролил, хидроксипролил, 3,4-дидехидропролил, 4-флуоропролил и 3-метилпролил; и

L е алкокси група или аминогрупа с формула R^1-N-R^2 , където R^1 и R^2 , независимо един от друг са избрани от групата на водород, алкокси, хидрокси, алкил или алкиларил.

38. Производно на доластатин 15 с формула



където

A е аминокиселинно производно, избрано от групата на D-N-метил-пиперидин-2-карбонил, N-етил-В-пиперидин-2-карбонил, N-изопропил-D-пиперидин-2-карбонил, N-метил-D-пролил, 1-аза-[3,3,0]бициклооктил-5-карбонил, N-метил-[2,2,5,5-тетраметил]-тиазолидин-2-карбонил, D,L-2-аминоиндан-1-карбонил, 5-[N,N-диметиламино]-5,6,7,8-тетрахидро-нафтаден-5-карбонил, 1-[N,N-диметиламино]индан-2-карбонил, N-метил-пиперидин-2-карбонил, N-метил-D,L-пролил, N-метил-1,2,3,4-тетрахидро-изохинолин-1-карбонил, N-етилазетидин-2-карбонил, N-изопропилазетидин-2-карбонил, 1-[N,N-диметиламино]-циклохексил-1-карбонил и 1-[N,N-диметиламино]циклопентил-1-карбонил;

В е валил;

D е N-метил-валил;

Е и F са поотделно пролил; и

L е C_1-C_6 -алкокси група или аминогрупа с формула R^1-N-R^2 , където R^1 и R^2 , независимо един от друг са избрани от групата на водород, C_1-C_6 -алкокси, хидрокси, нормален, цикличен или разклонен C_1-C_{10} -алкил или фенилалкил.

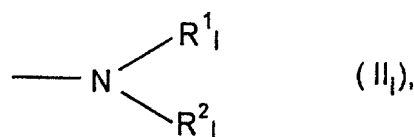
39. Използване на съединение съгласно всяка от претенции 1 до 39 за получаване на медикамент за използване при лечение на раково заболяване в бозайници.

40. Използване съгласно претенция 39, при което бозайникът е човек.

41. Съединение съгласно претенция 1, където L е заместена или незаместена amino или хидразидогрупа.

42. Фармацевтичен състав, характеризира се с това, че съдържа съединение съгласно претенция 41 и фармацевтично приемлив носител или разредител.

43. Състав съгласно претенция 42, характеризира се с това, че L е аминогрупа с формула II,

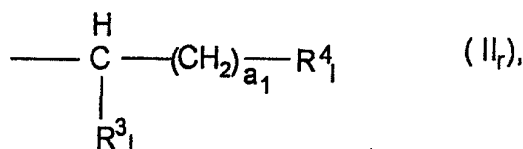


в която

R^1 е водороден атом, нормална или разклонена наситена или ненаситена C_1-C_{18} -алкокси група, заместена или незаместена арилоксигрупа, заместена или незаместена арил- C_1-C_6 -алкокси група, заместена или незаместена арилокси- C_1-C_6 -алкокси група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1-C_4 -алкил, метокси, етоксиди, трифлуорометил, диоксометилени или нитрогрупи; или хетероарил- C_1-C_6 -алкокси група; и

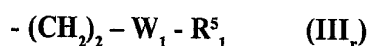
R^2 е водороден атом, нормална или разклонена C_1-C_{18} -алкилова група, нормална или разклонена C_1-C_{18} -аленилова група, C_3-C_{10} -циклоалкилова група, арилова група или заместена арилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1-C_4 -алкил, метокси, етоксиди, трифлуорометил, циано или нитро групи; C_1-C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметилена група, C_1-C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1-C_6 -диалкиламиногрупа, хетероарилова група или заместена хетероарилова група, производно на имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, оксазол, пиразол, тиафен, фуран, пирол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, пиразин, индол, бензофуран, бензотиафен, индол, изоиндол, индазол, хинолин, пиридазин, пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол или пиридин, при което заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1-C_6 -алкил, хидроксил или фенилова групи.

44. Състав съгласно претенция 43, характеризира се с това, че R^2 е с формула II,



в която a_1 е числото 0, 1, 2, 3, 4 или 5; R^3_1 е метил, етил, нормален пропил или изопропил, и R^4_1 е наситена или частично ненаситена карбоциклена система, съдържаща от около 3 до около 10 въглеродни атома, арилова група или заместена арилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитро групи; C_1 - C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1 - C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1 - C_6 -диалкиламиногрупа, хетероарилова група или заместена хетероарилова група, производно на имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, оксазол, пиразол, тиофен, фуран, пирол, 1,2,4-или 1,2,3-триазол, пиазин, индол, бензофуран, бензотиофен, индол, изоиндол, индазол, хинолин, пиридазин, пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол или пиридин, при което заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1 - C_6 -алкил, хидроксил или фенилова групи.

45. Състав съгласно претенция 43, характеризиращо се с това, че R^2_1 е с формула III_r ,

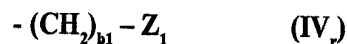


в която

W_1 е $\text{N}(\text{R}^6_1)$ група, кислороден атом или серен атом;

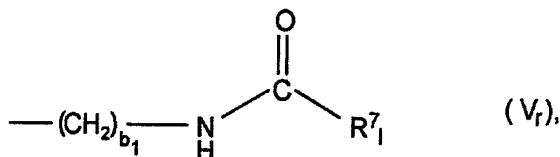
R^5_1 и R^6_1 са поотделно и независимо един от друг водороден атом или C_1 - C_4 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, арил, арилметил, заместен арил или заместена арилметилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуоро-метил, циано или нитро групи; C_1 - C_7 -алкоксикарбонилна група, диоксиметиленова група, C_1 - C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1 - C_6 -диалкиламиногрупа; или R^6_1 е C_1 - C_{18} -алканоилова група или бензоилова група.

46. Състав съгласно претенция 43, характеризиращо се с това, че R^2_1 е едновалентен радикал с формула IV_r ,



в която b_1 е числото 2, 3 или 4 и Z_1 е формилова, аминокарбонилна, хидразинокарбонилна група, циклична ацетална, циклична тиацетална, ациклична ацетална или ациклична тиацетална група.

47. Състав съгласно претенция 43, характеризиращо се с това, че R^2_1 е с формула V_r ,



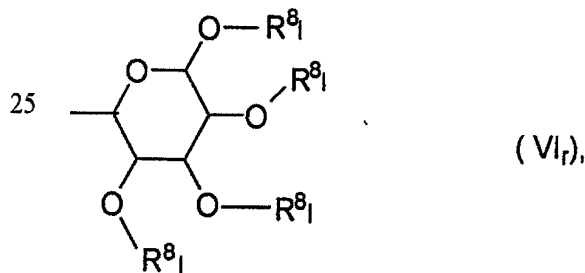
в която

b_1 е числото 2, 3 или 4; и

R^7_1 е полигликолова група с формула $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{d_1}-\text{CH}_3$, където

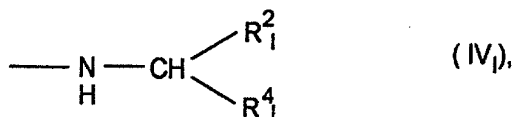
d_1 е цяло число в обхвата от около 2 до около 4 или от около 40 до около 90.

48. Състав съгласно претенция 44, характеризиращо се с това, че R^2_1 е с формула VI_r ,



и R^8_1 е водороден атом, или C_1 - C_4 -алканоилова, C_1 - C_4 -алкилова, бензоилова или бензилова група.

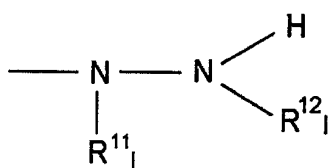
49. Състав съгласно претенция 42, характеризиращо се с това, че най-малко един от g и s е 1, и L е аминогрупа с формула IV_r ,



в която

R^2_1 и R^4_1 са всеки независимо водороден атом или C_1 - C_{10} -алкил; или R^2_1 , R^4_1 заедно с алфа-въглерода оформят C_5 - C_6 -карбоциклена група.

50. Състав съгласно претенция 42, характеризиращо се с това, че L е хидразидо група с формула V_r ,



в която

R^{12}_1 е водороден атом, нормална или разклонена C_1 - C_8 -алкилова група, C_3 - C_8 -циклоалкилова група, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкилова група, арилова група, арил- C_1 - C_4 -алкилова група, или заместена арилова група, или арил- C_1 - C_4 -алкилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече метокси, етокси, трифлуорометил, диоксиметиленова, нитро, цианогрупи, C_1 - C_7 -алкоксикарбонилна група, C_1 - C_7 -алкилсулфонилна група, аминогрупа или C_1 - C_6 -диалкиламиногрупи; или хетероарил- C_1 - C_4 -алкилова група, като хетероариловата група е производно на имидазол, пиразол, тиофен, фуран, тиазол, оксазол, пиразол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, оксадиазол, тиадиазол, изоксазол, изотиазол, пиразин, пиридазин, пиримидин, пиридин, бензофуран, бензотиофен, бензимидазол, бензотиазол, бензопиран, индол, изоиндол, индазол или хинолин, и заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1 - C_6 -алкил, хидроксил или фенилови групи; и R^{11}_1 е водороден атом, или г е 1, s е 1 или и двете г и s са 1, и R^{11}_1 е нормална или разклонена C_1 - C_8 -алкилова група, C_3 - C_8 -цикло-алкилова група, C_3 - C_8 -циклоалкил- C_1 - C_4 -алкилова група, арил- C_1 - C_4 -алкилова група, арилова група или заместена арил- C_1 - C_4 -алкилова група или арилова група, където ариловите заместители включват един или повече халогенни атоми, или една или повече C_1 - C_4 -алкилови групи, метокси, етокси, трифлуорометил, циано или нитро групи; C_1 - C_7 -алкоксикарбонил-

на група, диоксиметиленова група, C_1 - C_7 -алкил-сулфонилна група, аминогрупа или C_1 - C_6 -(V), диалкиламиногрупа, хетероарилова група или хетероарил- C_1 - C_4 -алкилова група, или заместена хетероарилова или хетероарил- C_1 - C_4 -алкилова група, производно на имидазол, изоксазол, изотиазол, тиазол, оксазол, пиразол, тиофен, фуран, пирол, 1,2,4- или 1,2,3-триазол, пиразин, индол, бензофуран, бензотиофен, индол, изоиндол, индазол, хинолин, пиридазин, пиримидин, бензимидазол, бензопиран, бензотиазол, оксадиазол, тиадиазол или пиридин, при което заместителите към хетероариловата група са избрани от една или повече C_1 - C_6 -алкил, хидроксилна или фенилова групи; или

R^{11}_1 и R^{12}_1 заедно образуват пропиленов мост или бутиленов мост.

51. Използване на съединение съгласно претенция 41, за получаване на медикамент за използване при инхибиране на образуването на твърди тумори в бозайници.

52. Използване на съединение съгласно претенция 41, за получаване на медикамент за използване при лечение на раково заболяване в бозайници.

53. Използване на съединение съгласно претенция 41, за получаване на медикамент за използване при лечение на твърди тумори в бозайници.

54. Използване съгласно претенции 51, 52 или 53, при което бозайникът е човек.

55. Използване съгласно претенции 51, 52 или 53, при което твърдят тумор е избран от групата на белодробните тумори, тумор на гърдата, тумор на дебелото черво, тумор на простатата, тумор на пикочния мехур, ректален, вътрематочен или хематологичен тумори.

СПИСЪК НА ПОСЛЕДОВАТЕЛНОСТИТЕ

<110> BASF Aktiengesellschaft

Janssen, Bernd

Barlozzari, Teresa

Haupt, Andreas

Zierke, Thomas

Kling, Andreas

<120> Производни на доластатин 15

<130> 2079.1004009 (BBC-023 PCT)

<140> PCT/US98/13901

<141> 1998-07-07

<160> 5

<170> FastSEQ for Windows Version 3.0

<210> 1

<211> 5

<212> PRT

<213> Изкуствена последователност

<220>

<223> Синтетична

<223> Съдържа Хаа при позиция 1. Хаа означава

няколко възможни неприродни аминокиселини както
са описани в описанието.

<400> 1

Хаа Val Val Pro Pro**1 5**

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Изкуствена последователност

<220>

<223> Синтетична

<223> Съдържа Хаа при позиция 1. Хаа означава
няколко възможни неприродни аминокиселини както
са описани в описанието.

<400> 2

Хаа Val Ile Pro Pro**1 5**

<210> 3

<211> 5

<212> PRT

<213> Изкуствена последователност

<220>

<223> Синтетична

<400> 3

Pro Val Val Pro Pro

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Изкуствена последователност

<220>

<223> Синтетична

<400> 4

Pro Ile Val Pro Pro

1 5

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Изкуствена последователност

<220>

<223> Синтетична

<400> 5

Gly Val Val Pro Pro

1 5

Издание на Патентното ведомство на Република България
1797 София, бул. "Д-р Г. М. Димитров" 52-Б

Експерт: К.Аничина

Редактор: Р.Георгиева

Пор. № 63697

Тираж: 40 СР