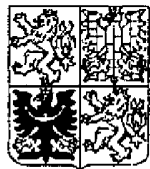


(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **14. 10. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.10.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/19538741**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 09. 98**
(Věstník č. 9/98)

(86) PCT číslo: **PCT/EP96/04462**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/14716**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 K 14/75
C 07 K 7/64
A 61 K 38/12
G 01 N 33/68

(71) Přihlašovatel:

MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT
BESCHRÄNKTER HAFTUNG, Darmstadt,
DE;

(72) Původce:

Jonczyk Alfred Dr., Darmstadt, DE;
Goodman Simon Lawrence, Darmstadt, DE;
Diefenbach Beate, Darmstadt, DE;
Sutter Arne, Darmstadt, DE;
Kessler Horst, Garching, DE;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
11000;

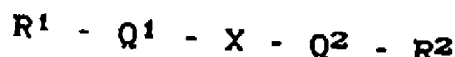
nové zbytky jsou navzájem vázány peptidovým způsobem prostřednictvím alfa-amino- a alfa-karboxylových skupin a kde je M vždy obsažen a má specifický význam a jeho soli, které jsou jako inhibitory integrinu vhodné pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování například nádorových onemocnění, osteoporózy, osteolytických nemocí a k potlačování angiogeneze.

(54) Název přihlášky vynálezu:

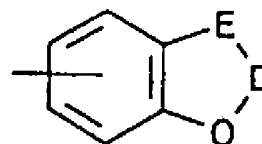
Deriváty cyklopeptidu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje

(57) Anotace:

Derivát cyklopeptidu obecného vzorce I, $R^1 - Q^1 - X - Q^2 - R^2$, kde Q^1 a Q^2 na sobě nezávisle chybí nebo je $-NH-/CH_2/n-CO-$, R^1 a R^2 na sobě nezávisle chybí nebo je cyklo-/Arg-Gly-Asp-Z/, kde Z je vázán v postranním řetězci ke Q^1 nebo Q^2 nebo, pokud Q^1 a/nebo Q^2 chybí k X, přičemž musí být obsažen alespoň jeden R^1 nebo R^2 , X je $-CO-R^{18}-CO-$ a pokud $R^1 - Q^1$ nebo $R^2 - Q^2$ chybí, je R^{10} , R^{13} , R^{16} , Het-CO nebo zbytek fluoroscentního barviva vázaný vazbou $-CONH-$, $-COO-$, $-NH-C(=S)-NH$, $-NH-C(=O)-NH$, $-SO_2NH-$ nebo $-NHCO-$ na sobě nezávisle je zbytek aminokyseliny nebo di-, tri- nebo tetrapeptidu, přičemž jsou aminokyseliny voleny na sobě nezávisle ze souboru Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val a M, přičemž tyto kyseliny mohou být také derivatizovány a aminokyseli-



(I)



(2)

01-778-98-Ho

Derivát cyklopeptidu, způsob jeho přípravy a farmaceutický prostředek, který ho obsahuje.

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů cyklopeptidu jako inhibitoru integrinu, způsobu jeho přípravy a farmaceutického prostředku, který ho obsahuje. Sloučeniny podle vynálezu jsou vhodné pro ošetřování například nádorových onemocnění, osteoporózy, osteolytických nemocí a k potlačování angiogenese.

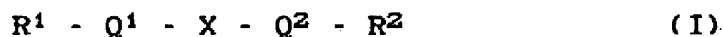
Dosavadní stav techniky

Podobné deriváty cyklických peptidů jako podle vynálezu jsou popsány v německém patentovém spise číslo DE 43 10 643.

Úkolem vynálezu je vyvinout nové sloučeniny s hodnotnými vlastnostmi, které by se zvláště hodily pro výrobu léčiv.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je derivát cyklopeptidu obecného vzorce I



kde

Q^1 a Q^2 na sobě nezávisle chybí nebo znamená skupinu
 $-NH-(CH_2)_n-CO-$,

R^1 a R^2 na sobě nezávisle chybí nebo znamená skupinu cyklo-(Arg-Gly-Asp-Z), kde skupina Z je vázána v postranním řetězci ke skupině Q^1 nebo Q^2 nebo, pokud Q^1 a/

nebo Q^2 chybí ke skupině X, přičemž musí být obsažena alespoň jedna skupina symbolu R^1 nebo R^2 ,

X znamená skupinu $-CO-R^{18}-CO-$ a pokud R^1-Q^1- nebo R^2-Q^2- chybí, znamená R^{10} , R^{13} , R^{16} , Het-CO nebo zbytek fluorescentního barviva, který je vázán prostřednictvím vazby $-CONH-$, $-COO-$, $-NH-C(=S)-NH-$, $-NH-C(=O)-NH-$, $-SO_2NH-$ nebo $-NHCO-$,

Z na sobě nezávisle znamená zbytek aminokyseliny nebo zbytek dipeptidu, tripeptidu nebo tetrapeptidu, přičemž jsou aminokyseliny voleny na sobě nezávisle ze souboru zahrnujícího Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln, Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser, Thr, Trp, Tyr, Val a M,

přičemž tyto kyseliny mohou být také derivatizovány a aminokyselinové zbytky jsou navzájem vázány peptidovým způsobem prostřednictvím alfa-aminoskupin a alfa-karboxylových skupin a

kde je M vždy obsažen,

M znamená $NH(R^8)-CH(R^3)-COOH$,

R^3 znamená $-R^5-R^4$, $-R^6-R^4$ nebo $-R^7-R^4$,

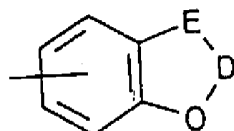
R^4 znamená $-OH$, NH_2 , SH nebo $COOH$,

R^5 znamená alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^6 znamená alkylenfenylenovou skupinu se 7 až 14 atomy uhlíku,

R^7 znamená alkylenfenylalkylenovou skupinu s 8 až 15 atomy uhlíku,

- R⁸ znamená H, A nebo alkylenfenylenovou skupinu se 7 až 12 atomy uhlíku,
- A znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- R¹⁰ znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jednou skupinou COOH, COOA, SR¹¹ nebo NR¹²R^{12'},
- R¹¹ znamená tritylovou skupinu, pyridyl-2-thioskupinu nebo alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- R¹², R^{12'} na sobě nezávisle znamená H, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu chránící aminoskupinu,
- R¹³ znamená aroylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, Hal, SR¹⁴ nebo NR¹⁵R^{15'},
- R¹⁴ znamená H nebo A,
- R¹⁵, R^{15'} znamená na sobě nezávisle H nebo A,
- R¹⁶ znamená aralkanoylovou skupinu se 7 až 19 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jednou, dvěma nebo třemi skupinami v arylovém podílu ze souboru zahrnujícího Hal, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a OH a přičemž arylovým podílem může být také skupina obecného vzorce



kde znamená

E CH_2 nebo atom O,

D skupinu karbonylovou nebo $[\text{C}(\text{R}^{17}\text{R}^{17'})]_m$,

$\text{R}^{17}, \text{R}^{17'}$ znamená na sobě nezávisle H nebo A,

R^{18} chybí nebo znamená R^{19} , R^{20} , $\text{R}^{19}-\text{R}^{20}-\text{R}^{19}$, nebo fenylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma na sobě nezávislými skupinami R^5 ,

R^{19} znamená alkýlenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, přičemž jedna nebo dvě methylenové skupiny jsou po případě nahrazeny S, $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C} \quad \text{C}-$,

R^{20} znamená cykloalkýlenovou skupinu s 3 až 7 atomy uhlíku,

Hal znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

Het mononukleární nebo binukleární, nasycenou, nenasyčenou nebo aromatickou heterocyklickou skupinu s 1 až 4 atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry, vázanou prostřednictvím dusíku nebo uhlíku, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný jednou, dvěma nebo třemi skupinami ze souboru zahrnujícího halogen, A, R^3 , $\text{NR}^4\text{R}^{4'}$, CN, NO_2 a karbonylový kyslík,

n 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

m 1 nebo 2,

za podmínky, že zbytky jsou aktivní aminokyseliny a deriváty aminokyselin a zahrnutý jsou D a L formy a

jeho soli.

Zjistilo se, že sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají při dobré snášenlivosti velmi hodnotné farmakologické vlastnosti. Především působí jako inhibitory integrinu, přičemž především inhibují vzájemné působení alfav-, beta3- nebo beta5-integrinových receptorů s ligandy, například vázání fibrinogenu na beta3-integrinový receptor. Sloučeniny podle vynálezu inhibují zvláště aktivitu v případě integrinu alfav-beta3, alfavbeta5 a alfaIIbbeta3 a také alfavbeta1, alfavbeta6 a alfavbeta8. Toto působení lze doložit například způsobem, který popsal J. W. Smith a kol. (J.Biol.Chem. 265, str. 12267 až 12271, 1990).

P.C. Brooks, R.A. Clark a D.A. Cheresh (Science 264, str. 569 až 571, 1994) uvádějí, že vývoj angiogeneze závisí na vzájemném působení vaskulárního integrinu a extracelulárních matricových proteinů.

Možnost použití cyklického peptidu podle vynálezu k inhibici tohoto vzájemného působení a tím navození apoptosy (programované umírání buněk) angiogenních vaskulárních buněk působením cyklického peptidu popsal P.C. Brooks, A.M. Montgomery, M. Rosenfeld, R.A. Reisfeld, T.-Hu, G. Klier a D.A. Cheresh (Cell 79, str. 1157 až 1164, 1994).

Sloučeniny obecného vzorce I, které blokují interakci integrinových receptorů a ligandů, jako fibrinogen k fibrinogennímu receptoru (glykoprotein IIb/IIIa) předcházejí jakožto GPIIb/IIIa antagonisty, rozšiřování nádorových buněk jakožto důsledek metastáz. Je to doloženo následujícím pozorováním:

Sloučeniny jsou schopné inhibovat vazbu metalloproteináz na integriny a tak předcházet tomu, aby buňky využívaly enzymatickou aktivitu proteináz. To je například popsáno inhibicí

vázání matricové metalloproteinázy (MMP-2) na vitronektionový receptor alfavbeta3 cyklickým RGD peptidem (P.C. Brooks a kol. Cell 85, str. 683 až 693, 1996).

K rozšiřování nádorových buněk z lokalizovaného nádoru do vaskulárního systému dochází vytvářením mikroagregátů (mikrothrombů) jako následek vzájemného působení nádorových buněk a krevních destiček. Nádorové buňky se zastíňují jako výsledek prolekce podpořené mikroagregáty a nejsou rozpoznány buňkami imunního systému. Mikroagregáty se usazují na stěnách cév, tím usnadňují další penetraci nádorových buněk do tkáně. Jelikož je vytváření mikrotrombů zprostředkováváno vázáním fibrinogenu na fibrinogenové receptory na aktivovaných krevních destičkách, mohou být GPIIa/IIIb antagonisty považovány za účinné inhibitory metastáz.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jakožto léčivově účinné látky v humánní a veterinární medicíně k prevenci a/nebo k ošetřování trombózy, infarktu myokardu, arteriosklerózy, zánětů, mrtvice, anginy pectoris, nádorových onemocnění, osteolytických nemocí, jako je osteoporóza, patologických angiogenních nemocí, jako jsou záněty, oftalmologických onemocnění, diabetické retinopatie, svalové degenerace, myopatie, okulární histoplazmosy, revmatické artritidy, osteoartritidy, rhubeotického glaukomu, vředovité kolitidy, Crohnovy nemoci, aterosklerózy, lupenky, restenózy po angioplastii, virální infekce, bakteriální infekce, houbové infekce, akutního selhání jater a pro podporu hojení ran.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jakožto antimikrobiálně působící látky při operacích, při kterých se používá biologického materiálu, implantátů, katetrů nebo srdečních stimulatorů. Přitom tyto sloučeniny působí antisepticky. Účinnost antimikrobiální aktivity se může doložit způsobem, který popsal P. Valentin-Weigand a kol. (Infection and

Immunity, str. 2851 až 2855, 1988).

Uváděné zkratky zbytků aminokyselin znamenají zbytky následujících aminokyselin:

Abu	4-aminomáselná kyselina
Aha	6-aminohexanová kyselina, 6-aminokapronová kyselina
Ala	alanin
Asn	asparagin
Asp	asparagová kyselina
Arg	arginin
Cys	cystein
Dab	2,4-aminomáselná kyselina
Dap	2,3-diaminopropionová kyselina
Gln	glutamin
Glp	proglutaminová kyselina
Glu	glutaminová kyselina
Gly	glycin
His	histidin
homo-Phe	homo-fenylalanin
Ile	isoleucin
Leu	leucin
Lys	lysin
Met	methionin
Nle	norleucin
Orn	ornitin
Phe	fenylalanin
Phg	fenylglycin
4-Hal-Phe	4-halogenfenylalanin
Pro	prolin
Ser	serin
Thr	threonin
Trp	tryptofan
Tyr	tyrosin
Val	valin

Kromě toho se ještě uvádějí zkratky, které mají následující význam:

Ac	acetyl
BOC	terc. -butoxykarbonyl
CBZ nebo Z	benzyloxykarbonyl
DCCI	dicyklohexylkarbodiimid
DMF	dimethylformamid
EDCI	N-ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)karbodiimid,
Et	ethyl
FCA	fluoresceinkarboxylová kyselina
FITC	fluoresceinisothiokyanát
Fmoc	9-fluorenylmethoxykarbonyl
FTH	fluoresceinthiomočovina
HOBt	1-hydroxybenzotriazol
HONSu	N-hydroxysukcinimid
Me	methyl
MBHA	4-methylbenzhydrylamin
Mtr	4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonyl
OBu ^t	terc. -butylester
Oct	oktanoyl
OMe	methylester
OEt	ethylester
POA	fenoxyacetyl
Sal	salicyloyl
TFA	trifluoroctovou kyselinu
Trt	trityl (trifenylmethyl).

Shora uvedené aminokyseliny mohou být v několika enantiomerních formách, všechny tyto formy a také jejich směsi (například DL formy) vynález zahrnuje, například jako integrační formu sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu. Kromě toho mohou být aminokyseliny, například jako integrační část sloučenin obecného vzorce I, chráněny o sobě známými chránicími skupinami.

Sloučeniny podle vynálezu zahrnují také tak zvané pro-drogy, to znamená sloučeniny obecného vzorce I, které jsou mo-difikovány například alkylovými nebo acylovými skupinami, cuk-ry nebo oligopeptidy, které se rychle odštěpí v organismu za uvolnění aktivních sloučenin podle vynálezu. Vynález zahrnuje také biologicky odbouratelné polymerní deriváty sloučenin pod-le vynálezu, jak se popisuje v literatuře (například Int. J. Pharm. 115, str. 61 až 67, 1995).

Způsob přípravy derivátu cyklopeptidu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, spočívá pod-le vynálezu v tom, že

a) sloučenina obecného vzorce II



kde Q^1 a R^1 mají shora uvedený význam, se acyluje slouče-ninou obecného vzorce III



kde X má shora uvedený význam a L znamená atom chloru, bro-mu, jodu nebo volnou nebo funkční reaktivní skupinou modi-fikovanou hydroxylovou skupinu, nebo

b) sloučenina obecného vzorce IV



kde Q^2 a R^2 mají shora uvedený význam, se acyluje slouče-ninou obecného vzorce V



kde R^1 , Q^1 , X a L mají shora uvedený význam, nebo

c) sloučenina obecného vzorce II



kde Q^1 a R^1 mají shora uvedený význam, se nechává reagovat
adiční reakcí se sloučeninou obecného vzorce VI



kde X má shora uvedený význam a U znamená skupinu vzorec
-N=C=O, -N=C=S nebo maleimidyllovou skupinu, nebo

d) se sloučenina obecného vzorce I uvolňuje ze svých funkčních
derivátů zpracováním solvolýzačním nebo hydrogenolýzačním
činnidlem,

a/nebo se zásaditá nebo kyselá sloučenina převádí na svoji sůl
zpracováním kyselinou nebo zásadou.

Shora uvedené symboly Q^1 , Q^2 , R^1 , R^2 , X a L mají význam
uvedený u obecných vzorců I, II a III, pokud není jinak vyslo-
veně uvedeno.

Ve shora uvedených vzorcích se míní alkylem především
methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek-
butyl or tert-butyl, a pentyl, 1-,
2- or 3-methylbutyl, 1,1-, 1,2-, 2,2-dimethylpropyl,
1-ethylpropyl, hexyl, 1-, 2-, 3-, 4-methylpentyl,
1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3-, 3,3-dimethylbutyl,
1-, 2-ethylbutyl, 1-ethyl-1-methylpropyl, 1-ethyl-2-
methylpropyl, 1,1,2-, 1,2,2-trimethylpropyl.

Ve shora uvedených vzorcích se míní alkylenelem především
methylen, ethylen, propylen, butylen, pentylen nebo hexylen.

Alkylfenylem se míní především benzyl nebo fenethyl.

Alkylfenylalkylenem se míní především 4-methylenbenzyl nebo 4-ethylenbenzyl.

Symbol Q^1 a Q^2 znamená především vždy na sobě nezávisle zbytek 6-aminohexanové kyseliny (6-aminokapronové kyseliny) nebo chybí, s výhodou například skupina Q^1 znamená zbytek 6-aminohexanové kyseliny a skupina symbolu Q^2 chybí.

Symbol M znamená především Dap, Ser, Cys, Asp, D-Asp, Dab, homoserin, homocystein, Glu, D-Glu, Thr, Orn, Lys, D-Lys, 4-aminomethyl-Phe nebo 4-aminomethyl-D-Phe.

Aminokyselinami nebo zbytky aminokyselin ve smyslu symbolu Z se míní také v derivatizované formě N-methyl, N-ethyl, N-propyl, N-benzyl nebo α -methylderiváty. Přednost se dává také derivátům Asp a Glu, zvláště methyl, ethyl, propyl, butyl, terc.-butyl, neopentyl nebo benzylesterům postranních karboxylových skupin a také derivátům Arg, které mohou být substituovány na $-NH-C(=NH)-NH_2$ acetylem, benzoylem, methoxykarbonylem nebo ethoxykarbonylem.

Z znamená s výhodou M, přičemž se přednostně uvádí

D-Phe-M, D-Trp-M, D-Tyr-M, D-Phe-Lys, D-Phe-D-Lys, D-Trp-Lys, D-Trp-D-Lys, D-Tyr-Lys, D-Tyr-D-Lys, D-Phe-Orn, D-Phe-Dab, D-Phe-Dap, D-Phe-D-Orn, D-Phe-D-Dab, D-Phe-D-Dap, D-Phe-4-aminomethyl-Phe, D-Phe-4-aminomethyl-D-Phe, D-Trp-4-aminomethyl-Phe, D-Trp-4-aminomethyl-D-Phe, D-Tyr-4-aminomethyl-Phe, D-Tyr-4-aminomethyl-D-Phe, D-Phe-Asp, D-Phe-D-Asp, D-Trp-Asp, D-Trp-D-Asp, D-Tyr-Asp, D-Tyr-D-Asp, D-Phe-Cys, D-Phe-D-Cys, D-Trp-Cys, D-Trp-D-Cys, D-Tyr-Cys, D-Tyr-D-Cys, Phe-D-Lys, Trp-D-Lys, Tyr-D-Lys, Phe-Orn, Phe-Dab, Phe-Dap, Trp-Orn, Trp-Dab, Trp-Dap, Tyr-Orn, Tyr-Dab, Tyr-Dap, Phe-4-aminomethyl-D-Phe, Trp-4-aminomethyl-D-Phe,

Tyr-4-aminomethyl-D-Phe, Phe-D-Asp, Trp-D-Asp, Tyr-D-Asp, Phe-D-Cys, Trp-D-Cys, Tyr-D-Cys, D-Phe-Lys-Gly, D-Phe-M-Gly, D-Trp-Lys-Gly, D-Trp-M-Gly, D-Tyr-Lys-Gly, D-Tyr-M-Gly, D-Phe-Val-Lys, D-Phe-Gly-Lys, D-Phe-Ala-Lys, D-Phe-Ile-Lys, D-Phe-Leu-Lys, D-Trp-Val-Lys, D-Trp-Gly-Lys, D-Trp-Ala-Lys, D-Trp-Ile-Lys, D-Trp-Leu-Lys, D-Tyr-Val-Lys, D-Tyr-Gly-Lys, D-Tyr-Ala-Lys, D-Tyr-Ile-Lys, D-Tyr-Leu-Lys, a. M-Pro-Ala-Ser-Ser.

Skupinou $-R^6-R^4$ je s výhodou 2-, 3-, nebo 4-hydroxybenzyl, 2-, 3-, nebo 4-aminobenzyl, 2-, 3-, nebo 4-merkaptobenzyl, 2-, 3-, nebo 4-karboxybenzyl a také s výhodou 2-, 3-, nebo 4-hydroxyfenethyl, 2-, 3-, nebo 4-aminofenethyl, 2-, 3-, nebo 4-merkaptofenethyl nebo 2-, 3-, nebo 4-karboxyfenethyl.

Skupinou alkanoylovou je především formyl, acetyl, propionyl, butyryl, pentanoyl, hexanoyl, heptanoyl, oktanoyl, nonanoyl, dekanoyl, undekanoyl, dodekanoyl, tridekanoyl, tetradekanoyl, pentadekanoyl, hexadekanoyl, heptadekanoyl a oktadekanoyl.

Skupinou aroylovou je především benzoyl nebo naftoyl.

Skupinou symbolu R^{13} je především nesubstituovaný nebo, jak shora uvedeno, monosubstituovaný benzoyl, přičemž se jako výhodný uvádí benzoyl, o-, m-, p-methylbenzoyl, o-, m-, p-ethylbenzoyl, o-, m-, p-propylbenzoyl, o-, m-, p-isopropylbenzoyl, o-, m-, p-tert-butylbenzoyl, o-, m-, p-aminobenzoyl, o-, m-, p-(N-methylamino)-benzoyl, o-, m-, p-methoxybenzoyl, o-, m-, p-ethoxybenzoyl, o-, m-, p-(N,N-dimethylamino)-benzoyl, o-, m-, p-(N-ethylamino)-benzoyl, o-, m-, p-(N,N-diethylamino)-benzoyl, o-, m-, p-fluorobenzoyl, o-,

m- p-bromobenzoyl, o-, m- p-chlorobenzoyl, o-, m-,
 p-formylbenzoyl, o-, m-, p-acetylbenzoyl, o-, m-,
 p-propionylbenzoyl, o-, m-, p-butyrylbenzoyl, o-,
 m- or p-pentanoylbenzoyl, o-, m-, p-methylthiobenzoyl,
 with preference also being given to 2,3-, 2,4-,
 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-difluorobenzoyl, 2,3-, 2,4-,
 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-dichlorobenzoyl, 2,3-, 2,4-,
 2,5-, 2,6-, 3,4-, 3,5-dibromobenzoyl, 2-chloro-3-methyl-,
 2-chloro-4-methyl-, 2-chloro-5-methyl-,
 2-chloro-6-methyl-, 2-methyl-3-chloro-, 2-methyl-4-chloro-,
 2-methyl-5-chloro-, 2-methyl-6-chloro-,
 3-chloro-4-methyl-, 3-chloro-5-methyl-, 3-methyl-4-chlorobenzoyl,
 2-bromo-3-methyl-, 2-bromo-4-methyl-,
 2-bromo-5-methyl-, 2-bromo-6-methyl-, 2-methyl-3-bromo-,
 2-methyl-4-bromo-, 2-methyl-5-bromo-, 2-methyl-6-bromo-,
 3-bromo-4-methyl-, 3-bromo-5-methyl-, 3-methyl-4-bromobenzoyl,
 2,5- or 3,4-dimethoxybenzoyl.

Skupinou symbolu R¹⁶ je především nesubstituovaný nebo, jak shora uvedeno, monosubstituovaný fenylacetyl, přičemž se jako výhodný uvádí jednotlivě fenylacetyl, o-, m- nebo p-methoxyfenylacetyl, o-, m- nebo p-hydroxyfenylacetyl, o-, m- nebo p-ethoxyfenylacetyl, o-, m- nebo p-fluorfenylacetyl, o-, m- nebo p-bromfenylacetyl, o-, m- nebo p-chlorfenylacetyl, s výhodou také 3-fenylpropionyl, 4-fenylbutyryl, 5-fenylpentanoyl, 6-fenylhexanoyl, 7-fenylheptanoyl, 8-fenyloktanoyl, 9-fenylnonanoyl, 10-fenyldekanoyl, 11-fenylundekanoyl, 12-fenyldekananoyl, 13-fenyltridekanoyl a kromě toho 2,3-methylendioxyfenyl, 3,4-methylendioxyfenyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl nebo 2,3-dihydro-2-oxobenzofuranyl.

Cykloalkylenem se míní především cyklopropylen, 1,2-cyklobutylen nebo 1,3-cyklobutylen, 1,2- nebo 1,3-cyklopentylen, 1,2-, 1,3- nebo 1,4-cyklohexylen a přídatně 1,2-, 1,3- nebo 1,4-cykloheptylen.

Symbol D znamená především methylen, přičemž je výhodný také karbonyl.

Het znamená s výhodou 2- nebo 3-furyl, 2- nebo 3-thienyl, 1-, 2- nebo 3-pyrrolyl, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolyl, 2-, 4- nebo 5-oxazolyl, 3-, 4- nebo 5-isoxazolyl, 2-, 4- nebo 5-thiazolyl, 3-, 4- nebo 5-isothiazolyl, 2-, 3- nebo 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinyl, a s výhodou také 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3-, -5-yl, 1- or 5- tetrazolyl, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo 5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3- nebo -5-yl, 1,3,4-thiadiazol-2- or -5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3- nebo -5-yl, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo -5-yl, 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-2H-thiopyranyl, 2-, 3- nebo 4-4-H-thiopyranyl, 3- nebo 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofuryl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzothienyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolyl, 1-, 2-, 4- nebo 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7-benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6-, 7-benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-cinnolinyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- or 8-chinazolinyl. Heterocyklická skupina může být také částečně nebo plně

hydrogenována. Proto Het znamená také například

2,3-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furyl, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furyl, tetrahydro-2- nebo -3-furyl, 1,3-dioxolan-4-yl, tetrahydro-2- nebo -3-thienyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolyl, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolyl, 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinyl, tetrahydro-1-, -2- nebo -4-imidazolyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrazolyl, tetrahydro-1-, -3- nebo -4-pyrazolyl, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3-

nebo -4-pyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- nebo 4-piperidinyl, 2-, 3- or 4-morpholinyl, tetrahydro-2-, -3- nebo -4-pyranyl, 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxan-2-, -4- nebo -5-yl, hexahydro-1-, -3- nebo -4-pyridazinyl, hexahydro-1-, -2-, -4- nebo -5-pyrimidinyl, 1-, 2- nebo 3-piperazinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo -8-chinolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo -8-isochinolyl.

Výrazem skupina chránící aminoskupinu se míní především acetyl, propionyl, butyryl, fenylacetyl, benzoyl, toluyl, fenoxycetyl (POA), methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl, 2,2,2-trichlorethoxykarbonyl, terc.-butoxykarbonyl (BOC), 2-jodethoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl ("karbobenzoxo") (CBZ), 4-methoxybenzyloxykarbonyl, 9-fluorenylmethoxykarbonyl (FMOC), 4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonyl (Mtr) nebo benzyl.

Zbytkem fluorescentního barviva je především

7-acetoxycoumarin-3-yl, fluorescein-5-(a.../nebo 6-)yl, 2',7'-dichlorofluorescein-5-(and 6-)yl, dihydrotetramethylrosamin-4-yl, tetramethylrhodamin-5-(a.../or 6-)yl, 4,4-difluoro-5,7-dimethyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-ethyl nebo 4,4-difluoro-5,7-difenyl-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen-3-ethyl.

Vhodný zbytek fluorescentního barviva se zavedenými funkčními skupinami se může používat jako reakční činidlo pro přípravu sloučenin podle vynálezu obecného vzorce I, jak je popsáno v literatuře (například R.P. Haughland, Handbook of Fluorescent Probes and Research Chemicals, 5. vydání, 1992-1994, Molecular Probes, Inc.

Index m znamená především 1, přičemž také s výhodou 2.

Hal znamená především atom fluoru, chloru nebo bromu a také jodu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo několik chirálních center, a proto mohou být v různých stereoisomerních formách. Obecný vzorec I zahrnuje všechny tyto formy.

Vynález se týká zvláště sloučenin obecného vzorce I, kde alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některé výhodné skupiny sloučenin mají dílčí obecný vzorec Ia až Ih, který spadá pod obecný vzorec I, a kde jednotlivě nedefinované symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž znamená:

- | | | |
|-------|-----------------------|--|
| v Ia) | Q^1 , Q^2 a R^2 | chybí, |
| | R^1 | cyklo-(Arg-Gly-Asp-Z) a |
| | X | alkanoyl; |
| v Ib) | Q^1 , Q^2 a R^2 | chybí, |
| | R^1 | cyklo-(Arg-Gly-Asp-M) a |
| | X | alkanoyl; |
| v Ic) | Q^1 , Q^2 a R^2 | chybí, |
| | R^1 | cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) a |
| | X | alkanoyl; |
| v Id) | Q^1 a Q^2 | chybí, |
| | R^1 a R^2 | cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) a |
| | X | -CO-(CH ₂) _n -CO-; |
| v Ie) | Q^2 a R^2 | chybí, |
| | Q^1 | -NH-(CH ₂) ₅ -CO- , |
| | R^1 | cyklo-(Arg-Gly-Asp-Z) a |
| | X | zbytek fluorescentního barviva; |

v If)	Q ² a R ²	chybí,
	Q ¹	-NH-(CH ₂) ₅ -CO-;
	R ¹	cyklo-(Arg-Gly-Asp-M) a
	X	fluoresceinoyl;
v Ig)	Q ¹ a Q ²	chybí,
	R ¹ a R ²	cyklo-(Arg-Gly-Asp-M),
	X	-CO-(CH ₂) ₈ -CO-;
v Ih)	Q ¹ , Q ² a R ²	chybí,
	R ¹	cyklo-(Arg-Gly-Asp-Z) a
	X	-CH ₃ -(CH ₂) ₁₆ -CO-.

Zvláštní význam mají sloučeniny obecného vzorce VII



kde má Q¹ shora uvedený význam, přičemž je Q¹ vázán na postranní řetězec lysinu nebo v případě, kdy Q¹ chybí, je X vázán na postranní řetězec lysinu a X znamená především alkanoyl s 1 až 18 atomy uhlíku, který je nesubstituován nebo je jednou substituován skupinou ze souboru zahrnujícího COOH, COOA, SR¹⁴ nebo NR¹⁵R^{15'}, FCA nebo FTH nebo aroyl se 7 až 11 atomy uhlíku, který je nesubstituován nebo je substituován jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku, Hal, SR¹⁴ nebo NR¹⁵R^{15'}, přičemž R¹⁴, NR¹⁵ a R^{15'} mají shora uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce I a také výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of organic chemistry], Georg Thieme-Verlag, Stuttgart) za reakčních podmínek, které jsou pro uvedené reakce známé a vhodné. Je také možné používat blíže nepopsaných obměn takových způsobů.

Výchozí látky se popřípadě připravují in situ, takže se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používají pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

S výhodou se sloučeniny obecného vzorce I připravují tak, že se nechávají reagovat sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce III.

Zpravidla jsou sloučeniny obecného vzorce II a sloučeniny obecného vzorce III známy. Pokud nejsou známy, mohou se připravovat o sobě známými způsoby.

Ve sloučenině obecného vzorce III je skupinou L s výhodou skupina předaktivované karboxylové kyseliny, s výhodou karboxylhalogenidu, symetrického nebo smíšeného anhydridu nebo aktivního esteru. Skupiny této povahy pro aktivaci karboxylové skupiny v typických acylačních reakcích jsou v literatuře popsány (například Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of organic chemistry], Georg Thieme-Verlag, Stuttgart).

Aktivované estery se s výhodou vytvářejí in situ, například adicí HOBT nebo N-hydroxysukcinimidu.

Symbol L především znamená atom vodíku, fluoru, chloru, bromu nebo -ON-sukcinimid.

Reakce se zpravidla provádí v inertním organickém rozpouštědle v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, s výhodou v přítomnosti organické zásady, jako je například triethylamin, dimethylanilin, pyridin nebo chinolin nebo v přítomnosti nadbytku karboxylové složky obecného vzorce III.

Může být také výhodné přidávat hydroxid, uhličitán nebo hydrogenuhlíčitán alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo jinou sůl slabé kyseliny alkalického kovu nebo kovu alka-

lické zeminy, s výhodou draslíku, sodíku, vápníku nebo cesia.

V každém případě v závislosti na reakčních podmínkách je reakční doba několik minut až 14 dní, přičemž reakční teplota je přibližně -30 až 140°C , zpravidla -10 až 90°C a zvláště 0 až 70°C .

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné například uhlovodíky jako hexan, petroether, benzen, toluen nebo xylen; chlorované uhlovodíky jako trichlorethylen, 1,2-dichlorethan nebo tetrachormethan, chloroform nebo dichlormethan; alkoholy jako methanol, ethanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol nebo terc.-butanol; ethery jako diethylether, diisopropylether, tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan; glykolethery jako ethylenglykolmonomethylether nebo ethylenglykolmonoethylether (methylglykol nebo ethylglykol), ethylenglykoldimethylether (diglyme); ketony jako aceton nebo butanon; amidy jako acetamid, dimethylacetamid, dimethylformamid (DMF); nitrily jako acetonitril; sulfoxidy jako dimethylsulfoxid (DMSO); sirouhlík; organické karboxylové kyseliny jako je kyselina mravenčí nebo octová; nitrosloučeniny jako nitromethan nebo nitrobenzen; estery jako ethylacetát; a voda. Kromě toho jsou také vhodné směsi těchto rozpouštědel.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou získat reakcí sloučenin obecného vzorce IV se sloučeninami obecného vzorce V. Zpravila jsou sloučeniny obecného vzorce IV a sloučeniny obecného vzorce V známy. Pokud nejsou známy, mohou se připravovat o sobě známými způsoby.

Ve sloučenině obecného vzorce V je skupinou L s výhodou skupina předaktivované karboxylové kyseliny, s výhodou karbonylhalogenidu, symetrického nebo smíšeného anhydridu nebo aktivního esteru. Skupiny této povahy pro aktivaci karboxylové skupiny v typických acylačních reakcích jsou v literatuře po-

psány (například Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of organic chemistry], Georg Thieme-Verlag, Stuttgart).

Symbol L především znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo -ON-sukcinimid.

Reakce sloučeniny obecného vzorce IV se sloučeninou obecného vzorce V se provádí za o sobě známých podmínek se zřetelem na reakční dobu, reakční teplotu a používané rozpouštědlo, jak bylo shora popsáno pro reakci sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III.

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou získat reakcí sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce VI. Zpravila jsou sloučeniny obecného vzorce II a sloučeniny obecného vzorce VI známy. Pokud nejsou známy, mohou se připravovat o sobě známými způsoby.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce VI je typickou adicí isothiokyanátu. Adice tohoto typu jsou v literatuře popsány (například Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods of organic chemistry], Georg Thieme-Verlag, Stuttgart).

Cyklické sloučeniny se mohou připravovat cyklizací lineárních sloučenin, jak se v literatuře popsáno (německý patentový spis číslo DE 43 10 643 nebo Houben-Weyl, I.c., svazek 15/II, str. 1 až 806, 1974).

Sloučeniny obecného vzorce I se také mohou získat uvolňováním ze svých funkčních derivátů solvolýzou, zvláště hydrolyzou nebo hydrogenolýzou.

Výhodnými pro solvolýzu nebo pro hydrogenolýzu jsou sloučeniny, které mají místo jedné nebo několika volných aminosku-

pin a/nebo hydroxylových skupin odpovídající chráněné aminoskupiny nebo hydroxylové skupiny, s výhodou sloučeniny, které mají skupinu chránící aminoskupinu místo atomu vodíku, který je vázán na atom dusíku, například sloučeniny obecného vzorce I, které však obsahují skupinu NHR' (kde R' znamená skupinu chránící aminoskupinu, například skupinu BOC nebo CBZ) místo aminoskupiny NH_2 .

Kromě toho jsou výhodnými výchozí látky, které mají skupinu chránící hydroxylovou skupinu místo atomu vodíku hydroxylové skupiny, například sloučeniny obecného vzorce I, které však obsahují skupinu $\text{R}''\text{O}$ -fenylovou (kde R'' znamená skupinu chránící hydroxylovou skupinu) místo hydroxyfenylové skupiny.

V molekule výchozí látky může být také několik stejných nebo různých skupin chránících aminoskupinu a/nebo hydroxyskupinu. Pokud molekula obsahuje navzájem odlišné chránící skupiny, mohou se v mnoha případech tyto chránící skupiny selektivně odštěpovat.

Výraz "skupina chránící aminoskupinu" je obecně znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) aminoskupiny před chemickými reakcemi, které jsou však snadno odstranitelné, když je žádoucí reakce na jiném místě molekuly provedena. Typické pro takové skupiny jsou zvláště nesubstituované nebo substituované skupiny acylové, arylové, aralkoxy-methylové nebo aralkylové. Jelikož se skupiny, chránící aminoskupinu, po žádoucí reakci (nebo po sledu reakcí) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 a zvláště s 1 až 8 atomy uhlíku. Výraz "acylová skupina" je zde vždy míněn v nejširším slova smyslu. Zahrnuje acylové skupiny odvozené od alifatických, aralifatických, aromatických nebo heterocyklických karboxylových nebo sulfonových kyselin, jakožto zvláště skupiny alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové a především aralkoxykarbonylové. Jakožto

příklady takových acylových skupin se uvádějí skupiny alkanoylové jako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoylevé jako fenylacetylová skupina; aroylové jako benzoylová nebo toluylová skupina; aryloxyalkanoylové jako fenoxycetylová skupina (POA); alkoxykarbonylové, jako skupina methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová, terc.-butoxykarbonylová (BOC), 2-jodethoxykarbonylová; aralkoxykarbonylové jako skupina benzyloxykarbonylová ("karbobenzoxý"-CBZ), 4-methoxybenzyloxykarbonylová nebo 9-fluorenylmethoxykarbonylová (Fmoc) skupina a arylsulfonylové jako skupina 4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonylová (Mtr). Výhodnými skupinami, chránícími aminoskupinu, jsou skupiny BOC a Mtr a také skupina CBZ, Fmoc, benzylová a acetylová skupina.

Výraz "skupina chránící hydroxyskupinu" je obecně rovněž znám a jde o skupiny, které jsou vhodné k ochraně (k blokování) hydroxyskupiny před chemickými reakcemi, které jsou však snadno odstranitelné, když je žádoucí reakce na jiném místě molekuly provedena. Typické pro takové skupiny jsou shora uvedené nesubstituované nebo substituované skupiny aryllové, aralkylové nebo acylové dále také skupiny alkylové. Jelikož se skupiny, chránící hydroxyskupinu, po žádoucí reakci (nebo reakčním sledu) odstraňují, nemá jejich druh a velikost rozhodující význam. Výhodnými jsou však skupiny s 1 až 20 a zvláště s 1 až 10 atomy uhlíku. Jakožto příklady skupin chránících hydroxylovou skupinu, se uvádějí skupina benzylová, p-nitrobenzylová, p-toluensulfonylová terc.-butylová a acetylová, přičemž jsou obzvláště výhodnými skupina benzylová a acetylová. Skupiny COOH v asparagové a v glutamové kyselině jsou především chráněny ve formě svých terc.-butylesterů (například Asp(OBut)).

Uvolňování sloučenin obecného vzorce I z jejich funkčních derivátů se daří - podle použité chránící skupiny - například silnými kyselinami, jako je zvláště kyselina trifluor-

octová a chloristá avšak také jinými silnými anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková nebo sírová, silnými organickými karboxylovými kyselinami, jako je trichlorooctová kyselina nebo sulfonovými kyselinami, jako je kyselina benzen-sulfonová nebo p-toluensulfonová. Je možné, nikoliv však vždy nutné provádět reakci v přítomnosti přídavných rozpouštědel.

Jakožto inertní rozpouštědla jsou vhodné organické například karboxylové kyseliny, jako je kyselina octová, ethery, jako je tetrahydrofuran (THF) nebo dioxan, amidy, jako je dimethylformamid (DMF), halogenované uhlovodíky, jako je dichlormethan, dále také alkoholy, jako je methanol, ethanol nebo isopropanol jakož také voda. V úvahu mohou přicházet také směsi těchto rozpouštědel. Kyseliny trifluorooctové se s výhodou používá v nadbytku bez přísady dalších rozpouštědel, kyseliny chloristé ve formě směsi kyseliny octové a 70% kyseliny chloristé v poměru 9 : 1. Reakční teplota pro odštěpení je účelně přibližně 0 až přibližně 50 °C, s výhodou 15 až 30 °C (teplota místnosti).

Skupina BOC, OBut a Mtr se může například s výhodou odštěpovat kyselinou trifluorooctovou v dichlormethanu nebo přibližně 3 až 5n kyselinou chlorovodíkovou v dioxanu při teplotě 15 až 30 °C, zatímco skupina FMOC přibližně 5 až 50% roztokem dimethylaminu, diethylaminu nebo piperidinu v dimethylformamidu při teplotě 15 až 30 °C.

Tritylová skupina se používá pro chránění aminokyselin histidin, asparagin, glutamin a cystein. V závislosti na žádaném konečném produktu se tritylová chránicí skupina odštěpuje použitím systému trifluorooctová kyselina/thiofenol ze všech těchto aminokyselin. Při použití systému trifluorooctová kyselina/anisol nebo trifluorooctová kyselina/thioanisol se tritylová skupina eliminuje jen z His, Asn a Gln, zatímco zůstává na Cys postranním řetězcí.

Hydrogenolyticky odstranitelné chránicí skupiny (například skupiny CBZ nebo skupina benzylová) se mohou odštěpovat například zpracováním vodíkem v přítomnosti katalyzátoru (například katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, jako palladium, účelně na nosiči, jako na uhlí). Jakožto rozpouštědlo se hodí shora uvedená rozpouštědla, zvláště například alkoholy, jako methanol nebo ethanol nebo amidy jako dimethylformamid. Hydrogenolýza se zpravidla provádí při teplotě přibližně 0 až 100 °C, za tlaku přibližně 0,1 až 20 MPa, s výhodou při teplotě 20 až 30 °C, za tlaku přibližně 0,1 až 1 MPa. Hydrogenolýza CBZ skupiny se daří například dobře na 5 až 10% palladiu na uhlí v methanolu, nebo za použití amoniumformátu (místo vodíku) na palladiu na uhlí v systému methanol/dimethylformamid při teplotě 20 až 30 °C.

Zásada obecného vzorce I se může kyselinou převádět na příslušnou adiční sůl s kyselinou, například reakcí ekvivalentních množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je ethanol a zkoncentrováním reakčního roztoku odpařením. Pro tuto reakci přicházejí v úvahu zvláště kyseliny, které poskytují fyziologicky nezávadné soli. Může se používat anorganických kyselin, jako jsou kyselina sírová, dusičná, halogenovodíkové kyseliny, jako chlorovodíková nebo bromovodíková, fosforečné kyseliny, jako kyselina ortofosforečná, sulfaminová kyselina a oorganické kyseliny, zvláště alifatické, alicyklické, aralifatické, aromatické nebo heterocyklické jednosytné nebo několikasytné karboxylové, sulfonové nebo sírové kyseliny, jako jsou kyselina mravenčí, octová, propionová, pivalová, diethyloctová, malonová, jantarová, pimelová, fumarová, maleinová, mléčná, vinná, jablečná, benzoová, salicylová, 2-fenylpropionová, nebo 3-fenylpropionová, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfonová, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s kyselinami, které

nejdou fyziologicky nezávadné, například pikráty, se může používat pro izolaci a/nebo pro čištění sloučenin obecného vzorce I.

Na druhé straně se kyseliny obecného vzorce I mohou převádět na své fyziologicky vhodné soli kovové nebo amoniové reakcí se zásadou. Jakožto obzvláště výhodné se uvádějí soli sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a amoniové a také substituované amoniové soli, například sůl dimethylamoniová, diethylamoniová nebo diisopropylamoniová, monoethanolamoniová, diethanolamoniová a diisopropanolamoniová, cyklohexylamoniová a dicyklohexylamoniová a dibenzylethylendiamoniová a také například arginin nebo lysin.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou používat pro výrobu farmaceutických prostředků, zvláště nechemickou cestou. Za tímto účelem se mohou převádět na vhodnou dávkovací formu s alespoň jedním pevným nebo kapalným a/nebo polokapalným nosičem nebo pomocnou látkou a popřípadě ve směsi s jednou nebo s několika jinými účinnými látkami.

Vynález se proto také týká prostředků, zvláště farmaceutických prostředků, obsahujících alespoň jednu sloučeninu obecného vzorce I, a/nebo její fyziologicky vhodnou sůl.

Těchto prostředků podle vynálezu se může používat jakožto léčiv v humánní a ve veterinární medicíně. Jakožto nosiče přicházejí v úvahu anorganické nebo organické látky, které jsou vhodné pro enterální (například orální) nebo pro parenterální nebo topické podávání a pro podávání ve formě inhalačních sprejů a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I podle vynálezu, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly a polyethylenglykoly, glycerintriacetát, želatina, glycidy, jako laktosa nebo škroby, stearát

hořečnatý, mastek a vazelina. Pro orální použití se hodí zvláště tablety, dražé, kapsle, sirupy, šťávy nebo kapky, pro rektální podání čípky, pro parenterální podání roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, emulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy, pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu vstřikovatelných prostředků. Prostředky se mohou sterilovat a/nebo mohou obsahovat pomocné látky, jako jsou kluzná činidla, konzervační, stabilizační činidla a/nebo smáčedla, emulgátory, soli k ovlivnění osmotického tlaku, pufrů, barviva, chuťové přísady a/nebo aromatické látky. Popřípadě, mohou obsahovat ještě jednu další nebo ještě několik dalších účinných látek, jako jsou například vitaminy. Pro podávání ve formě inhalačních srejů se může používat sprejů, které obsahují účinnou látku buď rozpuštěnou nebo suspendovanou ve hnacím plynu nebo ve směsi hnacích plynů (jako jsou například oxid uhličitý nebo fluorchlorované uhlovodíky). Pro tento účel se účinné látky používá s výhodou v mikronizované formě, popřípadě s alespoň jedním fyziologicky vhodným rozpouštědlem jako je například ethanol. Inhalační roztoky se mohou podávat za použití běžných inhalačních zařízení.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezávadné soli se mohou používat jakožto inhibitory integrinu pro ošetřování nemocí, zvláště patologických angiogenních nemocí, trombós, infarktů srdce, koronárních nemocí srdce, arteriosklerosy, nádorů, osteoporosy, zánětů a infekcí.

Sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla podávají v dávkách podobných jako známé peptidy, zvláště však podobných jako sloučeniny popsané v americkém patentovém spise číslo US-A-4 472305, s výhodou v množství 0,05 až 500 mg, především v množství 0,5 až 100 mg na dávkovací jednotku. Denní dávka je s výhodou přibližně 0,01 až 2 mg/kg tělesné hmotnosti.

Určitá dávka pro každého jednotlivého jedince závisí na nej-různějších faktorech, například na účinnosti určité použité sloučeniny, na stáří, tělesné hmotnosti, všeobecném zdravotním stavu, pohlaví, stravě, na okamžiku a cestě podání, na rychlosti vylučování, na kombinaci léčiv a na závažnosti určitého onemocnění. Výhodné je orální podávání.

Kromě toho se nové sloučeniny obecného vzorce I mohou používat v analytické a v molekulární biologii.

Nové sloučeniny obecného vzorce I, kde znamená X zbytek fluorescentního barviva, který je vázán prostřednictvím -CONH-, -COO-, -NH-C(=S)-NH-, -NH-C(=O)-NH-, -SO₂NH- nebo -NHCO- se mohou používat jako diagnostické markery v analýze FACS (fluorescence activated cell sorter) a ve fluorescenční mikroskopii.

Používání značených sloučenin ve fluorescenční mikroskopii je popsáno v literatuře (například Y.-L. Wang a D.L. Taylor "Fluorescence Microscopy of Living Cells in Culture, Part A + B, Academic Press, Inc. 1989).

Nové sloučeniny obecného vzorce I se také mohou používat v afinitní chromatografii pro eluování vázaných proteinů. Obzvláště se jich může používat jako integrinových ligandů pro eluování integrinů.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Teploty se udávají vždy ve °C. Výraz "obvyklé zpracování" v následujících příkladech praktického provedení znamená: Popřípadě se přidává voda, reakční směs se popřípadě podle konstituce konečného produktu upravuje na hodnotu pH 2 až 10, extrahuje se ethylacetátem nebo dichlormethanem, produkt se oddělí, organické fáze se vysuší síranem sodným, odpaří se a čistí se chromatografií na silikagelu a/ nebo krystalizací. Hodnoty R_f jsou na silikagelu za použití

jako mobilní fáze systému ethylacetát/methanol 9:1.

Retenční doba (v minutách) RT ve chromatografii HPLC je pro následující systémy:

A

Sloupec: Nucleosil 7C 18 250 x 4 mm.

Eluční činidlo A: 0,1 % TFA ve vodě.

Eluční činidlo B: 0,1 % TFA v acetonitrilu.

Průtoková rychlost: 1 ml/min

Gradient: 20 až 50 % B/30 min.

B

Gradient 50 min 0 až 80 % 2-propanolu ve vodě obsahující 0,3 % TFA při 1 ml/min na Lichrosorbu RP Select B (7 µm) 250 x 4 mm sloupec.

C

Sloupec: Lichrospher (5 µm) 100 RP8 125 x 4 mm.

Eluční činidlo A: 0,1 M fosforečnan sodný, hodnota pH 7,0.

Eluční činidlo B: 0,005 M fosforečnan sodný, hodnota pH 7,0/
obj. 60 % 2-propanolu.

Průtoková rychlost: 0,7 ml/min

Gradient: 1 až 99 % B/50 min.

Hmotová spektrometrie (MS): EI (ionizace srážkami elektronů) M⁺
(FAB (bombardování rychlými atomy (M+H)⁺

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Přidá se 1,0 g N-sukcinimidylesteru O-acetylsalicylové kyseliny [přípravitelný reakcí acetylsalicylové kyseliny s HONSu v ethylacetátu, DMF a 1,2 ekvivalentů diisopropylkarbodiimidu, FAB 278] a 0,5 g triethylaminu do roztoku 3,05 g cyklo-(Arg-

Gly-Asp-D-Phe-Lys) [připravitelného cyklizací H-Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(BOC)-OH za získání cyklo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(BOC)) a pak eliminací chránících skupin] ve 100 ml dimethylformamidu. Směs se míchá po dobu pěti hodin při teplotě místnosti a obvyklým zpracováním a eliminací acetylové skupiny se získá cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Sal)) x TFA; RT[B] 22,0; FAB 724.

Obdobně se získá reakcí cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) a

N-sukcinimidylesteru fenypropionové kyseliny (PhEtCO-ONSu):
cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-PhEtCo)) x TFA
RT[B] 28,2; FAB 736;

N-sukcinimidylesteru 3,3,3-tris(4-chlorfenylpropionové kyseliny (TCPP-ONSu):
cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-TCPP)) x TFA
RT[B] 33,19; FAB 992;

N-sukcinimidylesteru S-tritylmerkaptopropionové kyseliny (TrtSEtCO-ONSu):
cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-TrtSEtCO)) x TFA
RT[B] 33,4; FAB 934;

benzyloxykarbonylchloridu:
cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-CBZ)) x TFA

oktanoylanhydridu:
cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Oct)) x TFA
RT[B] 27,58; FAB 730;

acetanhydridu:
cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Ac)) x TFA
RT[B] 17,02; FAB 646;

FCA-N-sukcinimidylesteru:

cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-FCA)) x TFA
RT[B] 24,28; FAB 962;

FITC:

cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-FTH)) x TFA
RT[B] 27,3; FAB 994;
vnitřní sůl s NH₄HCO₃; RT[B] 22,26.

Následující sloučenina se získá obdobným způsobem reakcí
cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(Me)-Lys) a FITC:

cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(Me)-Lys(N^ε-FTH))
RT[B] 22,64; FAB 1007;

a benzyloxykarbonylchloridu (CBZ-Cl):

cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-N(Me)-Lys(N^ε-CBZ))
RT[B] 23,35; FAB 752.

Příklad 2

Přidá se 6 g BOC-Aha-N-sukcinimidylesteru do roztoku 3,05 g cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) ve 40 ml 5% vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a 40 ml tetrahydrofuranu. Směs se míchá po dobu čtyř hodin a obvyklým zpracováním se získá cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(BOC-Aha)), RT[C] 27,7; FAB 817. Po odstranění skupiny BOC v systému kyselina chlorovodíková/dioxan obvyklým zpracováním se získá cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Aha)) x 2 TFA, RT[C] 14,76; FAB 717.

Cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-FCA-Aha)), RT[B] 23,8;
FAB 1075 se získá obdobně jako podle příkladu 1 následnou reakcí s FCA-N-sukcinimidylesterem.

Obdobně se získá reakcí cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Aha)) a

FITC:

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

acetanhydridu

cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Ac-Aha)) x TFA;

RT[B] 17,1; FAB 759.

Příklad 3

Podobně jako podle příkladu 2 se získá cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-BOC-Aha)-Gly) z cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys-Gly) [připravitelného cyklizací H-Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(BOC)-Gly-OH za získání cyklo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(BOC)-Gly) a eliminací chránící skupiny] a BOC-Aha-N-sukcinimidylesteru. Odstraněním skupiny BOC v systému kyselina chlorovodíková/dioxan obvyklým zpracováním se získá cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Aha)-Gly) x 2 TFA.

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1 a následnou reakcí s cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Aha)-Gly) x 2 TFA se sukcinimidylesterem fenylpropionové kyseliny se získá cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-PhEtCO-Aha)-Gly).

Podobným způsobem se získá reakcí cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^ε-Aha)-Gly) a

oktanoylanhydridu:

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

FCA-N-sukcinimidylesteru:

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

FITC:

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

Obdobným způsobem jako podle příkladu 2 se získá cyklo-

(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys(N^ε-BOC-Aha)) x TFA z cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys). [připravitelného cyklizací H-Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Val-Lys(BOC)-OH za získání cyklo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Val-Lys(BOC)) a eliminací chránící skupiny] a z BOC-Aha-N-sukcinimidylesteru. Odstraněním skupiny BOC v systému kyselina chlorovodíková/dioxan obvyklým zpracováním se získá cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys(N^ε-Aha)) x 2 TFA.

Obdobným způsobem jako podle příkladu 1 se získá cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys(N^ε-PhEtCo-Aha)) následnou reakcí cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Val-Lys(N^ε-Aha)) x 2 TFA se sukcinimidylesterem fenylpropionové kyseliny.

Příklad 4

Obdobným způsobem jako podle příkladu 2, reakcí sukcinimidylesteru BOC aminokapronové kyseliny a cyklických sloučenin
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Lys)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys)

cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Lys)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dab)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Cys)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Cys)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Lys)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Lys)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Lys)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Cys)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-Dab)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Cys)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Cys)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Orn)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Orn)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Orn)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Orn)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Orn)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Orn)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dab)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dab)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dap)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dap)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dap)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Dap)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Dap)
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Dap)

získají následující peptidy:

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

cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Lys(N^ε-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Lys(N^ε-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Lys(N^ε-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Cys(S-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-Dab(N^γ-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Cys(S-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Cys(S-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Orn(N^δ-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dab(N^γ-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dab(N^γ-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dap(N^β-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dap(N^β-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dap(N^β-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Dap(N^β-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Dap(N^β-BOC-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Dap(N^β-BOC-Aha)).

Po eliminaci skupiny BOC v systému kyselina chlorovodíková/dioxan se získají následující sloučeniny ("A"):

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

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

Následující sloučeniny se získají reakcí s oktanoylanhydridem:

cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Lys(N^ε-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys(N^ε-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Lys(N^ε-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys(S-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dab(N^γ-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Cys(S-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Cys(S-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Lys(N^ε-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Lys(N^ε-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Lys(N^ε-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Cys(S-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-Dab(N^γ-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Cys(S-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Cys(S-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Orn(N^δ-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Orn(N^δ-Okt-Aha))

cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Orn(N^δ-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Orn(N^δ-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Orn(N^δ-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Orn(N^δ-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dab(N^γ-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dab(N^γ-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dap(N^β-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dap(N^β-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dap(N^β-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Dap(N^β-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Dap(N^β-Okt-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Dap(N^β-Okt-Aha)).

Následující sloučeniny se získají obdobnou reakcí sloučenin "A" s FCA-N-sukcinimidylesterem:

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

- 362 -

cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dab(N^γ-FCA-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dab(N^γ-FCA-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dap(N^β-FCA-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dap(N^β-FCA-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dap(N^β-FCA-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Dap(N^β-FCA-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Dap(N^β-FCA-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Dap(N^β-FCA-Aha)).

Následující sloučeniny se získají obdobnou reakcí sloučenin "A" s N-sukcinimidylesterem O-acetylsalicylové kyseliny:

cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dab(N^γ-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Lys(N^ε-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-D-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Phe-Dab(N^γ-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Trp-D-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-Tyr-D-Cys(S-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Orn(N^δ-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dab(N^γ-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dab(N^γ-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-Dap(N^β-Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-Dap(N^β-Ac-Sal-Aha))

cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Dap(N^{β} -Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Trp-D-Dap(N^{β} -Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Tyr-D-Dap(N^{β} -Ac-Sal-Aha))
 cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-D-Dap(N^{β} -Ac-Sal-Aha)).

s deacetylovanými sloučeninami, které se oddělí za běžných chromatografických podmínek, také současně vznikajícími.

Příklad 5

Cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N -HSEtCO)) $\times$ FTA, RT[B] 18,54; FAB 692 se získá obvyklým zpracováním eliminací tritylové skupiny z cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N -TrtSEtCO)) za použití systému TFA/thiofenol.

Příklad 6

Přidají se 2 g sukcinimidylesteru monomethylesteru jantarové kyseliny a 0,5 g triethylaminu do roztoku 3,05 g cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) ve 100 ml dichlormethanu. Reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu pěti hodin a obvyklým zpracováním se získá cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^{ϵ} -H₃COCO(CH₂)₂CO)). Cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^{ϵ} -HOCO-(CH₂)₂-CO)) se získá hydrolyzou esteru vodným roztokem hydroxidu draselného. Cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N -SuN-O-CO-(CH₂)₂-CO)) se získá následnou reakcí s HONSu v ethylacetátu. Obdobně jako podle příkladu 1 se získá následující sloučenina reakcí s cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys-Gly: cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N^{ϵ} -CO(CH₂)₂CO-R²)), kde znamená R² cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys(N)-Gly.

Příklad 7

Přidá se 0,5 ml kyseliny octové a 0,5 g palladia na ak-

livním uhlí do roztoku 1,17 g cyklo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(CBZ)) v 50 ml dimethylacetamidu a reakční směs se míchá po dobu dvou hodin v prostředí vodíku. Cyklo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys) ("B"); RT [A, 30 až 80% acetonitril] 18,6, se získá po oddělení katalyzátoru a po obvyklém zpracování. Přidá se 0,075 g anhydridu kyseliny jantarové do roztoku 0,3 g "B" v 15 ml dimethylformamidu a reakční směs se míchá při teplotě místnosti po dobu 12 hodin. Po obvyklém zpracování se získá 0,26 g cyklo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(N -CO(CH₂)₂-COOH) ("C"); RT [A 30 až 80% acetonitril] 19,2; FAB 972.

Přidá se 0,1 g EDCI x HCl, 0,075 g HOBt a roztok 0,3 g "C" v 15 ml DMF do roztoku 0,23 g "B" ve 20 ml DMF a směs se míchá po dobu 12 hodin. Po obvyklém zpracování se získá cyklo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys)₂(COCH₂CH₂-CO) ("D"); RT [A, 30 až 80% acetonitril] 26,6; FAB 1826.

Roztok, obsahující 85,5 % TFA, 2 % vody, 2,5 % ethandithiolu, 5 % fenolu, 5 % thioanisolu a 0,25 g "D" se míchá při teplotě místnosti po dobu 24 hodin. Po obvyklém zpracování se získá cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)₂(COCH₂CH₂-CO); RT [A, 10 až 50% acetonitril] 20,2; FAB 1289.

Podobným způsobem se získá reakcí

cyklo-(Arg(Mtr)-Gly-Asp(OBut)-D-Phe-Lys(CBZ)) a anhydridu kyseliny dihydridipropionové (DlDB-OH) bis-N -cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys)-DlDP; RT 20,73; FAB 1382.

Následující příklady blíže objasňují, nijak však neomezuji farmaceutické prostředky podle vynálezu:

Příklad A

Injekční ampulky

Roztok 100 g účinné látky obecného vzorce I a 5 g dinatriumhydrogenfosfátu se ve 3 litrech dvakrát destilované vody upraví 2 n kyselinou chlorovodíkovou na hodnotu pH 6,5, sterilně se filtruje, plní se do injekčních ampulí, za sterilních podmínek se lyofilizuje a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B

Čípky

Roztáví se směs 20 g účinné látky obecného vzorce I se 100 g sojového lecithinu a 1400 g kakaového másla, vlije se do forem a nechá se ztuhnout. Každý čípek obsahuje 20 mg účinné látky.

Příklad C

Roztok

Připraví se roztok 1 g účinné látky obecného vzorce I a 9,38 g dihydrátu natriumdihydrogenfosfátu, 28,48 g dinatriumhydrogenfosfátu s 12 molekulami vody a 0,1 g benzalkoniumchloridu v 940 ml dvakrát destilované vody. Hodnota pH se upraví na 6,8, doplní se na jeden litr a steriluje se ozářením. Toto roztoku se může používat například jako očních kapek.

Příklad D

Masť

Smísí se 500 mg účinné látky obecného vzorce I a 99,5 g

vaseliny za aseptických podmínek.

Příklad E

Tablety

Směs 1 kg účinné látky obecného vzorce I, 4 kg laktosy, 1,2 kg bramborového škrobu, 0,2 kg mastku a 0,1 kg stearátu hořečnatého se lisuje o sobě známým způsobem na tablety, přičemž každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad F

Povlečené tablety

Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se o sobě známým způsobem povléknou povlakem ze sacharosy, bramborového škrobu, mastku, tragantu a barviva.

Příklad G

Kapsle

Plní se 2 kg účinné látky obecného vzorce I do tvrdých želatinových kapslí, přičemž každá kapsle obsahuje 20 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad H

Ampule

Roztok 1 kg účinné látky obecného vzorce I v 60 litrech dvakrát destilované vody se sterilně filtruje, plní se do ampulí, lyofilizuje se za sterilních podmínek a sterilně se uzavře. Každá ampule obsahuje 10 mg účinné látky.

Příklad I

Inhalační sprej

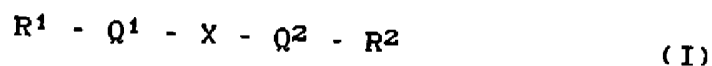
Rozpustí se 14 g účinné látky obecného vzorce I v 10 l isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanismem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střík (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg.

Průmyslová využitelnost

Derivát cyklopeptidu jako inhibitor integrinu je vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků pro ošetřování například nádorových onemocnění, osteoporózy, osteolytických nemocí a k potlačování angiogenese.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát cyklopeptidu obecného vzorce I



kde

Q^1 a Q^2 na sobě nezávisle chybí nebo znamená skupinu
 $-NH-(CH_2)_n-CO-$,

R^1 a R^2 na sobě nezávisle chybí nebo znamená skupinu cyklo-
 (Arg-Gly-Asp-Z), kde skupina Z je vázána v postran-
 ním řetězci ke skupině Q^1 nebo Q^2 nebo, pokud Q^1 a/
 nebo Q^2 chybí ke skupině X, přičemž musí být obsažena
 alespoň jedna skupina symbolu R^1 nebo R^2 ,

X znamená skupinu $-CO-R^{18}-CO-$ a pokud R^1-Q^1- nebo
 R^2-Q^2- chybí, znamená R^{10} , R^{13} , R^{16} , Het-CO nebo zby-
 tek fluorescentního barviva, který je vázán pro-
 střednictvím vazby $-CONH-$, $-COO-$, $-NH-C(=S)-NH-$,
 $-NH-C(=O)-NH-$, $-SO_2NH-$ nebo $-NHCO-$,

Z na sobě nezávisle znamená zbytek aminokyseliny nebo
 zbytek dipeptidu, tripeptidu nebo tetrapeptidu, při-
 čemž jsou aminokyseliny voleny na sobě nezávisle ze
 souboru zahrnujícího Ala, Asn, Asp, Arg, Cys, Gln,
 Glu, Gly, His, Ile, Leu, Lys, Met, Phe, Pro, Ser,
 Thr, Trp, Tyr, Val a M,

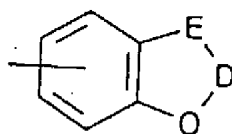
přičemž tyto kyseliny mohou být také derivatizovány a
 aminokyselinové zbytky jsou navzájem vázány peptido-
 vým způsobem prostřednictvím alfa-aminoskupin a alfa-
 karboxylových skupin a

kde je M vždy obsažen,

- M znamená $\text{NH}(\text{R}^8) - \text{CH}(\text{R}^3) - \text{COOH}$,
- R^3 znamená $-\text{R}^5 - \text{R}^4$, $-\text{R}^6 - \text{R}^4$ nebo $-\text{R}^7 - \text{R}^4$,
- R^4 znamená $-\text{OH}$, NH_2 , SH nebo COOH ,
- R^5 znamená alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- R^6 znamená alkylenfenylenovou skupinu se 7 až 14 atomy uhlíku,
- R^7 znamená alkylenfenylalkylenovou skupinu s 8 až 15 atomy uhlíku,
- R^8 znamená H, A nebo alkylenfenylenovou skupinu se 7 až 12 atomy uhlíku,
- A znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- R^{10} znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 18 atomy uhlíku, která je nesubstituovaná nebo je substituovaná jednou skupinou COOH , COOA , SR^{11} nebo $\text{NR}^{12}\text{R}^{12'}$,
- R^{11} znamená tritylovou skupinu, pyridyl-2-thioskupinu nebo alkylthioskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
- R^{12} , $\text{R}^{12'}$ na sobě nezávisle znamená H, alkylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku nebo skupinu chránící aminoskupinu,
- R^{13} znamená aroylovou skupinu se 7 až 11 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma skupinami ze souboru zahrnujícího alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, Hal, SR^{14} nebo $\text{NR}^{15}\text{R}^{15'}$,
- R^{14} znamená H nebo A,

$R^{15}, R^{15'}$ znamená na sobě nezávisle H nebo A,

R^{16} znamená aralkanoylovou skupinu se 7 až 19 atomy uhlíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jednou, dvěma nebo třemi skupinami v arylovém podílu ze souboru zahrnujícího Hal, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a OH a přičemž arylovým podílem může být také skupina obecného vzorce



kde znamená

E CH_2 nebo atom O,

D skupinu karbonylovou nebo $[\text{C}(\text{R}^{17}\text{R}^{17'})]_m$,

$R^{17}, R^{17'}$ znamená na sobě nezávisle H nebo A,

R^{18} chybí nebo znamená R^{19} , R^{20} , $R^{19}-R^{20}$, R^{19} , nebo fenylenovou skupinu nesubstituovanou nebo substituovanou jednou nebo dvěma na sobě nezávislými skupinami R^5 ,

R^{19} znamená alkylenovou skupinu s 1 až 8 atomy uhlíku, přičemž jedna nebo dvě methylenové skupiny jsou případně nahrazeny S, $-\text{CH}=\text{CH}-$ nebo $-\text{C}=\text{C}-$,

R^{20} znamená cykloalkylenovou skupinu s 3 až 7 atomy uhlíku,

Hal znamená atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu,

Het mononukleární nebo binukleární, nasycenou, nenasyčenou nebo aromatickou heterocyklickou skupinu s 1 až 4

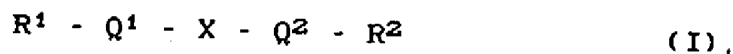
atomy dusíku, kyslíku a/nebo síry, vázanou prostřednictvím dusíku nebo uhlíku, který je nesubstituovaný nebo je substituovaný jednou, dvěma nebo třemi skupinami ze souboru zahrnujícího halogen, A, R^3 , NR^4R^4 , CN, NO_2 a karbonylový kyslík,

n 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 nebo 10,

m 1 nebo 2,

za podmínky, že zbytky jsou aktivní aminokyseliny a deriváty aminokyselin a zahrnuty jsou D a L formy a jeho soli.

2. Derivát cyklopeptidu podle nároku 1 obecného vzorce I



kde

- a) Q^1 , Q^2 a R^2 chybí,
 R^1 znamená cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) a
 X znamená acetyl,
- b) Q^1 , Q^2 a R^2 chybí,
 R^1 znamená cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) a
 X znamená $-CO-(CH_2)_2-SH$,
- c) Q^1 , Q^2 a R^2 chybí,
 R^1 znamená cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) a
 X znamená salicyloyl,
- d) Q^1 a Q^2 chybí,
 R^1 a R^2 znamená cyklo-(Arg-Gly-Asp-D-Phe-Lys) a
 X znamená $-CO-(CH_2)_n-CO-$,



kde Q^2 a R^2 mají shora uvedený význam, se acyluje sloučeninou obecného vzorce V



kde R^1 , Q^1 , X a L mají shora uvedený význam, nebo

c) sloučenina obecného vzorce II



kde Q^1 a R^1 mají shora uvedený význam, se nechává reagovat adiční reakcí se sloučeninou obecného vzorce VI



kde X má shora uvedený význam a U znamená skupinu vzorec $-N=C=O$, $-N=C=S$ nebo maleimidylovou skupinu, nebo

d) se sloučenina obecného vzorce I uvolňuje ze svých funkčních derivátů zpracováním solvolizačním nebo hydrogenolizačním činidlem,

a/nebo se zásaditá nebo kyselá sloučenina převádí na svoji sůl zpracováním kyselinou nebo zásadou.

4. Způsob výroby farmaceutického prostředku, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že se derivát cyklopeptidu obecného
vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho fyziologicky vhodná sůl
zpracovává na dávkovací formu s alespoň jedním pevným, kapal-
ným nebo polopevným nosičem nebo s pomocnou látkou.

5. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e

t í m , že obsahuje jako účinnou látku derivát cyklopeptidu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho fyziologicky vhodnou sůl.

6. Derivát cyklopeptidu obecného vzorce I podle nároku 1 a jeho fyziologicky vhodné soli jakožto integrinové inhibitory pro potírání patologických angiogenních nemocí, thrombocy, infarktu srdce, koronárních nemocí srdce, arteriosklerosy, nádorů, osteoporosy, zánětů a infekcí.

7. Použití derivátu cyklopeptidu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho fyziologicky vhodných solí pro výrobu farmaceutických prostředků.

8. Použití derivátu cyklopeptidu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo jeho fyziologicky vhodných solí pro potírání nemocí.

9. Použití derivátu cyklopeptidu podle nároku 1 obecného vzorce I, kde znamená X zbytek fluorescentního barviva, který je vázán prostřednictvím $-CONH-$, $-COO-$, $-NH-C(=S)-NH-$, $-NH-C(=O)-NH-$, $-SO_2NH-$ nebo $-NHCO-$, jako diagnostického markeru v FACS analýze a ve fluorescenční mikroskopii.

10. Použití derivátu cyklopeptidu obecného vzorce I podle nároku 1 v afinitní chromatografii.