

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

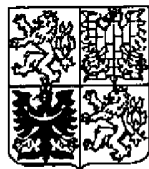
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2232-99

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15. 12. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.12.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/19653036**

(33) Země priority: **DE**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 09. 99**
(Věstník č. 9/99)

(86) PCT číslo: **PCT/EP97/07048**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 98/27112**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 K 7/56
A 61 K 38/12

(71) Přihlášovatel:

MERCK PATENT GMBH, Darmstadt, DE;

(72) Původce:

Hölzemann Günter, Seeheim, DE;

Fittschen Claus, Fränkisch-Crumbach, DE;

Goodman Simon, Darmstadt, DE;

(74) Zástupce:

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

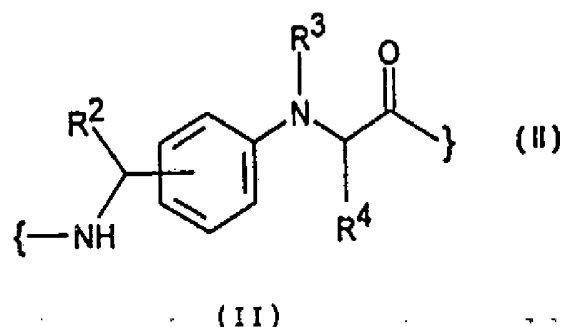
(54) Název přihlášky vynálezu:

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

(57) Anotace:

Derivát cyklopeptidu obecného vzorce I, kde znamená X Gly, Ala nebo NH-NH-CO, přičemž uvedené aminokyseliny mohou být také derivatizovány a aminokyselinové zbytky jsou přes alfa-aminoskupinu a alfa-karboxylovou skupinu peptidovitě navzájem spojeny, R¹ skupinu obecného vzorce II, kde znamená R², R³, R⁴ na sobě nezávisle H, A, Ar, R⁵-Ar, Het nebo R⁵-Het, A C₁-alkyl, Ar fenyl popřípadě s 1, 2 nebo 3 substituenty ze souboru R⁷, R⁸ popřípadě R⁹, nebo nesubstituovaný naftyl, R⁵ C₁-alkylen, R⁶ a R⁶ na sobě nezávisle H, A, benzyl nebo fenyl, R⁷, R⁸, R⁹ na sobě nezávisle R⁶, OR⁶, Hal, NO₂, NR⁶R⁶, NHCOR⁶, CN, NHSO₂R⁶, COOR⁶ nebo COR⁶, Hal F, Cl, Br nebo J a Het jednokruhový nebo dvoukruhový heterocyklus s 1 až 4 atomy N, O a S, popřípadě s 1, se 2 nebo se 3 substituenty ze souboru Hal, A, NR⁶R⁶, CH a NO₂ a jejich fyziologicky vhodné soli, jakožto inhibitory integrinu pro profylaxi a ošetřování krevního oběhu, thrombos, srdečního infarktu, koronárních onemocnění srdce,

arteriosklerosy a patogenních pochodů podmíněných a šířených anglogenezí a pro terapii nádorů.



CZ 2232-99 A3

29.08.99

PV 2232-99

46443

01-1301-99-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 jakožto inhibitory integrinu zvláště pro profylaxi a ošetřování nemocí jako jsou zvláště thrombosis, srdeční infarkt, koronární onemocnění srdce, arteriosklerosa, nádory, osteoporóza, záněty a infekce.

Dosavadní stav techniky

Podobné deriváty cyklických peptidů jako podle vynálezu jsou popsány v německém patentovém spise číslo DE 43 10 643 nebo v evropském patentovém spise číslo EP O 683173.

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

Podstata vynálezu

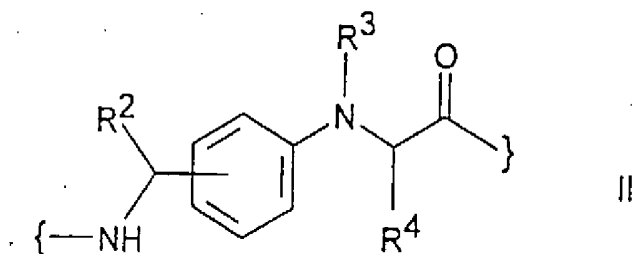
Podstatou vynálezu je derivát cyklopeptidu obecného vzorce I



kde znamená

X Gly, Ala nebo NH-NH-CO,
přičemž uvedené aminokyseliny mohou být také derivatizovány a aminokyselinové zbytky jsou přes α -aminoskupinu a α -karboxylovou skupinu peptidovitě navzájem spojeny,

R¹ skupinu obecného vzorce II



kde znamená

R², R³, R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, Ar, R⁵-Ar, Het nebo R⁵-Het,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Ar fenylovou skupinu popřípadě s jedním, se dvěma nebo se třemi substituenty ze souboru zahrnujícího skupinu R⁷, R⁸ nebo R⁹, nebo nesubstituovanou naftylovou skupinu,

R⁵ alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R⁶ a R⁶' na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, skupinu benzylovou nebo fenylovou,

R⁷, R⁸, R⁹ na sobě nezávisle skupinu R⁶, OR⁶, Hal, NO₂, NR⁶R⁶', NHCOR⁶, CN, NHSO₂R⁶, COOR⁶ nebo COR⁶,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a

Het jednokruhový nebo dvoukruhový heterocyklus s jedním až čtyřmi atomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, popřípadě s jedním, se dvěma nebo se třemi substituenty ze souboru zahrnujícího Hal, skupinu A, NR⁶R⁶', CN a NO₂,

29.06.99

příčemž pokud jde o zbytky opticky aktivních aminokyselin nebo derivátů aminokyselin jsou zahrnuty jak D tak také L formy a jejich fyziologicky vhodné soli.

S překvapením se zjistilo, 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 α_v- , β_3 - nebo β_5 -integrinových receptorů s ligandy, například vazbu fibrinogenu na β_3 -integrinový receptor. Obzvláštní účinnost vykazují sloučeniny obecného vzorce I v případě integrinů $\alpha_v\beta_1$, $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_{IIb}\beta_3$ jakož také $\alpha_v\beta_6$ a $\alpha_v\beta_8$. 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 k 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), zabraňují jakožto GPIIb/IIIa antagonisty, rozšiřování nádorových buněk metastázováním. Je to doloženo následujícím pozorováním:

K rozšiřování nádorových buněk z lokalizovaného nádoru do vaskulárního systému dochází vytvářením mikroaregátů (mikro-

thrombů) jako následek vzájemného působení nádorových buněk a krevních destiček. Nádorové buňky se zastiňují jako výsledek protekce podpořené mikroagregáty a nejsou od buněk imunitního systému rozpoznány. 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 humanní a veterinární medicíně zvláště k profylaxi a k ošetřování thrombózy, infarktu myokardu, arteriosklerózy, zánětů, apoplexie, anginy pectoris, nádorových onemocnění, osteolytických nemocí, jako je zvláště osteoporóza, nemocí podmíněných angiogenezí, jako jsou například záněty, oftalmologických onemocnění, diabetické retinopatie, rohovkové degenerace, krátkozrakost, okulární histoplazmosy, revmatické artritidy, osteoartritidy, rubeotického glaukomu, avšak také vředovité kolitidy, Crohnovy nemoci, rozptýlené sklerózy, lupénky a restenózy po angioplastii, virových onemocnění, bakteriálních infekcí, plísňových infekcí, akutního selhání ledvin a při podpoře procesů hojení ran a při podpoře léčivých procesů.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat jakožto antimikrobiálně působící látky při operacích, při kterých se používá biologického materiálu, implantátů, kateteru nebo srdečních stimulatorů. Přitom tyto sloučeniny působí antisepticky. Účinnost antimikrobiální aktivity se může doložit způsobem, který popsal P. Valentin-Weigund a kol. (Infection and Immunity, str. 2851 až 2855, 1988).

Jelikož sloučeniny obecného vzorce I představují inhibitory vazby fibrinogenu a tím ligandy receptorů fibrinogenu na

29.05.99

krevní destičky, jsou použitelné jako diagnostika k detekci a k lokalizaci trombů ve vaskulárním systému in vivo, pokud jsou substituovány radioaktivním nebo UV detekovatelným zbytkem.

Sloučeniny obecného vzorce I jakožto inhibitory vazby fibrinogenu se mohou také používat jako účinné pomocné prostředky ke studiu metabolismu krevních destiček při různých aktivačních stadiích nebo v intracelulárních signálových mechanismech receptorů fibrinogenu. Detekovatelná jednotka zabudovatelného "značení" například isotopového značení ^3H dovoluje po vázání na receptor zkoumat uvedené mechanismy.

Uváděné zkratky zbytků aminokyselin znamenají zbytky následujících aminokyselin:

Ala	alanin
AMP	aminomethylfenylová skupina
Asn	asparagin
Asp	asparagová kyselina
Arg	arginin
Cys	cystein
Gln	glutamin
Glu	glutaminová kyselina
Gly	glycin
His	histidin
homo-Phe	homo-fenylalanin
Ile	isoleucin
Leu	leucin
Lys	lysin
Met	methionin
Nle	norleucin
Orn	ornithin
Phe	fenylalanin
Phg	fenylglycin

29.05.99

4-Hal-Phe 4-halogenfenylalanin

Pro prolin

Ser serin

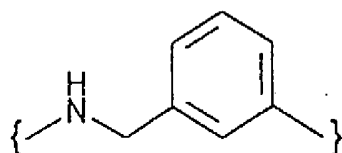
Thr threonin

Trp tryptofan

Tyr tyrosin

Val valin

Skupina 3-AMP má tuto strukturu



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

Ac acetyl

BOC terc.-butoxykarbonyl

CBz nebo Z benzyloxykarbonyl

DCCl dicyklohexylkarbodiimid

DMF dimethylformamid

EDCl N-ethyl-N,N'-(dimethylaminopropyl)karbodiimid

Et ethyl

FCA fluoresceinkarboxylová kyselina

Fmoc 9-fluorenylmethoxykarbonyl

HOBT 1-hydroxybenzotriazol

Me methyl

MBHA 4-methylbenzhydrylamin

Mtr 4-methoxy-2,3,6-trimethylfenylsulfonyl

HONSu N-hydroxysukcinimid

OBzl benzylester

OtBu terc.-butylester

Oct oktanoyl

OMe methylester

29.05.99

OEt	ethylester
POA	fenoxycetyl
Sal	salicyloyl
TFA	trifluoroctová kyselina
Trt	trityl (trifenylmethyl)

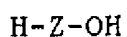
Shora uvedené aminokyseliny mohou být v několika enantiomerních formách, například jako integrační podíl sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu, přičemž všechny tyto formy a také jejich směsi (například DL formy) vynález zahrnuje. Kromě toho mohou být aminokyseliny, například jako podíl sloučenin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

Sloučeniny podle vynálezu zahrnují také tak zvané prodrogové deriváty, to znamená například alkylovými nebo acylovými skupinami, cukry nebo oligopeptidy obměněné sloučeniny obecného vzorce I, které se v organismu rychle štěpí na účinné sloučeniny podle vynálezu. Do této skupiny patří také biologicky odbouratelné polymerní deriváty sloučenin podle vynálezu popsané v literatuře (například Int. J. Pharm. 115, str. 61 až 67, 1995).

Aminokyseliny, jejichž konfigurace výslovně není uvedena, mají (S)- nebo (L)-konfiguraci.

Způsob přípravy derivátu cyklopeptidu obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, nebo jeho soli spočívá podle vynálezu v tom, že

a) se sloučenina obecného vzorce III



(III)

kde znamená

Z skupinu -Arg-X-Asp-R¹-

-X-Asp-R¹-Arg-

29.05.99

-Asp-R¹-Arg-X- nebo

-R¹-Arg-X-Asp- ,

a X a R¹ mají shora uvedený význam,
nebo reaktivní derivát sloučeniny obecného vzorce II zpracovává cyklizačním činidlem, nebo

b) se sloučenina obecného vzorce I uvolňuje ze svého funkčního derivátu zpracováním solvolizačním nebo hydrogenolyzačním činidlem a/nebo

se zásaditá sloučenina nebo kyselá sloučenina obecného vzorce I zpracováním kyselinou nebo zásadou převádí na svoji sůl.

Shora uvedené symboly X, R¹, R², R³ a R⁴ mají význam uvedený u obecných vzorců I, II a III, pokud není jinak vysloveně uvedeno.

Ve shora uvedených vzorcích se míní alkylem především skupina methylová, ethylová, propylová, isopropylová, butylová, isobutylová, sek.-butylová nebo terc.-butylová, dále také pentylová, 1-, 2- nebo 3-methylbutylová, 1,1-, 1,2- nebo 2,2-dimethylpropylová, 1-ethylpropylová, hexylová, 1-, 2-, 3- nebo 4-methylpentylová, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- nebo 3,3-dimethylbutylová, 1- nebo 2-ethylbutylová, 1-ethyl-1-methylpropylová, 1-ethyl-2-methylpropylová a 1,1,2- nebo 1,2,2-trimethylpropylová skupina.

Symbol R² a R³ znamená na sobě nezávisle s výhodou například atom vodíku nebo skupinu A, dále také skupinu Ar nebo R⁵-Ar.

Symbol R⁴ znamená s výhodou například atom vodíku nebo skupinu A, Ar nebo R⁵-Ar, dále také skupinu Het nebo R⁵-Het. Pokud R⁴ znamená alkylovou skupinu, může být methylenový podíl v alkylovém řetězci nahrazen atomem dusíku, kyslíku nebo síry.

Ve shora uvedených vzorcích se míní alkylenem především skupina methylenová, ethylenová, propylenová, butylenová, pentylenová nebo hexylenová.

Skupinou symbolu R^5 -Ar je s výhodou benzylová nebo fenetylová skupina.

Uvedené aminokyseliny nebo aminokyselinové zbytky mohou být také derivatizovány, přičemž jsou výhodnými N-methylové, N-ethylové, N-propylové, N-benzylové nebo C α -methylové deriváty. Dále jsou výhodnými deriváty aminokyselin Asp a Glu, zvláště methylester, ethylester, propylester, butylester, terc.-butylester, neopentylester nebo benzylester postranních řetězců karboxylových skupin, dále také deriváty aminokyselin Arg, které jsou popřípadě substituovány na skupině vzorce -NH-C(=NH)-NH₂ acetylovým, benzoylovým, methoxykarbonylovým nebo ethoxykarbonylovým zbytkem.

Symbol R^6 znamená s výhodou například atom vodíku, skupinu methylovou nebo ethylovou, dále skupinu benzylovou nebo fenylovou. Symbol OR⁶ znamená s výhodou například hydroxylovou skupinu nebo methoxyskupinu. Symbol COR⁶ znamená alkanoyl, s výhodou skupinu formylovou, acetylovou, propionylovou, butyrylovou, pentanoylovou nebo hexanoylovou.

Ar znamená nesubstituovanou s výhodou, jak dále uvedeno, monosubstituovanou skupinu fenylovou, přičemž s výhodou znamená skupinu fenylovou, o-, m- nebo p-tolylovou, o-, m- nebo p-ethylfenylovou, o-, m- nebo p-propylfenylovou, o-, m- nebo p-isopropylfenylovou, o-, m- nebo p-terc.-butylfenylovou, o-, m- nebo p-trifluormethylfenylovou, o-, m- p-hydroxyfenylovou, o-, m- nebo p-nitrofenylovou, o-, m- nebo p-amino-fenylovou, o-, m- p-(N-methylamino)fenylovou, o-, m- nebo p-acetamidofenylovou, o-, m- nebo p-(tri-fluormethoxy)fenylovou, o-, m- nebo p-kyanfenylovou, o-, m- nebo p-methoxyfenylovou, o-, m- nebo p-ethoxyfenylovou, o-, m- nebo p-karboxyfenylovou,

23.06.99

o-, m- nebo p-methoxykarbonylfenylovou, o-, m- nebo p-ethoxykarbonylfenylovou, o-, m- nebo p-benzyloxykarbonylfenylovou, o-, m- nebo p-(karboxymethyloxy)fenylovou, o-, m- nebo p-(methoxykarbonylmethyloxy)fenylovou, o-, m- nebo p-(methoxykarbonylethyloxy)fenylovou, o-, m- nebo p-(N,N-dimethylamino)fenylovou, o-, m- nebo p-(N-ethylamino)fenylovou, o-, m- nebo p-(N,N-diethylamino)fenylovou, o-, m- nebo p-fluorfenylovou, o-, m- nebo p-bromfenylovou, o-, m- nebo p-chlorfenylovou, o-, m- nebo p-(difluormethoxy)fenylovou, o-, m- nebo p-(fluormethoxy)fenylovou, o-, m- nebo p-formylfenylovou, o-, m- nebo p-acetylfenylovou, o-, m- nebo p-propionylfenylovou, o-, m- nebo p-butyrylfenylovou, o-, m- nebo p-pentanoylfenylovou, o-, m- nebo p-(fenylsulfonamidokarbonyl)fenylovou, o-, m- nebo p-fenoxyfenylovou, o-, m- nebo p-methylthiofenylovou, o-, m- nebo p-methylsulfinylfenylovou, o-, m- nebo p-methylsulfonylfenylovou a naftylovou skupinu.

Het znamená s výhodou skupinu 2- nebo 3-furylovou, 2- nebo 3-thienylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5-imidazolylovou, 1-, 3-, 4- nebo 5-pyrazolylovou, 2-, 4- nebo 5-oxazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isoxazolylovou, 2-, 4- nebo 5-thiazolylovou, 3-, 4- nebo 5-isothiazolylovou, 2-, 3- nebo 4-pyridylovou, 2-, 4-, 5- nebo 6-pyrimidinylovou, dále s výhodou skupinu 1,2,3-triazol-1-, -4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-triazol-1-, 3- nebo -5-ylovou, 1- nebo 5-tetrazolylovou, 1,2,3-oxadiazol-4- nebo -5-ylovou, 1,2,4-oxadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,3,4-thiadiazol-2- nebo -5-ylovou, 1,2,4-thiadiazol-3- nebo -5-ylovou, 1,2,3-thiadiazol-4- nebo -5-ylovou, 2-, 3-, 4-, 5- nebo 6-2H-thiopyranylovou, 2-, 3- nebo 4-4H-thiopyranylovou, 3- nebo 4-pyridazinylovou, pyrazinylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzofurylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzothiénylovou, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-indolylovou, 1-, 2-, 4- nebo 5- benzimidazolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzopyrazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzoxazolylovou, 3-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisoxazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-

thiazolylovou, 2-, 4-, 5-, 6- nebo 7-benzisothiazolylovou, 4-, 5-, 6- nebo 7-benz-2,1,3-oxadiazolylovou, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinolylovou, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-iso-chinolylovou, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-cinnolinylovou, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- nebo 8-chinazolinylovou skupinu.

Heterocyklické skupiny mohou být částečně nebo plně hydrogenovány.

Symbol Het může také například znamenat skupinu 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furylovou, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- nebo -5-furylovou, tetrahydro-2- nebo -3-furylovou, 1,3-dioxolan-4-ylovou, tetrahydro-2- nebo -3-thienylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrrolylovou, 1-, 2- nebo 3-pyrrolidinylovou, tetrahydro-1-, -2- nebo -4-imidazolylovou, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- nebo -5-pyrazolylovou, tetrahydro-1-, -3- nebo -4-pyrazolylovou, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- nebo -4-pyridylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- nebo -6-pyridylovou, 1-, 2-, 3- nebo 4-piperidinylovou, 2-, 3- nebo 4-morfolinylovou, tetrahydro-2-, -3- nebo -4-pyranylovou, 1,4-dioxanylovou, 1,3-dioxan-2-, -4- nebo -5-ylovou, hexahydro-1-, -3- nebo -4-pyridazinylovou, hexahydro-1-, -2-, -4- nebo -5-pyrimidinylovou, 1-, 2- nebo 3-piperazinylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo -8-chinolylovou, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- nebo -8-iso-chinolylovou skupinu.

Skupinou chránící aminoskupinu se míní s výhodou skupina acetylová, propionylová, butyrylová, fenylacetylová, benzoylová, toluylová, skupina POA, methoxykarbonylová, ethoxykarbonylová, 2,2,2-trichlorethoxykarbonylová, BOC, 2-jodethoxykarbonylová, CBZ ("karbobenzoxyskupina"), skupina 4-methoxybenzyloxykarbonylová, skupina FMOC, Mtr nebo benzylová skupina.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo několik

chirálních center a mohou být proto v různých stereoizomerních formách. Obecný vzorec I všechny tyto formy zahrnuje.

Vynález se tedy týká zvláště sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých alespoň jeden ze symbolů má shora uvedený výhodný význam. Některými výhodnými skupinami sloučenin obecného vzorce I jsou následující sloučeniny dílčích vzorců Ia až Id, kde zvláště neuvedené symboly mají význam uvedený u obecného vzorce I, přičemž znamená v obecném vzorci

- Ia) R^2, R^3 na sobě nezávisle H nebo A,
 R^4 H, A, Ar, R^5 -Ar, Het nebo R^5 -Het a
 $R^6, R^{6'}$ H nebo A,
- Ib) R^2, R^3 na sobě nezávisle H nebo A,
 R^4 H, A, Ar, R^5 -Ar, Het nebo R^5 -Het,
 $R^6, R^{6'}$ H nebo A a
Ar nesubstituovanou nebo jedním substituentem R^7 substituovanou fenylovou skupinu,
- Ic) R^2, R^3 na sobě nezávisle H nebo A,
 R^4 H, A, Ar, R^5 -Ar, Het nebo R^5 -Het,
 $R^6, R^{6'}$ H nebo A,
Ar nesubstituovanou nebo jedním substituentem R^7 substituovanou fenylovou skupinu a
Het aromatickou nebo nasycenou heterocyklickou skupinu s jedním kruhem s jedním nebo se dvěma atomy dusíku nebo kyslíku, nesubstituovanou nebo substituovanou jedním nebo dvěma substituenty ze souboru zahrnujícího Hal, A, $NR^6R^{6'}$, CN a NO_2 ,
- Id) R^2, R^3 na sobě nezávisle H nebo A,
 R^4 H, A, Ar nebo R^5 -Ar,
 $R^6, R^{6'}$ H nebo A,
Ar nesubstituovanou nebo jedním substituentem R^7 sub-

stituovanou fenylovou skupinu a

- Ie) X Gly nebo Ala
 R^2 , R^3 na sobě nezávisle H nebo A,
 R^4 H, A, Ar nebo R^5 -Ar,
 R^6 , R^6' H nebo A,
 Ar nesubstituovanou nebo jedním substituentem R^7 substituovanou fenylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I a výchozí látky pro jejich přípravu se připravují o sobě známými způsoby, které jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart), a to za reakčních podmínek, které jsou pro jmenované reakce známy a vhodné. Přitom se může také používat o sobě známých, zde blíže nepopisovaných variant.

Výchozí látky se mohou popřípadě vytvářet in situ, to znamená že se z reakční směsi neizolují, nýbrž se reakční směsi ihned používá pro přípravu sloučenin obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat zvláště cyklizací sloučenin obecného vzorce III za podmínek peptidové syntézy. Přitom se účelně pracuje za o sobě známých způsobů peptidové syntézy popsané v literatuře (například Houben-Weyl 1.c., svazek 15/II, str. 1 až 806, 1974).

Reakce se daří s výhodou v přítomnosti dehydratizačního činidla vybraného ze souboru zahrnujícího například karbodiimid, jako jsou DCCl nebo EDCl, dále anhydrid propanfosfonové kyseliny (Angew. Chem. 92, str.129, 1980), difenylfosforylazid a 2-ethoxy-N-ethoxykarbonyl-1,2-dihydrochinolin, v inertním rozpouštědle, jako je například halogenovaný uhlovodík, jako dichlormethan; ether, jako tetrahydrofuran nebo dioxan; amid, jako dimethylformamid nebo dimethylacetamid; nitril, jako ace-

29.05.99

tonitril nebo ve směsi těchto rozpouštědel, při teplotě přibližně -10 až $+40$ °C, s výhodou 0 až 30 °C. K podpoře intramolekulární cyklizace před intramolekulární peptidovou vazbou je účelné pracovat ve zředěných roztocích. Reakční doba je podle použitých reakčních podmínek několik minut až 14 dní.

Místo sloučeniny obecného vzorce III se mohou pro reakci používat také vhodné reaktivní deriváty těchto sloučenin, například předaktivovaná karboxylová kyselina nebo halogenid karboxylové kyseliny, symetrický nebo směsný anhydrid nebo aktivní ester. Takové skupiny k aktivaci karboxylové skupiny v typických acylačních reakcích jsou popsány v literatuře (například ve standardních publikacích jako Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme Verlag, Stuttgart). Aktivované estery se účelně vytvářejí in situ, například přísadou HOBT nebo N-hydroxysukcinimidu.

Reakce se zpravidla provádí v inertním organickém rozpouštědle, za použití halogenidu karboxylové kyseliny v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, s výhodou organické zásady, jako je triethylamin, dimethylanilin, pyridin nebo chinolin. Příznivé může být také přidání hydroxidu, uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy nebo jiné soli slabé kyseliny alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, s výhodou draslíku, sodíku, vápníku nebo cesia.

Výchozí látky obecného vzorce III jsou zpravidla nové. Mohou se připravovat o sobě známými způsoby syntézy peptidů.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou získat také tak, že se uvolňují ze svých funkčních derivátů solvolýzou zvláště hydrolýzou nebo hydrogenolýzou.

Pro solvolýzu nebo pro hydrogenolýzu jsou jako výchozí

látky vhodné sloučeniny, které mají místo jedné nebo několika volných aminoskupin a/nebo hydroxylových skupin odpovídající chráněné aminoskupiny a/nebo hydroxylové skupiny, s výhodou sloučeniny, které místo jednoho H-atomu, který je spojen s N-atomem mají skupinu chránící aminoskupinu, například sloučeniny, které odpovídají obecnému vzorci I, avšak místo NH_2 skupiny mají skupinu NHR' (kde R' znamená skupinu chránící aminoskupinu, například skupinu BOC nebo CBZ).

Dále jsou jako výchozí látky vhodné sloučeniny, které místo H-atomů hydroxylové skupiny mají skupinu chránící hydroxylovou skupinu, například sloučeniny, které odpovídají obecnému vzorci I, avšak místo hydroxyfenylové skupiny mají $\text{R}''\text{O}$ -fenylovou skupinu (kde R'' znamená skupinu chránící hydroxylovou skupinu).

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, aralkoxymethylové 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, jakož zvláště skupiny alkoxykarbonylové, aryloxykarbonylové a především aralkoxykarbonylové. Jakožto příklady takových acylových skupin se uvádějí skupiny alkanoylové jako acetylová, propionylová, butyrylová skupina; aralkanoxylové 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 ("karbobenzyloxy"-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 arylové, 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 terc.-butylová. 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 funk-

čních derivátů se daří - podle použité chránicí skupiny - například silnými kyselinami, jako je zvláště kyselina trifluoroctová a chloristá avšak také jinými silnými anorganickými kyselinami, jako je kyselina chlorovodíková nebo sírová, silnými organickými karboxylovými kyselinami, jako je trichloroctová kyselina nebo sulfonovými kyselinami, jako je kyselina benzen-sulfonová nebo p-toluensulfonová. Je možné, nikoliv však vždy nutné provádět reakci v přítomnosti přídatných 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 trifluoroctové 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 trifluoroctovou 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 ke chránění aminokyselin histidin, asparagin, glutamin a cystein. Odštěpování chránicí skupiny se provádí podle žádoucího konečného produktu systémem trifluoroctová kyselina/10 % thiofenolu, přičemž se tritylová skupina od uvedených aminokyselin odštěpí. Při použití systému trifluoroctová kyselina/anisol nebo trifluoroctová kyselina/

thioanisol se odštěpí tritylová skupina z His, Asn a Gln, zůstává však na postranním řetězci Cys.

Hydrogenolyticky odstranitelné chránící 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 ekvivalentního množství zásady a kyseliny v inertním rozpouštědle, jako je například ethanol a následným odpařením rozpouštědla. 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, citronová, glukonová, askorbová, nikotinová, isonikotinová, methansulfonová, ethansulfonová, ethandisulfonová, 2-hydroxyethansulfonová, benzensulfono-

vá, p-toluensulfonová, naftalenmonosulfonová a naftalendisulfonová a laurylsírová kyselina. Soli s fyziologicky nevhodnými kyselinami, například pikrátů, se může používat k izolaci a/ nebo k čištění sloučenin obecného vzorce I.

Na druhé straně se sloučeniny obecného vzorce I reakcí se zásadou mohou převádět na své fyziologicky vhodné soli kovové nebo amoniové. Jakožto soli přicházejí v úvahu zvláště soli sodné, draselné, hořečnaté, vápenaté a amoniové, dále substituované amoniové soli, například dimethylamoniové, diethylamoniové, diisopropylamoniové, monoethanolamoniové, diethanolamoniové, nebo diisopropylamoniové, cyklohexylamoniové, dicyklohexylamoniové, dibenzylethylendiamoniové, dále například soli s argininem nebo s lysinem.

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 nebo pro podávání ve formě inhalčních sprejů a které nereagují se sloučeninami obecného vzorce I, jako jsou například voda, rostlinné oleje, benzylalkoholy, alkylenglykoly, polyethylenglykoly, glycerintriacetát, želatina,

uhlohydráty, jako laktóza nebo škroby, stearát hořečnatý, mas-
tek a vazelína. Pro orální použití se hodí zvláště tablety,
pilulky, dražé, kapsle, prášky, granuláty, sirupy, šťávy nebo
kapky, pro rektální použití čípky, pro parenterální použití
roztoky, zvláště olejové nebo vodné roztoky, dále suspenze, e-
mulze nebo implantáty, pro topické použití masti, krémy nebo
pudry. Sloučeniny podle vynálezu se také mohou lyofilizovat a
získaných lyofilizátů se může například používat pro přípravu
vstříkovatelných 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, pufry, barviva, chuťové
přísady a/nebo ještě jednu další nebo ještě několik dalších ú-
činných látek, jako jsou například vitaminy. Pro podávání ve
formě inhalačních sprejů se účinná látka rozpouští nebo sus-
penduje ve hnacím plynu nebo ve směsi hnacích plynů (jako jsou
například oxid uhličitý nebo fluorchlorované uhlovodíky). V ta-
kovém případě se přitom používá účinné látky v mikronizované
formě, přičemž se může přidávat alespoň jedno fyziologické
kompatibilní rozpouštědlo, například ethanol. Inhalační rozto-
ky se mohou podávat za použití o sobě známých zařízení k to-
muto účelu.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich fyziologicky nezá-
vadné soli se mohou podávat jakožto integrinové inhibitory
v boji proti nemocem, jako jsou zvláště thrombocyty, srdeční in-
farkt, koronární onemocnění srdce, arteriosklerosa, nádory,
osteoporóza, záněty a infekce.

Sloučeniny obecného vzorce I a/nebo jejich fyziologicky
vhodné soli, jsou také vhodné pro použití při patologických
pochodech udržovaných a šířených angiogenezí, zvláště nádorů,
nebo rheumatoidní arthritidy.

Sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu se zpravidla
používá v dávkách podobných jako obchodně známé peptidy,

zvláště obdobně jako sloučeniny podle amerického patentového spisu číslo 4 472305, s výhodou v dávce přibližně 0,05 až 500 mg, zvláště 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 nejrůznějších 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 parenterální podávání.

Kromě toho se sloučeniny obecného vzorce I jakožto integrinové ligandy mohou používat pro výrobu sloupců pro afinitní chromatografii k výrobě čistého integrinu. Ligand, to znamená sloučenina obecného vzorce I, se přitom přes kotvicí funkci, například karboxylovou skupinu Asp. kovalentně kopuluje na polymerní nosič.

Jakožto polymerní nosiče jsou vhodné z chemie peptidů o sobě známé polymerní pevné fáze s výhodou s hydrofilními vlastnostmi, například sesítené polycukry, jako celulóza, sepharose nebo Sephadex[®], akrylamidy, polymery na polyethylen-glykolové bázi nebo Tentakelpolymer[®].

Výroba materiálů pro afinitní chromatografii k čištění integrinu se provádí za podmínek, které jsou pro kondenzaci aminokyselin běžné a o sobě známé.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou mít jedno nebo několik chirálních center a mohou být proto v racemické nebo v opticky aktivní formě. Popřípadě se získané racemáty mohou o sobě známými způsoby mechanicky nebo chemicky dělit na své enantiomery. S výhodou se vytvářejí diastereomery z racemátu reakcí s opticky aktivním dělicím činidlem. Jakožto příklady takových dělicích činidel se uvádějí opticky aktivní kyseliny, ja-

29.06.99

ko jsou D a L formy kyseliny vinné, diacetylvinné, dibenzoylvinné, kyseliny mandlové, jablečné nebo mléčné nebo různé opticky aktivní kafrsulfonové kyseliny, jako je kyselina β -kafrsulfonová. Výhodné je také dělení enantiomerů pomocí sloupců plněných opticky aktivními dělicími činidly (například dinitrobenzoylfenylglycinem); jako eluční činidlo je vhodná například směs hexan/isopropanol/acetonitril například v objemovém poměru 82:15:3.

Je také samozřejmě možné opticky aktivní sloučeniny obecného vzorce I získat některým ze shora uvedených způsobů, přičemž se vychází z opticky aktivních látek.

Vynález objasňují, nijak však neomezují následující příklady praktického provedení. Teploty se uvádějí vždy ve stupních Celsia. Výraz "zpracování obvyklým způsobem" v následujících příkladech praktického provedení znamená:

Popřípadě se přidává voda, popřípadě podle konstituce konečného produktu se hodnota pH nastavuje na 2 až 10, reakční směs se extrahuje ethylacetátem nebo dichlormethanem, provádí se oddělení, vysušení organické fáze síranem sodným, odpaření a čištění chromatografií na silikagelu a/nebo krystalizací.

Hodnoty R_f jsou na silikagelu, eluční činidlo je systém ethylacetát/methanol 9:1,

RT je retenční doba (v minutách) při HPLC v následujících systémech:

[A]

sloupec: Lichrosorb[®] RP 18 (250 x 4; 5 μ m);
eluční činidlo A: 0,1 % TFA ve vodě
eluční činidlo B: 0,1 % TFA v 90 % acetonitrilu a 10 % vody
tok: 1 ml/min
gradient: 20 až 95 % B/50 min

Detekce při 215 nm.

Dělební diastereomerů se provádí s výhodou za uvedených podmínek.

Hmotová spektrometrie (MS): FAB (bombardování rychlými atomy) (M+H)⁺

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Ekvimolární množství methylesteru (R,S)-2-brom-2-fenyloctové kyseliny a 3-hydroxymethylanilinu se nechávají reagovat za získání methylesteru N-(3-hydroxymethylfenyl)aminofenyloctové kyseliny. Reakcí s thionylchloridem se získá methylester N-(3-chlormethylfenyl)aminofenyloctové kyseliny a následnou reakcí s azidem sodným methylester N-(3-azidomethylfenyl)aminofenyloctové kyseliny ("A"). Roztok 9,2 g "A" ve 350 ml ethylacetátu se hydrogenuje v přítomnosti 1 g palladia na uhlí (5%) po dobu 35 minut. Po odstranění katalyzátoru a rozpouštědla se získá methylester N-(3-aminomethylfenyl)aminofenyloctové kyseliny ("B") v podobě oleje o RT 19,5; FAB 271.

Reakcí "B" s dibenzylanhydridem se získá methylester N-(3-benzyloxykarbonylaminomethylfenyl)aminofenyloctové kyseliny, který se následně hydrolyzuje systémem hydroxid draselný/methanol na N-(3-benzyloxykarbonylaminomethylfenyl)aminofenyloctovou kyselinu (= (Z-3-AMP)aminofenyloctovou kyselinu). Reakcí vždy s jedním ekvivalentem H-Arg(Mtr)-Gly-PtBu, DCCl a HOBT v dichlormethanu se získá Z-3-AMP-Phg-Arg(Mtr)Gly-OtBu. Odstranění Z chránicí skupiny se provádí shora popsanou katalytickou hydrogenací. Následnou peptidovou kopulací s BOC-Asp(OBzl)-OH se získá BOC-Asp(OBzl)-3-AMP-Phg-Arg(Mtr)-Gly-OtBu. Po odštěpení chránicí skupiny BOC a terc.-butylesteru v systé-

29.06.99

mu kyselina chlorovodíková/dioxan se získá H-Asp(OBzl)-3-AMP-Phg-Arg(Mtr)-Gly-OH a cyklizací sloučenina cyklo-(Asp(OBzl)-3-AMP-Phg-Arg(Mtr)-Gly). Zmýdelněním esteru, odštěpením ochranné skupiny Mtr v 98% kyselině trifluoroctové, čištěním a dělením chromatografií HPLC se získá

cyklo-(Asp-3-AMP-L-Phg-Arg-Gly) a

cyklo-(Asp-3-AMP-D-Phg-Arg(Mtr)-Gly).

Obě sloučeniny mají následující charakterizaci:

RT 15,5 FAB 567 popřípadě TR 12,5 FAB 567, přičemž přiřazení K oběma diastereomerům je otevřené.

Obdobně se získá

z 2-brom-3-methylmásečné kyseliny

cyklo-(Asp-3-AMP-L-Val-Arg-Gly) a

cyklo-(Asp-3-AMP-D-Val-Arg(Mtr)-Gly).

z 2-bromoctové kyseliny

cyklo-(Asp-3-AMP-Gly-Arg-Gly) a

z 2-brom-3-fenylpropionové kyseliny

cyklo-(Asp-3-AMP-L-Phe-Arg-Gly) a

cyklo-(Asp-3-AMP-D-Phe-Arg-Gly).

Následující příklady blíže objasňují, nijak však neome-
zují farmaceutické prostředky podle vynálezu:

Příklad A

Injekční ampulky

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

29.08.99

sahuje 5 mg účinné látky.

Příklad B

Čípky

Roztaví 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. Tohoto roztoku se může používat například jako očních kapek.

Příklad D

Mast

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, při-

29.06.99

čemž každá tableta obsahuje 10 mg účinné látky obecného vzorce I.

Příklad F

Dražé

Podobně jako podle příkladu E se lisují tablety, které se o sobě známým způsobem povléknou povlakem ze sacharosy, kukuřičného 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

Inhalační sprej

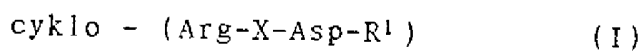
Rozpustí se 14 g účinné látky obecného vzorce I v 10 l isotonického roztoku chloridu sodného a plní se do běžných obchodních nádob pro stříkání s pumpovým mechanismem. Roztok se může stříkat do úst nebo do nosu. Každý střík (přibližně 0,1 ml) odpovídá dávce přibližně 0,14 mg.

Průmyslová využitelnost

Derivát cyklopeptidu jako inhibitor integrinu vhodný pro výrobu farmaceutických prostředků zvláště pro profylaxi a ošetřování zvláště thrombosity, srdečního infarktu, nemocí srdce, arteriosklerosy, nádorů, osteoporózy, zánětů a infekcí.

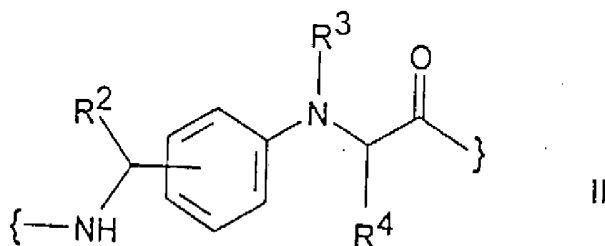
P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



kde znamená

X Gly, Ala nebo NH-NH-CO,
přičemž uvedené aminokyseliny mohou být také derivatizovány
a aminokyselinové zbytky jsou přes α -aminoskupinu a α -kar-
boxylovou skupinu peptidovitě navzájem spojeny,
R¹ skupinu obecného vzorce II



kde znamená

R², R³, R⁴ na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, Ar,
R⁵-Ar, Het nebo R⁵-Het,

A alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Ar fenylovou skupinu popřípadě s jedním, se dvěma
nebo se třemi subsubstituenty ze souboru zahr-
nujícího skupinu R⁷, R⁸ nebo R⁹, nebo nesub-
stituovanou naftyllovou skupinu,

R⁵ alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R⁶ a R^{6'} na sobě nezávisle atom vodíku, skupinu A, sku-
pinu benzylovou nebo fenylovou,

29.06.99

R^7, R^8, R^9 na sobě nezávisle skupinu $R^6, OR^6, Hal, NO_2, NR^6R^6', NHCOR^6, CN, NHSO_2R^6, COOR^6$ nebo COR^6 ,

Hal atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu a

Het jednokruhový nebo dvoukruhový heterocyklus s jedním až čtyřmi atomy ze souboru zahrnujícího atom dusíku, kyslíku a síry, popřípadě s jedním, se dvěma nebo se třemi subsubstituenty ze souboru zahrnujícího Hal , skupinu A, NR^6R^6', CN a NO_2 ,

příčemž pokud jde o zbytky opticky aktivních aminokyselin nebo derivátů aminokyselin jsou zahrnuty jak D tak také L formy a jejich fyziologicky vhodné soli.

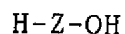
2. Enantiomer nebo diastereomer derivátu sloučeniny podle nároku 1 obecného vzorce I.

3. Sloučenina obecného vzorce I podle nároku 1

- (a) cyklo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-L-Phg),
- (b) cyklo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-D-Phg),
- (c) cyklo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-L-Val),
- (d) cyklo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-D-Val),
- (e) cyklo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-Phe),
- (f) cyklo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-D-Phe),
- (g) cyklo-(Arg-Gly-Asp-3-AMP-Gly).

4. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I, podle nároku 1, nebo jejích solí, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

a) se sloučenina obecného vzorce III



(III)

kde znamená

Z skupinu $-Arg-X-Asp-R^1-$

$-X-Asp-R^1-Arg-$

29.05.99

-Asp-R¹-Arg-X- nebo

-R¹-Arg-X-Asp- ,

a X a R¹ mají shora uvedený význam,
nebo reaktivní derivát sloučeniny obecného vzorce II zpracovává cyklizačním činidlem, nebo

b) se sloučenina obecného vzorce I uvolňuje ze svého funkčního derivátu zpracováním solvolizačním nebo hydrogenolyzačním činidlem a/nebo

se zásaditá sloučenina nebo kyselá sloučenina obecného vzorce I zpracováním kyselinou nebo zásadou převádí na svoji sůl.

5. Způsob výroby farmaceutického prostředku, v y z n a -
č u j í c í s e t í m, že se sloučenina obecného vzorce I
podle nároku 1 a/nebo její fyziologicky vhodná sůl zpracovává
na dávkovací formu s alespoň jedním pevným, kapalným nebo po-
lopevným nosičem nebo s pomocnou látkou.

6. Farmaceutický prostředek, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že obsahuje jako účinnou látku alespoň jednu slouče-
ninu obecného vzorce I podle nároku 1 a/nebo její fyziologicky
vhodnou sůl.

7. Sloučenina obecného vzorce I a její fyziologicky nezá-
vadné soli jakožto inhibitory integrinu k potírání thrombos,
srdečního infarktu, koronárních nemocí srdce, arteriosklerosy,
nádorů, osteoporózy, zánětů a infekcí.

8. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1
a/nebo jejich fyziologicky vhodných solí při patologických
procesech probíhajících a šířících se angiogenezí.

9. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1
a/nebo jejich fyziologicky vhodných solí pro výrobu léčiva.

10. Použití sloučenin obecného vzorce I podle nároku 1 a
jejich fyziologicky vhodných solí pro boj proti nemocem.