

Настоящее изобретение относится к новым соединениям общей формулы А-В-С-D-L [I], к содержащим их фармацевтическим составам и способам получения этих соединений. Другим аспектом изобретения является использование новых соединений общей формулы [I] для лечения заболеваний ЦНС (центральной нервной системы) путем ингибирования определенных ферментов, описанных ниже.

Вследствие сферы действия и социальных последствий заболеваний центральной нервной системы, сопровождаемых потерей памяти, слабоумием, прогрессирующим ухудшением познавательных и интеллектуальных функций при, например, болезни Альцгеймера, слабоумии, связанном со СПИДом, старческом слабоумии различного происхождения (гипоксия, ишемия), существуют значительные потребности в новых фармацевтических препаратах для лечения и предотвращения упомянутых выше заболеваний.

Пролилэндопептидаза PE или PER является пост-пролиновым отщепляющим ферментом (PPCE). Она широко распространена у видов млекопитающих и может быть обнаружена в различных органах тела. Наивысший уровень фермента в мозге, яичках и скелетных мускулах (Yoshimoto T., Ogita K., Walter R., Koida M. и Tsuru D, *Biochim. Biophys. Acta*, 569 (1979), 184 - 192).

PER играет некоторую важную роль в процессах памяти вследствие того, что ее субстратами являются биологически активные нейропептиды (субстанция P, тиротропин-рилизинг гормон, Arg⁸- Вазопрессин). Эти нейропептиды усиливают характерное фармакологическое влияние на центральную нервную систему: они способны изменять эффективность научения и памяти у животных и человека (Toide K., Iwamoto Z., Fujiwara T. и Abe H., *J. Pharm. Exp. Therapeutics*, 274 (1995), 1370 – 1378; Riedel W. и Jolles J, *Drug & Aging*, 8 (1996), 245 - 274). Нейропептидная субстанция P предотвращает индуцированную амилоидом нейрональную потерю и экспрессию белков Alz-50 в коре головного мозга (Kowall N., Beal M. F., Busciglio J. и Duffy L. K., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88 (1991), 7247 - 7251). Хорошо известно, что в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера содержание церебрального ACh снижено, и церебральные функции страдают вследствие тяжелого повреждения (O'Leary R. и O'Connor B., *J. Neurochem.*, 65 (1995), 953 - 963). Ингибитор PER мог бы индуцировать высвобождение ACh через увеличение уровня TRH, что должно было привести к улучшенной способности познания. Можно предположить, что существует возможность доказать, что высокоспецифичный ингибитор PER может быть полезен в лечении заболеваний центральной нервной системы при нейродегенеративных заболеваниях.

Новый ингибитор PER в качестве нового лекарства может быть

а) ноотропическим лекарством, обладающим свойством усиления памяти и эффектом предотвращения потери памяти, и пригодным к использованию в лечении ухудшения познания, связанного с возрастом;

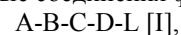
б) нейрозащитным агентом, пригодным в использовании в терапии острых случаев (ишемия/гипоксия); прогрессирующих нейродегенеративных расстройств

- болезни Альцгеймера;
- слабоумии при СПИДе;
- болезни Хантингтона.

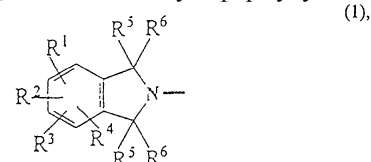
Старческое слабоумие и болезнь Альцгеймера становятся серьезной и быстро растущей проблемой стареющей популяции, и ингибитор PER может быть полезным в общем лечении вышеперечисленных серьезных заболеваний.

Мы поставили себе задачу приготовить новые PER-ингибиторы, проявляющие благоприятные характеристики, которые могут использоваться в качестве активных ингредиентов новых лекарств. Под благоприятными мы понимаем сильный PER-ингибиторный ответ, селективность, легкое прохождение через гематоэнцефалический барьер, длинную полужизнь, хорошее всасывание в полости рта, увеличенную химическую и биологическую стабильность и выгодный терапевтический профиль, включая пониженную токсичность и малую возможность побочных эффектов.

Во время синтеза и биологической проверки многочисленных новых соединений мы обнаружили, что новые соединения формулы



где А означает однократно или многократно замещенную или незамещенную органическую циклическую группу, содержащую один атом азота с одной свободной валентностью и, выборочно, один или более соседний гетероатом, выбранный из группы, состоящей из атома азота, атома серы или атома кислорода, особенно из группы, имеющей общую формулу

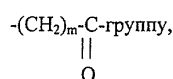


где R¹, R², R³ и R⁴ означают, независимо друг от друга, атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, прямоцепочечную или разветвленную алкильную, или алкенильную, или алкинильную, или алкокси-, или алкенилокси-, или алкинилоксигруппы, содержащие 1 - 6 атомов углерода, нитрогруппу, аминогруппу, моноалкиламино- или моноациламино группу из 1 - 12 атомов углерода, диалкиламино- или диациламиногруппы из 2 - 24 атомов углерода, где ацильная группа является группой алкильного,

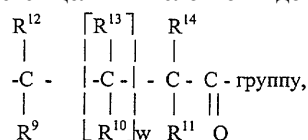
аралкильного, циклоалкильного или арильного типа, цианогруппу, меркаптогруппу, карбоксильную группу, этерифицированную карбоксильную группу из 2-7 атомов углерода, гидроксильную группу из 1-6 атомов углерода, ацильную группу из 1-7 атомов углерода, ацилоксигруппу из 1 - 7 атомов углерода, фенильную или бензильную, анилино-, бензоильную группу, фенокси-, бензилокси-, изоцианато-, изотиоцианато-, алкилтиогруппу из 1 - 6 атомов углерода, сульфамино- или сульфамильную группу, тиоцианатную или цианатную группу;

R^5 и R^6 означают, независимо друг от друга, атом водорода, гидроксильную, фенильную или алкильную группу из 1 - 4 атомов углерода или R^5 и R^6 совместно означают оксигруппу;

В означает



где m является целым числом от 1 до 21; или



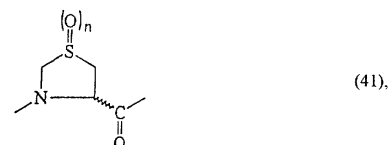
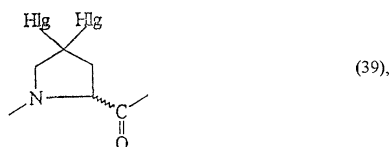
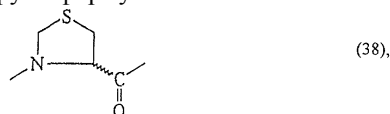
где

если $w = 0$ или 1, то R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} и R^{14} означают, независимо друг от друга, водород или алкильную группу из 1 - 6 атомов углерода или фенильную группу, которая может быть заменена галогеном; или

если $w = 0$, то R^9 и R^{11} вместе означают химическую связь, R^{12} и R^{14} вместе означают 1,3-бутадиениленовую группу или R^9 и R^{11} являются атомами водорода и R^{12} и R^{14} вместе являются тетраметиленовой группой; или

если $w = 1$, то R^9 и R^{10} вместе являются химической связью и R^{12} и R^{14} вместе являются проп-1-ен-1-ил-3-илиденовой группой;

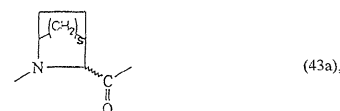
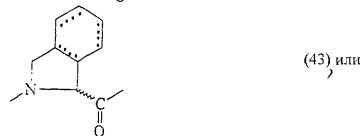
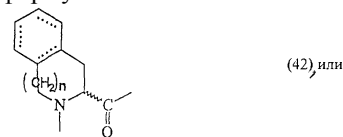
С означает пролильную группу или одну из групп формулы



где $n = 0, 1$ или 2, Hlg означает атом фтора, хлора, брома или йода;

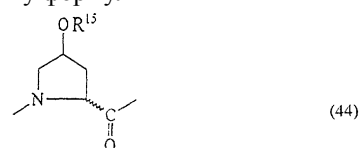
R^5 и R^6 означают, независимо друг от друга, атом водорода, гидроксильную группу, фенильную группу или алкильную группу из 1 - 4 атомов углерода, или R^5 и R^6 , совместно, означают оксигруппу;

D или L - структурную единицу; или одну из групп формулы

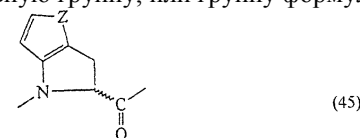


где пунктирная линия означает химическую связь, которая может иметь место, s является 1, 2 или 3,

или группу формулы



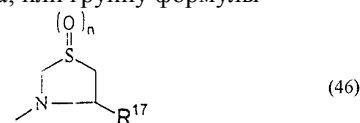
где R^{15} означает атом водорода, алкильную группу из 1 - 6 атомов углерода, фенильную или нафтильную группу; или группу формулы



где Z означает NH-группу, атом кислорода или атом серы;

D означает ковалентную химическую связь или пролильную, или тиопролильную группу, или одну из групп формул (38), (39), (40) или (41);

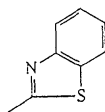
L означает пирролидино- или 2-цианопирролидино-, тиазолидино- или 2-цианотиазолидино-, или пиперидиногруппу, которая может быть замещена одним атомом галогена или геминально замещенную двумя атомами галогена; или группу формулы



где R^{17} означает атом водорода или цианогруппу, $n = 0, 1$ или 2; или группу формулы



(47) или



(48) или



(49);

и оптические, цис-транс, геометрические изомеры, энимеры, таутомеры и соли, имеющие значительный эффект ингибирования пролилэндопептидазы и демонстрирующие одно или более преимуществ, упоминаемых выше. Некоторые предпочтительные группы соединений общей формулы [I] таковы, как определено в пунктах 2 и 3 формулы изобретения.

Термин "однократно или многократно замещенные или незамещенные органические циклические группы, содержащие один атом водорода с одной свободной валентностью и, выборочно, один или более соседний гетероатом(ы), выбранные из группы, состоящей из атома азота, атома серы или атома кислорода" в случае А покрывает все известные моноциклические или полициклические группы, удовлетворяющие вышеизложенному определению. В случае полициклической группы кольца могут быть конденсированы и/или могут быть в спироциклическом положении (см. формулу (1)).

В определениях общей формулы [I] "алкильная группа из 1 - 6 атомов углерода" означает прямую цепь или разветвленную алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, таких как метил, этил, пропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, неопентил и гексил. "Арильная группа из 6 - 10 атомов углерода" означает, например, фенильную, толильную или нафтильную группы.

"Аралкильная группа из 6 - 10 карбоатомов" означает, например, бензил-, 1-фенилэтил-, 2-фенил-, этил-, 1-фенилпропиловую группы. "Алкенильная группа из 1 - 6 атомов углерода" означает прямоцепочечную или разветвленную группы, такие как винильная, аллильная, метакриловая, кротильная, 3-бутенильная, 2-пентенильная, 4-пентенильная, 2-гексенильная, 5-гексенильная. "Алкинильная группа из 1 - 6 атомов углерода" означает прямоцепочечную или разветвленную алкинильную группы, такие как этиниловая, пропаргиловая, 2-бутиниловая, 3-бутиниловая, 2-пентиниловая, 4-пентиниловая, 2-гексиниловая, 5-гексиниловая, 4-метил-2-гексиниловая.

Циклоалкильная часть "ацильной группы из 1 - 12 карбоатомов" означает, например, циклопропильную, циклобутильную, циклопентильную, циклогексильную, циклогептильную или циклооктильную группы.

Эти определения могут быть использованы в случаях алкилокси-, алкенилокси-, алкимилокси-, арилокси-, аралкилокси-, фенилалкилокси-, алкиламино- или ациламиногрупп.

Мы изучали РЕР-ингибиторную активность и биологическую стабильность соединений, охарактеризованных формулой [I], используя следующие методы.

1. Измерение активности РЕР в экстрактах мозга крыс.

После удаления мозжечка гомогенизировали целый мозг крыс (Sprague-Dawley, 180-200 г) мужского пола в двойном объеме буфера 0,1 М Tris-HCl, 1 mM EDTA, pH 7,5 (РЕР буфер). Гомогенат центрифугировали в течение 30 мин при 4°C при 40000 g и собирали супернатант, содержащий фермент. Ресуспендировали осадок в том же объеме буфера, что и в первом случае, и центрифугировали снова при тех же условиях. Объединяли два супернатанта и хранили в 1 мл аликвотах при -70°C (в течение, по меньшей мере, 3 месяцев). Супернатант оттаивали непосредственно перед измерением активности и разводили РЕР буфером в соотношении 1:15. Активность фермента измеряли, используя флюорометрический метод, описанный J. R. Atack et al. (Eur J. Pharmacol., 205 (1991), 157 - 163). Ферментативную реакцию проводили при комнатной температуре в течение 15 мин в присутствии 62,5 μM Z-глицилпролил-7-амино-4-метил-кумарина (Wachem Biochem.) в качестве высокоспецифичного синтетического субстрата РЕР. Ингибиторный эффект соединений тестировали при тех же условиях в присутствии от 100 до 0,001 нМ соединения. Формирование 7-амино-4-метил-кумарина определяли спектрофлюорометрически при экситации при длине волны 370 нм и при эмиссии при длине волны 440 нм. 50% ингибирование концентрации соединений (IC₅₀) подсчитывали путем соответствия кривой проценту ингибирования фермента против концентрации ингибитора (M), используя уравнение Хилла (Hill). Значения IC₅₀ соединений общей формулы [I] находятся в промежутке 100 нм - 1пМ.

2. Измерение активности РЕР мозга поросят.

Очищенная пролилэндопептидаза мозга поросят была любезно предоставлена Ласло Полгаром (Laszlo Polgar, Enzymology Institute of the Hungarian Academy of Sciences). Раствор фермента был разбавлен в реакционной смеси в 400000 раз. Измерения проводили при тех же условиях, что и в случае измерений *in vitro* препаратов мозга крыс. Было показано, что соединения общей формулы [I] также активно влияют на активность РЕР мозга поросят.

3. Исследования метаболизма *in vitro*.

Биологическую стабильность ингибиторов пролилэндопептидазы изучали у мышей, крыс и человека (препараты Центрального института химии Венгерской академии наук) на печеноч-

ных микросомальных препаратах. Печень мышей и крыс объединяли и гомогенизировали в 4-кратном объеме буфера трис-HCl (pH 7,4), содержащего 1,15% KCl и 1 mM EDTA. Гомогенаты центрифугировали в течение 30 мин при 10000 g, супернатанты далее ультрацентрифугировали в течение 1 ч при 105000 g.

Осадки снова гомогенизировали и повторяли ультрацентрифугирование. Осадки снова гомогенизировали и разбавляли буфером до конечного объема 0,5 г печени/мл. Пробы замораживали в аликвотах по 2 мл при -80°C. Препараты рассматривали на предмет активностей изозимов цитохрома P450.

Новые ингибиторы общей формулы [I] были протестированы при следующих условиях.

Реакционная смесь содержала 2 мг микросомальных белков печени, 0,1 M буфера трис-HCl (pH 7,4), 2 mM NADP, 20 mM динатриевой соли глюкозо-6-фосфата, 10 mM MgCl₂; 5 U глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы и 50 μM ингибиторов PEP в конечном объеме 1,5 мл. После 0, 10, 20, 40 мин инкубации реакцию прекращали добавлением ацетонитрила. Пробы центрифугировали при 3000 rpm в течение 10 мин. Супернатант анализировали HPLC (Supelcosil C18). Определяли количество неизмененного субстрата и подсчитывали полужизнь соединений.

Некоторые соединения общей формулы [I] имеют период полураспада на микросомах человеческой печени более 7 ч. Такая хорошая биологическая стабильность благоприятна для продолжительного эффекта *in vivo* и является лучшей, чем PEP-ингибиторы пептидного типа, которые известны биологической нестабильностью.

Опубликованная заявка на европейский патент № 0232849 A2 описывает множество PEP-ингибиторов, включая SUAM-1221 (N-[N-(γ-фенил)бутирил-L-пролил]пирролидин). Соединения общей формулы [I] проявляют высокую ингибиторную активность по отношению к пролилэндопептидазе, и она выше, чем активность вышеупомянутого соединения SUAM-1221, измеряемая на нашей вышеописанной тест-системе:

Соединения	IC ₅₀ (M) экстракта мозга крыс
Пример 31	3,60 • 10 ⁻¹⁰
SUAM-1221	3,12 • 10 ⁻⁸

Приготовление соединений общей формулы [I] проводили способами, хорошо известными в литературе, или их очевидными химическими эквивалентами, имеющими отношение к синтезу веществ пептидного типа.

A и B единицы соединений общей формулы



где значения A, B, C, D и L таковы, как описано выше, соединяли попарно реакцией подходяще-

го ангидрида кислоты или другого активированного производного кислоты с амином, получая соединения общей формулы



где значения A и B таковы, как описано выше.

Попарное соединение единиц C и D происходит подобным образом путем соединения подходящего активированного производного кислоты, например ангидрида кислоты с амином. Попарное соединение единиц C, D и L для получения соединений общей формулы



где значения C, D и L таковы, как описано выше, проводят путем реагирования подходящего смешанного ангидрида и амина эфира, и металлоорганического соединения.

Исходные соединения, соответствующие единицам A, B, C, D и L являются коммерчески доступными или могут быть легко получены известным их превращением, или так, как описано в Chem. Pharm. Bulletin, 41 (9, 1993) с. 1583-1588.

Мы приготовили соединения общей формулы [I] путем реакции активированных производных соединений общей формулы [II] с соединениями общей формулы [III] при условиях амидного попарного соединения, используемых в пептидной химии. Активированные производные соединений, имеющих общую формулу [II] могут быть, например, кислыми хлоридами, которые могут быть синтезированы путем добавления галогенирующего агента (например, тионилхлорида). Активные сложные эфиры могут быть получены 1-гидроксилбензотриазолом в присутствии N,N'-дициклогексилкарбодиимида (Chem. Ber., 103 (1970), 788).

Смешанные ангидриды могут быть получены сложным эфиром хлормуравьиной кислоты или пивалоилхлоридом (Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Band XV/2 Synthese von Peptiden, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974).

Реакция попарного связывания может быть, предпочтительно, проведена в органическом растворителе, предпочтительно, при температуре между -25°C и точкой кипения реакционной смеси. Во время реакции является предпочтительным использование связывающих кислоту агентов, например органических аминов.

Соединения общей формулы [I] могут быть очищены, если это необходимо, путем соответствующих методик очистки, их изомеры разделяют, если необходимо, подходящими методами разделения и соединения превращают, если необходимо, в их соли путем добавления их фармацевтически приемлемых кислот.

Фармацевтически приемлемыми кислотами могут быть, например, соляная, серная, винная, фумаровая, метансульфо-кислота и подобные.

Другим аспектом настоящего изобретения являются фармацевтические композиции, содержащие в качестве активного основания, по меньшей мере, одно соединение общей формулы [I] или одну из его солей, полученную добавлением фармакологически приемлемой кислоты, в комбинации с одним или более инертным и нетоксичным эксципиентом, или переносчиком, или без них.

Необходимо отметить, что среди фармацевтических композиций в соответствии с настоящим изобретением могут быть приготовлены композиции, подходящие для орального, парентерального, ректального или назального введения, простые или покрытые сахаром таблетки, подъязычные таблетки, инъекционные композиции, инфузии, пакеты, желатиновые капсулы, суппозитории, кремы, пасты, кожные гели и подобное.

Доза варьируется в соответствии с возрастом и весом пациента, природой и тяжестью заболевания и с путем введения.

Последний может быть оральным, в нос, ректальным или парентеральным. Единичная доза обычно варьирует от 0,1 до 50 мг/кг веса тела для применения от 1 до 3 раз в 24 ч.

Изобретение будет далее пояснено следующими табличными, не ограничивающими объем правовой охраны, примерами, а также подробно и в деталях путем описания процесса в случае примера 4. Другие реализации изобретения будут очевидными профессионалу в данной области из анализа этого описания или осуществления на практике раскрытого здесь изобретения.

Описание приготовления соединения, представленного в примере 4 (табл. 1).

К раствору, приготовленному путем растворения 1,17 г (5,0 мМ) 4-фталимидомасляной кислоты и 0,56 г (5,5 мМ) триэтиламина в 20 мл хлороформа, капельно добавляли 0,61 г (5,0 мМ) пивалоилхлорида при -15°C , при перемешивании. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при вышеупомянутой температуре и затем к ней капельно добавляли раствор, приготовленный растворением 1,03 г (5,0 мМ) L-пропилпирролидингидрохлорной кислоты в смеси с 5 мл хлороформа и 1,5 мл (1,1 г, 11 мМ) триэтиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем интенсивно промывали водой, 30%-ным раствором лимонной кислоты, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным раствором хлорида натрия. Органическую фазу высушивали на кальцинированном сульфате магния и выпаривали. Кристаллизацией остатка из смеси 5 мл хлороформа и 10 мл петролэфира получали 1,1 г (53%) N-(4-фталимидобутаноил)-L-пропилпирролидина, который плавился при $148 - 149^{\circ}\text{C}$. Соединения общей формулы [I] были синтезированы показанным выше способом, начиная с соответ-

ствующих соединений, имеющих общие формулы [II] и [III].

Структуры и физические константы новых соединений общей формулы [I] показаны в табл. 1.

Таблица 1

№№ примеров	Структурная формула соединений	Точка плавления	Фактор задержки
2		масло	0.31 ^A
3		146-147	
4		148-149	
5		масло	0.28 ^A
6		131-132	
7		206-207	
8		масло	0.39 ^A

№№ примеров	Структурная формула соединений	Точка плавления	Фактор задержки
10		168-169	
11		аморфная	0.38 ^A
12		186-187	
13		масло	0.24 ^A
14		масло	0.27 ^A
15		масло	0.21 ^A
16		масло	0.22 ^A

№№ примеров	Структурная формула соединений	Точка плавления	Фактор задержки
17		масло	0.44 ^A
18		183-184	
19		207-208	
20		56-62	
21		138-140	
22		169-171	
23		136-137	

№№ примеров	Структурная формула соединений	Точка плавления	Фактор задержки
24		130-131	
25		масло	0.32 ^A
26		масло	0.41 ^A
27		77-79	
28		220-222	
29		224-225	
30		245-248	

№№ примеров	Структурная формула соединений	Точка плавления	Фактор задержки
31		133-134	
32		220-222	
33		169-170	
34		138-159	
35		масло	0.35 ^A
104		70-74	

№№ примеров	Структурная формула соединений	Точка плавления	Фактор задержки
105		188-189	
106		164-165	
107		аморфная	0.75 ^A
108 ^B		аморфная	0.26 ^L
109 ^B		142-143	0.18 ^L
110		163-164	
111		аморфная	0.34 ^A

№№ примеров	Структурная формула соединений	Точка плавления	Фактор задержки
112		аморфная	0.24 ^А
113		96-97	
114		74-75	
115		120-123	
116		195-197	
117		масло	0.35 ^А
118		масло	0.29 ^А
119		масло	0.22 ^А

№№ примеров	Структурная формула соединений	Точка плавления	Фактор задержки
124		постепенное плавление	0.32 ^А
125 ^с		188-189	0.42 ^А
126 ^с		постепенное плавление	
127 ^с		127-131	
128 ^с		181-183	
129		масло	0.41 ^А
130		47-49	

№№ примеров	Структурная формула соединений	Точка плавления	Фактор задержки
131		аморфная	0.29 ^А
132		масло	0.28 ^А
133		аморфная	0.29 ^А
135		166-168	
136		84-85	
137		103-105	
138		241-242	

№№ примеров	Структурная формула соединений	Точка плавления	Фактор задержки
139		>200	
140 ^г		78-79	0.41 ^К
141 ^г		78-79	0.29 ^К
182		237-238	
183		137-138	

а, b, с, d пробные значения эимеров, могут быть обратимы

Обозначения элюентов:

А СМ201 Хлороформ:метанол = 20:1;

В ВМ 41 Бензол:метанол = 4:1;

С СМ 41 Хлороформ:метанол = 4:1;

Д ДМ101 Дихлорометан:метанол = 10:1;

Е СМ955 Хлороформ:метанол = 95:5;

Ф СМ 91 Хлороформ:метанол = 9:1;

Г ДМ 91 Дихлорометан:метанол = 9:1;

И НА 21 n-Гексан:ацетон = 2:1;

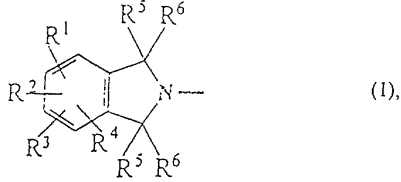
Ж НА 31 n-Гексан:ацетон = 3:1;

К СА 101 Хлороформ:ацетон = 10:1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения общей формулы A-B-C-D-L [I],

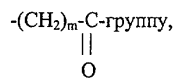
где А означает однократно или многократно замещенную или незамещенную органическую группу общей формулы (1)



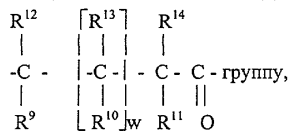
где R¹, R², R³ и R⁴ означают независимо друг от друга атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, прямоцепочечную или разветвленную алкильную, или алкенильную, или алкинильную, или алкокси-, или алкенилокси-, или алкинилоксигруппы, содержащие 1-6 атомов углерода, нитрогруппу, аминогруппу, моноалкиламино- или моноациламиногруппу из 1-12 атомов углерода, диалкиламино- или диацетиламиногруппы из 2-24 атомов углерода, где ацильная группа является группой алкильного, арилалкильного, циклоалкильного или арильного типа, цианогруппу, меркаптогруппу, карбоксильную группу, этерифицированную карбоксильную группу из 2-7 атомов углерода, гидроксильную группу из 1-6 атомов углерода, ацильную группу из 1-7 атомов углерода, ацилоксигруппу из 1-7 атомов углерода, фенильную или бензиловую группу, анилино-, бензиловую, фенокси-, бензилокси-, изоцианатогруппу, изотиоцианат-, алкилтиогруппу из 1-6 атомов углерода, сульфамино или сульфамильную группу, тиоцианатную или цианатную группу;

R⁵ и R⁶ означают независимо друг от друга атом водорода, гидроксильную, фенильную или алкильную группу из 1-4 атомов углерода или R⁵ и R⁶ совместно означают оксогруппу;

В означает



где m является целым числом от 1 до 21; или



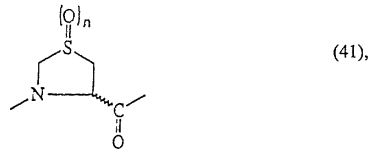
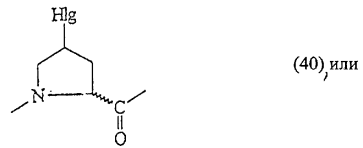
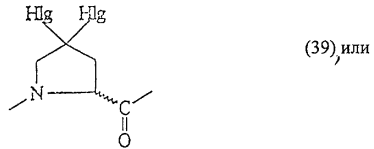
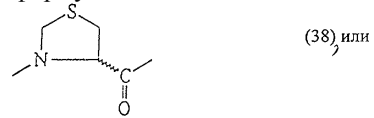
где

если w = 0 или 1, то R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹², R¹³ и R¹⁴ означают, независимо друг от друга, водород или алкильную группу из 1-6 атомов углерода, или фенильную группу, которая может быть заменена галогеном; или

если w=0, то R⁹ и R¹¹ вместе означают химическую связь, R¹² и R¹⁴ вместе означают 1,3-бутадиениленовую группу, или R⁹ и R¹¹ являются атомами водорода и R¹² и R¹⁴ вместе являются тетраметиленовой группой; или

если w = 1, то R⁹ и R¹⁰ вместе являются химической связью и R¹² и R¹⁴ вместе являются проп-1-ен-1-ил-3-илиденовой группой;

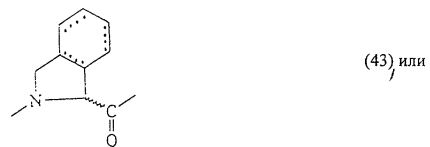
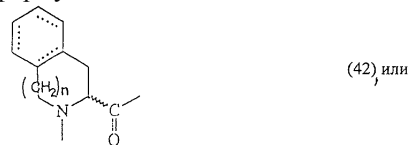
С означает пролильную группу или одну из групп формулы



где n=0, 1, или 2, Hlg означает атом фтора, хлора, брома или йода;

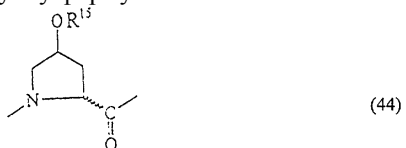
R⁵ и R⁶ означают независимо друг от друга атом водорода, гидроксильную группу, фенильную группу или алкильную группу из 1-4 атомов углерода, или R⁵ и R⁶ совместно означают оксогруппу;

D или L - структурную единицу; или одну из групп формулы

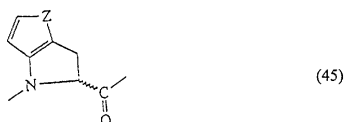


где пунктирная линия означает химическую связь, которая может иметь место, s является 1, 2 или 3,

или группу формулы



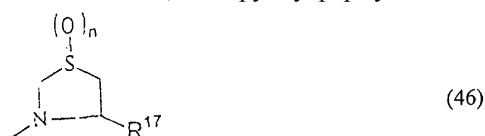
где R¹⁵ означает атом водорода, алкильную группу из 1-6 атомов углерода, фенильную или нафтильную группу; или группу формулы



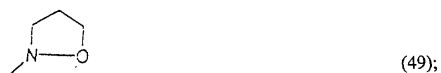
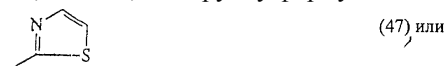
где Z означает NH-группу, атом кислорода или атом серы;

D означает ковалентную химическую связь или пролильную или тиопролильную группу, или одну из групп формул (38), (39), (40) или (41);

L означает пирролидино- или 2-цианопирролидино-, тиазолидино- или 2-цианотиазолидино-, или пиперидиногруппу, которая может быть замещена одним атомом галогена или геминально замещенную двумя атомами галогена; или группу формулы



где R¹⁷ означает атом водорода или цианогруппу, n = 0, 1 или 2; или группу формулы

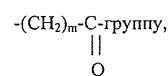


и их оптические, цис-транс, геометрические изомеры, эпимеры, таутомеры и соли.

2. Соединения по п.1, где A означает группу общей формулы (1), где R¹, R², R³ и R⁴ означают независимо друг от друга атом водорода, атом галогена, гидроксильную группу, прямоцепочечную или разветвленную алкильную или алкенил-, или алкинил-, или алкокси-, или алкенилокси-, или алкинилоксигруппу, содержащую 1-6 атомов углерода, нитрогруппу, аминогруппу, моноалкиламино- или моноациламиногруппу из 1-12 атомов углерода, диалкиламино- или диациламиногруппу из 2-24 атомов углерода, где ацильная группа является группой алкильного, арилалкильного, циклоалкильного или арильного типа, цианогруппу, меркаптогруппу, карбоксильную группу, этерифицированную карбоксильную группу из 2-7 атомов углерода, гидроксилалкильную группу из 1-6 атомов углерода, ацильную группу из 1-7 атомов углерода, ацилоксигруппу из 1-7 атомов углерода, фенильную или бензильную группы, анилиновую группу, бензоильную группу, феноксигруппу, бензилоксигруппу, изоцианатную группу, изотиоцианатную группу, алкилтиогруппу из 1-6 атомов углерода, сульфамино- или сульфамильную группу, тиоцианатную или цианатную группу;

R⁵ и R⁶ означают независимо друг от друга атом водорода, гидроксильную группу, или фенильную группу, или алкильную группу из 1-4 атомов углерода, или R⁵ и R⁶ совместно означают оксогруппу;

V означает



где m является 2 или 3;

C означает пролильную группу или группу общей формулы (38) или (41), где n является 1 или 2;

D означает ковалентную химическую связь;

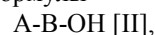
L означает пирролидино- или тиазолидиногруппу,

и их оптические, цис-транс, геометрические изомеры, эпимеры, таутомеры и соли.

3. Фармацевтический состав, содержащий одно или более соединений общей формулы [I], где значения A, B, C, D и L таковы, как определено в п.1, и/или их оптические, цис-транс, геометрические изомеры, эпимеры, таутомеры и соли, вместе с обычным носителем и/или дополнительными материалами, используемыми в фармацевтической промышленности, или без них.

4. Использование соединений общей формулы [I], определенных в п.1, для ингибирования фермента пролилэндопептидазы у млекопитающих, включая человека.

5. Способ получения соединений общей формулы [I], где значения A, B, C, D и L таковы, как определено в п.1, и их оптических, цис-транс, геометрических изомеров, эпимеров, таутомеров и солей, отличающийся тем, что рацемическую или оптически активную карбоновую кислоту общей формулы



где значения A и B таковы, как определено в п.1, превращают в ангидрид кислоты или активный эфир, или в смешанный ангидрид, или в карбодиимид, и полученное соединение подвергают реакции с рацемическим или оптически активным соединением или его солью общей формулы



где значения C, D и L таковы, как определено в п.1, и полученное соединение общей формулы [I], где значения A, B, C, D и L таковы, как определено в п.1, если необходимо разделяют и получают их оптические, цис-транс, геометрические изомеры, эпимеры или таутомеры, или соли соединений общей формулы [I], или соединения общей формулы [I] высвобождают из их солей.

6. Способ по п.5, отличающийся тем, что используют соль присоединения кислот соединения общей формулы [III].

7. Способ по п.5, отличающийся тем, что реакционноспособный смешанный ангидрид

получают добавлением пивалоилхлорида к исходному соединению общей формулы [II].

8. Способ по п.5, отличающийся тем, что реакцию проводят в органическом растворителе.

9. Способ по п.5, отличающийся тем, что реакцию проводят при температуре между 25°C и точкой кипения реакционной смеси.

10. Способ по п.5, отличающийся тем, что реакцию проводят в присутствии агента, связывающего кислоту.

