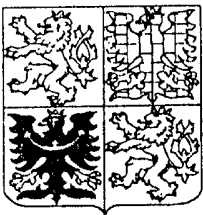


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 28.08.93
(32) 03.09.92, 22.12.92, 08.05.93
(31) 92/4229447, 92/4243496, 93/4315437
(33) DE, DE, DE
(40) 16.11.94

(21) 1276-94

(13) A3

5(51)

C 07 K 5/06

C 07 K 5/02

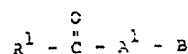
A 61 K 37/02

(71) Boehringer Ingelheim KG, Ingelheim am Rhein, DE;

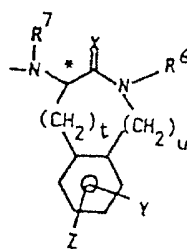
(72) Esser Franz, Ingelheim am Rhein, DE;
Schnorrenberg Gerd, Gau-Algesheim, DE;
Dollinger Horst, Ingelheim am Rhein, DE;
Jung Birgit, Bingen am Rhein, DE;
Bürger Erich, Bingen am Rhein, DE;

(54) Nové deriváty aminokyselin, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

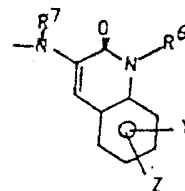
(57) Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I a z farmaceutického hlediska přijatelné soli těchto látek, v nichž skupina B znamená skupinu $-A^2-NR^2R^3$ nebo R^5 , přičemž skupina R^5 znamená některou ze skupin obecných vzorců II, III nebo IV,, způsob výroby nových sloučenin a jejich použití jako látek, antagonizujících působení neurokininu (Tachykininu).



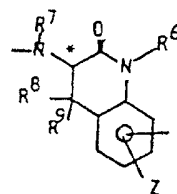
(I)



II



III



IV

Nové deriváty aminokyselin, způsob výroby a farmaceutické prostředky s jejich obsahem

Oblast techniky

Vynález se týká nových derivátů aminokyselin, jejich solí, přijatelných z farmaceutického hlediska, způsobu výroby těchto látek a farmaceutických prostředků, které tyto sloučeniny obsahují a jsou vhodné pro použití k antagonizaci neurokininu (Tachykininu).

Dosavadní stav techniky

V evropských patentových spisech EP 394 989 a EP 443 132 jsou popsány peptidy s antagonistickým účinkem vzhledem k neurokininu. Tyto látky se od sloučenin podle vynálezu liší ve významech skupin A^2 , R^5 a $-NR^2R^3$.

Zkratky, které jsou uvedeny v průběhu přihlášky pro aminokyseliny odpovídají zkratkám, které jsou složeny ze tří písmen a doporučeny například v publikaci Europ. J. Biochem., 138, 9 (1984). Mimoto jsou v průběhu přihlášky použity ještě následující zkratky:

Boc = terc.butoxykarbonyl

Btl = benzyl

CDI = karbonyldiimidazol

Cha = 3-cyklohexylalanin

DCCI= dicyklohexykarbodiimid

DCH = dicyklohexylmočovina

HOBt= 1-hydroxybenztriazol

Hpa = homofenylalanin

Hyp = (2S,4R)-hydroxyprolin

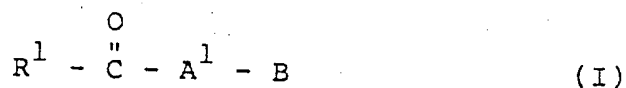
Pal = 3-(1-pyrrolyl)alanin
 THF = tetrahydrofuran
 TFA = kyselina trifluoroctová
 Z = benzyloxykarbonyl
 Me = methyl
 Ac = acetyl
 Et = ethyl
 DMF = dimethylformamid
 DPPA = azid kyseliny difenylfosforečné
 PPA = kyselina polyfosforečná
 RT = teplota místnosti

Pod pojmem "aminokyselina" se v případě, že není výslovně uvedeno jinak, rozumí při přírodní i syntetické aminokyseliny v D- i L-formě, zejména alfa-aminokyseliny a jejich isomery.

V případě, že je aminokyselina uvedena bez označení formy, například Orn, znamená to, že běží o L-formu aminokyselin, tak jak se přirozeně vyskytuje. D-forma se vždy výslovně uvádí.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I



a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska, v nichž

R^1 znamená vinyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, arylvinyl, heteroarylvinyl, aryloxyalkyl, aryl-

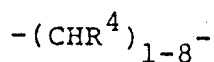
alkyloxyskupinu, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, cykloalkylalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, bicykloheptyl nebo bicykloheptylalkyl, nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 3 methylovými skupinami, adamantyl, adamantylalkyl, dekalín, dekalínalkyl, tetralín, tetralínalkyl, difenylalkyl, di(arylalkyl)aminoalkyl nebo arylalkylaminoalkyl (kde aryl znamená fenyl, který může být substituován 1, 2 a 3-násobně, nebo naftyl, přičemž substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxy skupina, alkyl, hydroxyskupina, nitroskupina, alkylkarbonyl nebo kyanoskupina, heteroarylznamená indolyl, nebo pyridyl, pyrrolil, imidazolyl nebo thientyl, které mohou být substituovány v poloze 1 alkylovým nebo benzylovým zbytkem, mimoto obsahují alkylové zbytky a alkoxy skupiny 1 až 3 atomy uhlíku),

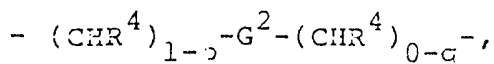
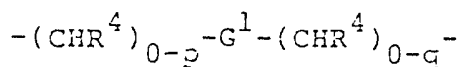
A¹ znamená D- nebo L-alanin (Ala), D- nebo L-valin (Val), D- nebo L-leucin (Leu), D- nebo L-isoleucin (Ile), D- nebo L-serin (Ser), D- nebo L-threonin (Thr), D- nebo L-allothreonin, D- nebo L-cystein (Cys), D- nebo L-methionin (Met), D- nebo L-fenylalanin (Phe), D- nebo L-tryptofan (Trp), dále Trp, chráněný N-formylovou skupinou, D- nebo L-tyrosin (Tyr), D- nebo L-prolin (Pro), D- nebo L-didehydroprolin (deltaPro), jako například 3,4-didehydroprolin (delta(3,4)-Pro), D- nebo L-hydroxyprolin (Pro(OH)), například 3-hydroxyprolin (Pro(3OH)) a 4-hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- nebo L-azetidin-2-karboxylová kyselina (Azt), D- nebo L-thioprolin (Tpr), D- nebo L-aminoprolin (Pro(NH₂)), například 3-aminoprolin (Pro(3NH₂)) a 4-aminoprolin (Pro(4NH₂)), kyselina D- nebo L-pyroglutamová (pGlu), kyselina D- nebo L-2-aminoisomáselná (Aib), kyselina D- nebo L-2,3-diaminopropionová, kyselina D- nebo

L-2,4-diaminomáselná, kyselina D- nebo L-glutamová (Glu), kyselina D- nebo L-asparagová (Asp), kyselina D- nebo L-glutamová (Gln), D- nebo L-asparagin (Asn), D- nebo L-lysin (Lys), D- nebo L-arginin (Arg), D- nebo L-histidin (His), D- nebo L-ornitin (Orn), kyselina D- nebo L-hydroxypiperidinkarboxylová, například kyselina 5-hydroxypiperidin-2-karboxylová, D- nebo L-merkaptoprolin (Pro(SH)), například 3-merkaptoprolin (Pro(3SH)) a 4-merkaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O₂) nebo Met(O₂), jakož i geometrické isomery těchto skupin, přičemž obsažené hydroxylové skupiny a aminoskupiny mohou být chráněny běžnými ochrannými skupinami, například acylovou, karbamoylovou nebo aralkylovou, zvláště benzylovou skupinou,

B znamená některou ze skupin -A² -NR², R³- nebo -R⁵,

A² znamená lipofilní alfa-aminokyselinu, obsahující fenylovou skupinu, 1-2-nebo třikrát substituovanou fenylovou, heteroarylovou, cyklohexylovou nebo cyklopentylovou skupinu, naftylovou skupinu nebo mono- nebo dialkylaminoskupinu s alkylovou částí o 1 až 3 atomech uhlíku, přičemž tato kruhová skupina nebo aminoskupina je oddělena od základní kostry aminokyseliny řetězcem s obsahem 1 až 8 členů, přičemž substituenty na fenylové skupině se volí nezávisle ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxy skupina, alkyl, kyanoskupina nebo 1-pyrrolidinyl a řetězci, který obsahuje 1 až 3 atomů, mohou být členy tohoto řetězce skupiny -CHR⁴, -C(O)-, -O-, -S- a/nebo -NR⁴-, přičemž tyto členy jsou uspořádány tak, že vzniká některý z následujících tří typů řetězců





kde G^1 znamená skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{C}-$ nebo $-\text{C}(\text{O})(-\text{NR}^4)-$,

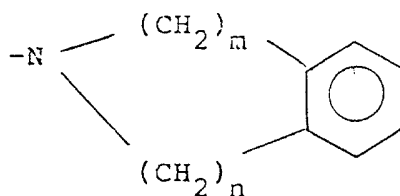
G^2 znamená $-\text{C}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^4-\text{C}(\text{O})(-\text{C}-, -\text{NR}^4-\text{C}(\text{O})-)$,
 $-\text{NR}^4-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4-$ nebo $-\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4-$ a

p a q znamenají celá čísla 1 až 6, která se volí
 tak, že celkový počet členů řetězce je 1 až 8,

R^4 znamená atom vodíku, alkyl, aryl, nebo aralkyl,
 přičemž aryl znamená fenyl, nebo fenyl nebo naftyl,
 substituovaný 1-, 2- nebo 3-substituenty, přičemž
 substituenty na fenylové skupině se volí ze sku-
 piny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkokysku-
 pina, alkyl nebo kyanoskupina a alkylová skupina
 obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku,

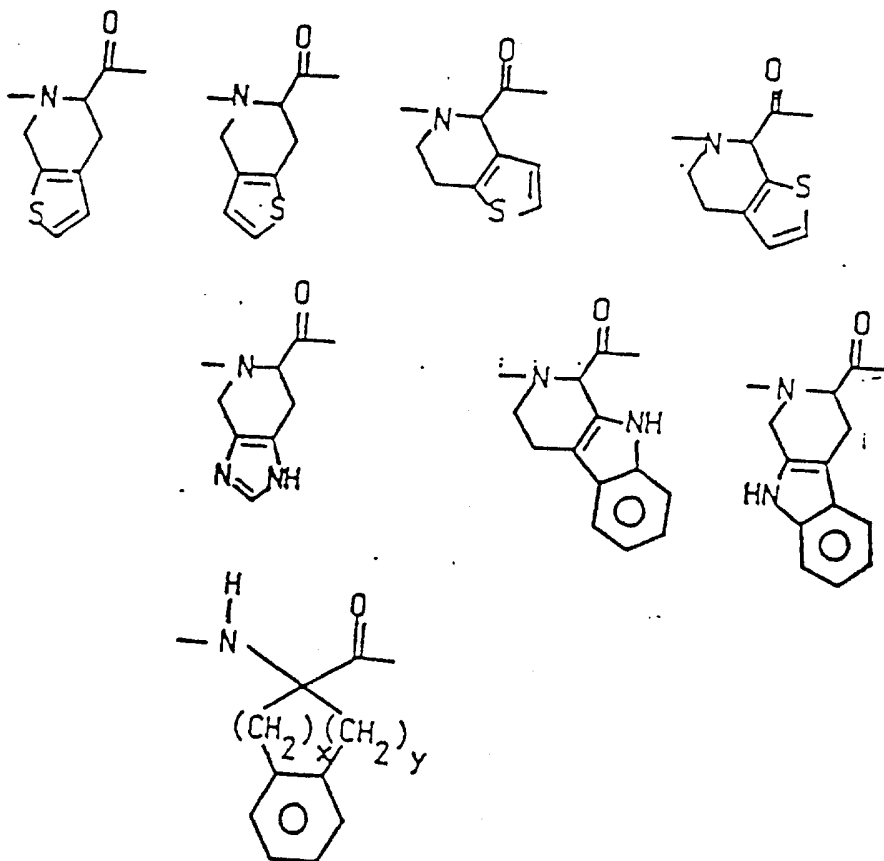
(přičemž v případě, že řetězec obsahuje více než
 jednu skupinu $-\text{CHR}^4-$, může být pouze v jedné z těch-
 to skupin R^4 alkyl, aryl nebo aralkyl a

skupina nemůže znamenat $-\text{CH}_2-$ v případě, že R^2 a
 R^3 znamenají alkyl nebo aralkyl nebo v případě, že
 $-\text{NR}^2\text{R}^3$ společně tvoří skupinu



kde m a n znamená 0, 1, 2 nebo 3, přičemž jejich součet je 2, 3, 4 nebo 5), nebo

A² znamená Leu, Ile, Nle, Val, Met nebo skupiny

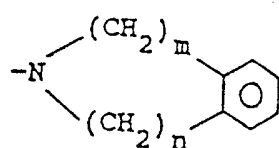


kde x a y nezávisle znamenají celé číslo 1 nebo 2,

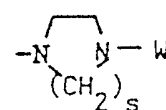
R² a R³ nezávisle znamenají alkyl, arylalkyl, heteroaryl nebo hydroxyskupinu (přičemž aryl znamená fenyl, 1-, 2- nebo 3x substituovaný fenyl nebo naftyl a substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxy skupina, alkyl, alkylthioskupina, hydroxyskupina, nitroskupina, trifluormethoxyskupina, dialkylaminoskupina nebo kyano-

nebo jsou dvě sousední polohy fenylové skupiny spolu spojeny skupincem $-O-(CH_2)_1$ nebo $2-O-$, heteroaryl znamená indolyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl nebo thienyl a alkylová skupina nebo alkoxy skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku),

nebo znamená skupina $-NR^2R^3$ kruh obecného vzorce



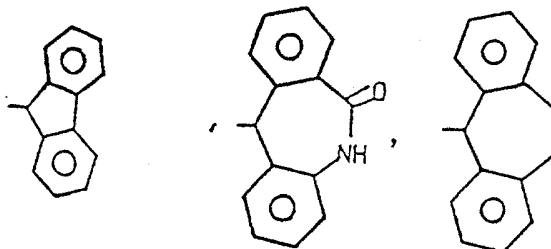
nebo



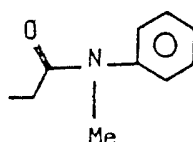
kde m a n znamená 0, 1, 2 nebo 3, přičemž součet těchto indexů je 2, 3, 4 nebo 5 a

s znamená celé číslo 2 nebo 3,

W znamená skupinu



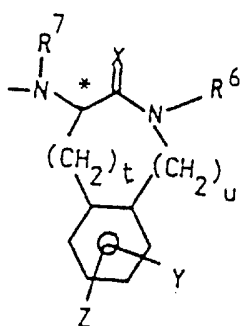
$(CH_2)_{0-2}$ -aryl, $CH(aryl)_2$, cyklopentyl, $(CH_2)_{0-2}$ -cyklohexyl, pyridyl nebo



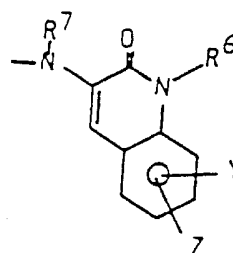
(přičemž aryl znamená fenyl, 1, 2 nebo 3-krát substituívaný fenyl nebo naftyl a substituenty na fenylové

skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkokyskupina, alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, nitroskupina nebo alkylthioskupina, nebo jsou dvě sousední polohy fenylové skupiny spojeny řetězcem $-O-(CH_2)_{1-2}-O-$ a alkylový zbytek obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku),

R^5 znamená zbytek aminu obecného vzorce



nebo



II

III

 κd_e

R⁶ znamená aralkyl, diarylalkyl (v těchto skupinách znamená aryl fenylovou nebo naftylovou skupinu a alkyl obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku), heteroaralkyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části (příčemž heteroaralkyl znamená 2-, 3- nebo 4-pyridyl nebo 2- nebo 3-thienyl), fenylaminoalkyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části, naftylaminoalkyl o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části nebo N-fenylalkyl-piperidinyl (příčemž uvedené fenylové skupiny jsou nesubstituované nebo obsahují 1, 2 nebo 3 substituenty, které se volí nezávisle ze skupiny alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, s výhodou methyl, alkoxy-skupina o 1 až 5 atomech uhlíku, s výhodou methoxy-skupina, dimethylaminoskupina, atom halogenu, tri-fluormethyl, kyanoskupina nebo -OCF₃),

R_7 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

X znamená -O- nebo H_2 ,

Y a Z znamenají nezávisle atom vodíku, alkyl nebo alkokyskupinu vždy o 1 až 5 atomech uhlíku nebo benzyloxyskupinu (příčemž fenylová skupina je ne-substitucovaná nebo obsahuje 1, 2 nebo 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, s výhodou methyl, alkokyskupina o 1 až 5 atomech uhlíku, s výhodou methoxyskupina, dimethylamin, atom halogenu, trifluormethyl, kyano-skupina nebo $-OCF_3$), dále skupinu $-OCF_3$, atom halogenu, trifluormethyl, kyanoskupinu, skupinu CH_2NH_2 , $CONH_2$, $N-(alkyl)_2$ o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části, NH-alkylkarbonyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, $N-(C_{1-5})-alkyl-N-(C_{1-4})-alkylkarbonyl$, aminoskupinu nebo NH-alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo v případě, že Y a Z jsou vázány v sousedních polohách, mohou společně tvořit skupiny $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$ nebo $(CH)_4$,

t a u mohou mít následující významy:

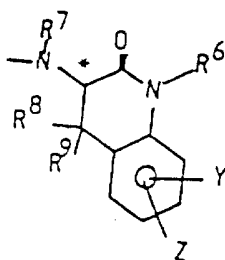
a) $t = 0$ a $u = 0$,

b) $t = 1$ a $u = 0$,

c) $t = 1$ a $u = 1$,

d) $t = 2$ a $u = 0$,

příčemž v případě, že $t = 1$ a $u = 0$, může R^5 znamenat také zbytek aminu obecného vzorce IV



IV

kde

R^6 , R^7 , Y a Z mají svrchu uvedený význam a

R^8 znamená atom vodíku a

R^9 znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, fenylalkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části, naftylalkoxyskupinu o 1 až 5 atomech uhlíku v naftylové části nebo alkylkarbonylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, nebo symboly

R^8 a R^9 tvoří společně atom kyslíku nebo skupinu $-OCH_2CH_2O-$,

a chiralita, označená na uhlíkovém atomu hvězdičkou může být R nebo S.

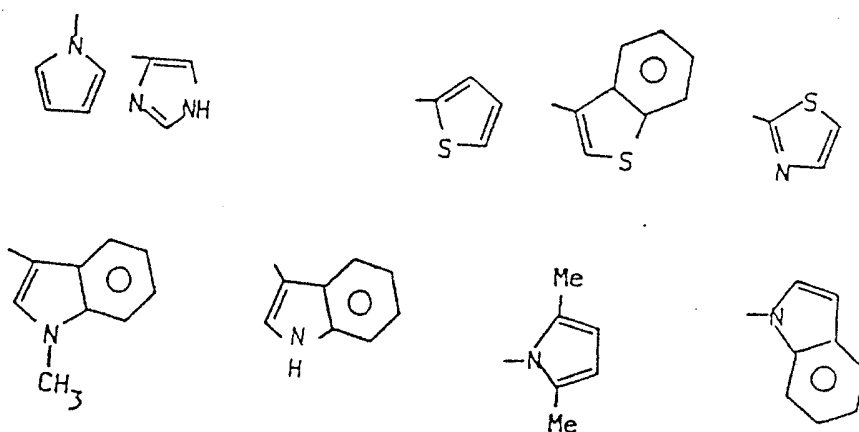
Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat skupinu kyselé povahy, převážně karboxylové skupiny, nebo hydroxyskupiny fenolového typu a/nebo bazické skupiny, například guanidinovou skupinu nebo aminoskupiny. Z tohoto důvodu mohou sloučeniny obecného vzorce I tvořit vnitřní soli a mimoto také soli s farmaceuticky přijatelnými anorganickými kyselinami, například s kyselinou chlorovodíkovou, sírovou, fosforečnou nebo sulfonovou nebo s organickými kyselinami, například s kyselinou maleinovou, fumarovou, citronovou,

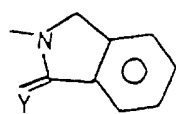
vinnou nebo octovou a soli s farmaceuticky použitelnými bazemi, například s hydroxidy alkalických kovů nebo alkalických zemin, uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, s hydroxidem amonným nebo zinečnatým nebo s organickými aminy, například s diethylaminem, triethylaminem, triethanolaminem a podobně.

Středý chiralitu v nových derivátech aminokyselin mohou mít konfiguraci R-, S- nebo R,S.

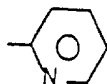
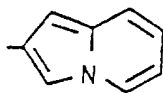
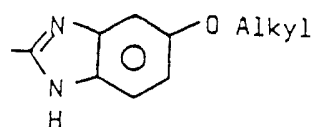
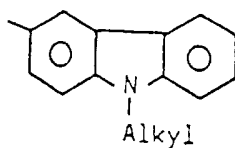
Výraz "heteroarylová skupina" ve významu symbolu A^2 znamená monocyklický, bicyklický nebo tricyklický aromatický kruhový systém, obsahující 1 nebo 2 heteroatomy, zejména 1 nebo 2 atomy dusíku nebo atom dusíku a atom síry. Skupina může rovněž obsahovat jeden nebo dva substituenty, zvláště alkylové zbytky o 1 až 3 atomech uhlíku, nebo oxoskupinu nebo alkokyskupinu.

Jako příklad je možno uvést následující heteroarylové skupiny:





Y = H₂ nebo O

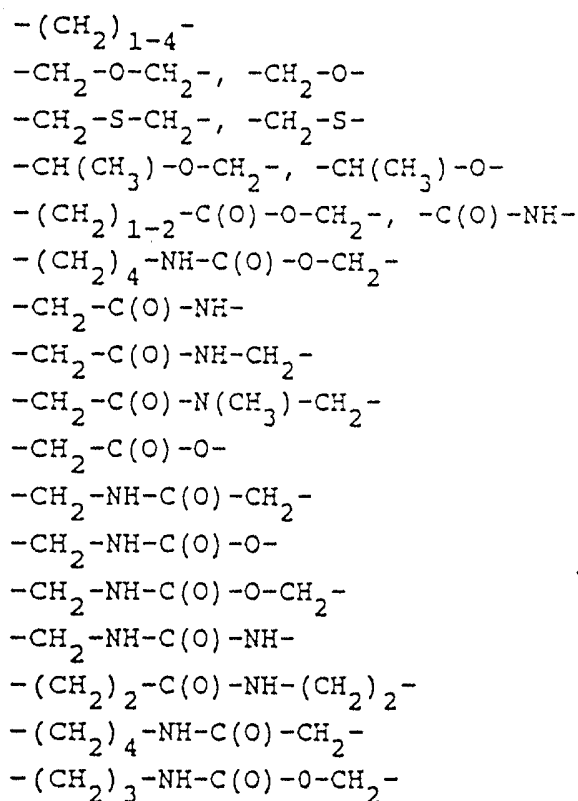


Je nutno uvést, že svrchu uvedené heterocarylové skupiny mohou být vázány také v jiných polohách než v polohách, které jsou na řetězci uvedeny.

"Řetězec o 1 až 8 členech", tak jak je uveden ve významu symbolu A² je tvořen, jak již bylo svrchu uvedeno, 1 až 8 členy, které se volí z následujících skupin: -CHR⁴-, -C(O)-, -O-, -S-, -NR⁴-. Řetězec je vázán v poloze alfa na uhlíkovém atomu aminokyseliny A².

R⁴ znamená, jak již bylo svrchu uvedeno, atom vodíku, alkyl, aryl nebo aralkyl, s výhodou jde o atom vodíku, methyl nebo fenyl.

Jako příklady vhodných řetězců je možno uvést následující skupiny:



S výhodou obsahuje řetězec 1 až 5 a zejména 1 až 4 členy.

Ze svrchu uvedených sloučenin obecného vzorce I jsou výhodné zejména ty látky, v nichž

R^1 znamená vinyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, hetero-
aralkyl, arylvinyl, heteroarylvinyl, aryloxyalkyl,
arylalkyloxyskupinu, di(arylalkyl)aminoalkyl nebo
arylalkylaminoalkyl, (kde aryl znamená fenyl, 1, 2
nebo 3x substituovaný fenyl nebo naftyl, přičemž
substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí
ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxy-
skupina, alkyl nebo kyanoskupina, heteroarylovou sku-
pinou je indolyl, který může být v poloze 1 substi-
tuován alkylovou nebo benzylovou skupinou, dále py-

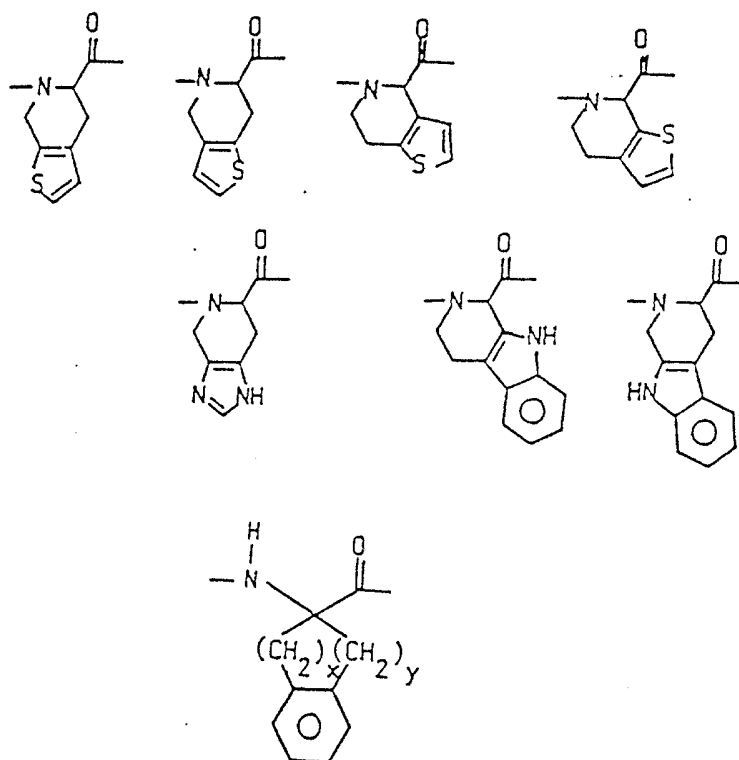
rolyl, imidazolylyl nebo thienyl a alkylová skupina nebo alkokyskupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku),

A¹

znamená D- nebo L-alanin (Ala), D- nebo L-valin (Val), D- nebo L-leucin (Leu), D- nebo L-isoleucin (Ile), D- nebo L-serin (Ser), D- nebo L-threonin (Thr), D- nebo L-allothreonin, D- nebo L-cystein (Cys), D- nebo L-methionin (Met), D- nebo L-fenylalanin (Phe), D- nebo L-tryptofan (Trp), dále Trp chráněný N-formylovou skupinou, D- nebo L-tyrosin (Tyr), D- nebo L-prolin (Pro), D- nebo L-didehydroprolin (deltaPro), například 3,4-didehydroprolin (delta(3,4)-Pro), D- nebo L-hydroxyprolin (Pro(OH)), například 3-hydroxyprolin (pro(3OH)) a 4-hydroxyprolin (Pro(4OH)), kyselinu D- nebo L-azetidín-2-karboxylovou (Azt), D- nebo L-thioprolin (Tpr), D- nebo L-aminoprolin (Pro(NH₂)), například 3-aminoprolin (Pro(3NH₂)) nebo 4-aminoprolin (Pro(4NH₂)), kyselinu D- nebo L-pyrogutamovou (pGlu), kyselinu D- nebo L-2-aminoisomáselnou (Aib), kyselinu D- nebo L-2,3-diaminopropionovou, kyselinu D- nebo L-2,4-diaminomáselnou, kyselinu D- nebo L-glutamovou (Glu), D- nebo L-asparagovou (Asp), D- nebo L-glutamin (Gln), D- nebo L-asparagin (Asn), D- nebo L-lysin (Lys), D- nebo L-arginin (Arg), D- nebo L-histidin (His), D- nebo L-ornitin (Orn), kyselinu D- nebo L-hydroxypiperidínkarboxylovou, například kyselinu 5-hydroxypiperidín-2-karboxylovou, D- nebo L-merkaptoprolin (Pro(SH)), například 3-merkaptoprolin (Pro(3SH)) a 4-merkaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O₂) nebo Met(O₂), jakož i geometrické isomery těchto skupin, přičemž obsažené hydroxyskupiny a aminoskupiny mohou být chráněny běžnými ochrannými skupinami, jako jsou acyl, karbamoyl nebo aralkyl, zvláště benzyl,

a v případě, že B znamená skupinu $-A^2-NR^2R^3$,

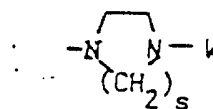
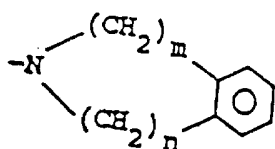
A^2 znamená lipofilní aminokyselinu, obsahující fenylyl, 1-, 2- nebo 3x substituovaný fenylyl, heteroarylyl, cyklohexyl, cyklopentyl nebo mono- nebo dialkyl-aminoskupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž tato skupina v kruhu nebo aminoskupina je oddělená od základní kostry aminokyseliny řetězcem o 1 až 8 členech (přičemž substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkokyskupina, alkyl, kyanoskupina nebo 1-pyrrolidinyl a řetězec je definován stejně jako v nároku 1), nebo znamená A^2 některou z aminoskupin Leu, Ile, Nle, Val, Met nebo některou ze skupin



kde x a y znamenají nezávisle na sobě celá čísla 1 nebo 2,

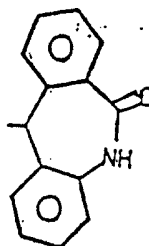
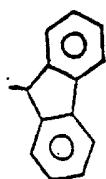
R^2 a R^3 nezávisle znamenají alkyl, arylalkyl, heteroaryl nebo hydroxyskupinu, (příčemž aryl znamená fenyl, 1-, 2- nebo 3x substituovaný fenyl nebo naftyl, substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxy- skupina, alkyl nebo kyanoskupina, heteroaryl znamená indolyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl nebo thienyl a alkylová skupina nebo alkoxyskupina obsahuje vždy 1 až 3 atomy uhlíku) nebo znamená skupina $-NR^2R^3$

kruh obecného vzorce



kde m, n a s mají význam, uvedený v nároku 1 a

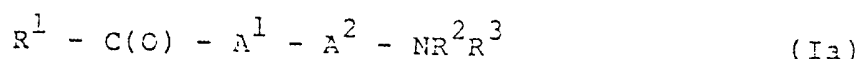
W znamená skupinu



$-(CH_2)_{0-2}$ -aryl, $CH(aryl)_2$, cyklopentyl nebo $(CH_2)_{0-2}$ -cyklohexyl,

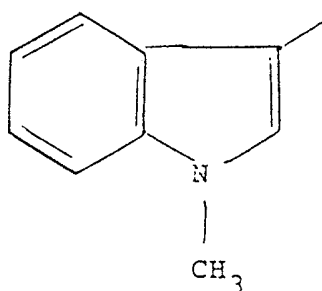
(příčemž aryl znamená fenyl, 1-, 2- nebo 3x substituovaný fenyl nebo naftyl a substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxy skupina, alkyl nebo kyanoskupina).

Ze sloučenin obecného vzorce Ia



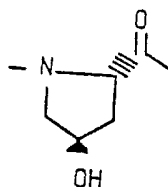
jsou výhodné ty látky, v nichž

R^1 znamená aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, aryloxyalkyl, arylalkyloxyskupinu, di(arylalkyl)-aminoalkyl (příčemž aryl znamená fenyl nebo 1- nebo 2x substituovaný fenyl a substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu a alkoxy skupina a heteroaryl znamená indolyl, který může být v poloze 1 substituován alkylovým nebo benzylovým zbytkem nebo pyridyl a alkylové skupiny a alkoxy skupiny obsahují vždy 1 až 3 atomy uhlíku), zejména

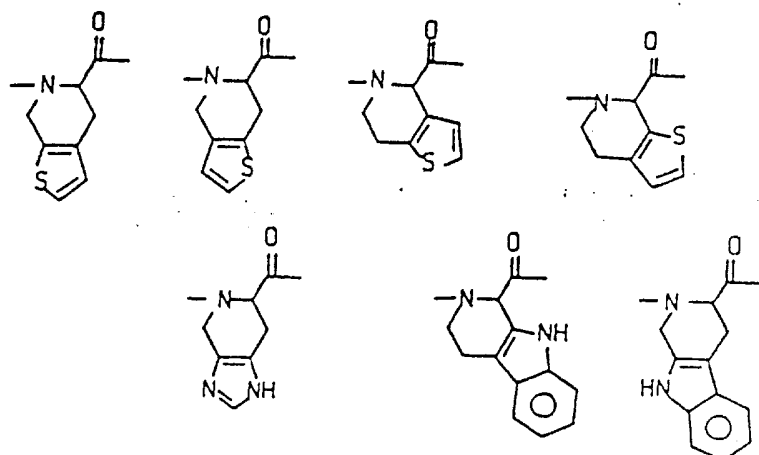


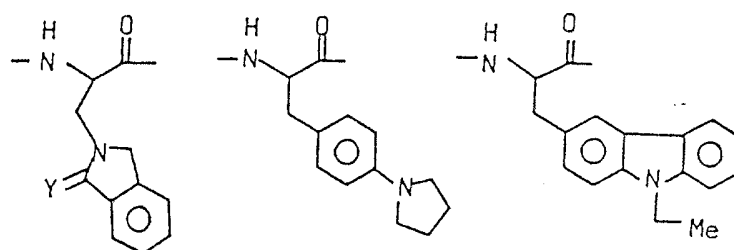
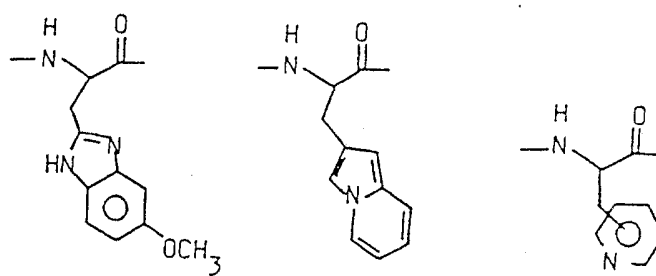
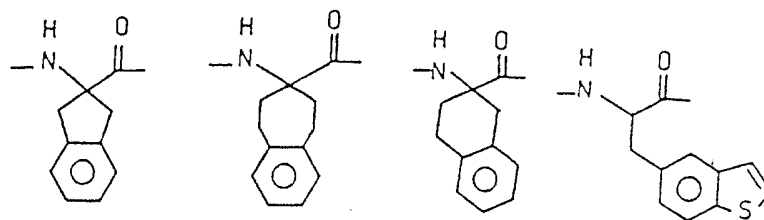
a/nebo

A^1 znamená aminokyselinu, která obsahuje v postranním řetězci jednu nebo dvě polární funkční skupiny, jako OH, COOH, NH_2 , guanidin, $CONH_2$, SH, zejména v nichž je funkční skupinou v postranním řetězci skupiny A^1 hydroxyskupina a/nebo v nichž A^1 znamená Pro, 4-hydroxyprolin, 3-hydroxyprolin, Ser, Thr, Trp(For) nebo Tyr, s výhradou 4-hydroxyprolin s konfigurací 2-S-, zvláště

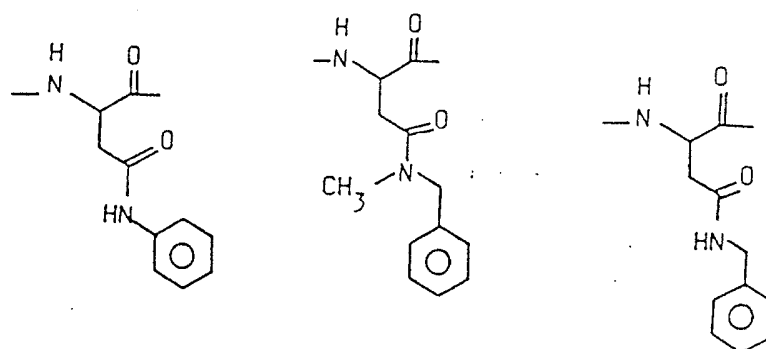


a/nebo v nichž A^2 znamená acyklickou nebo cyklickou aminokyselinu, jako (O-benzyl)Ser, (O-substituovaný benzyl)Ser, (O-benzyl)Thr, cyklohexylalanin, homofenylalanin, 3-(1-pyrrolyl)alanin, 3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolyl)alanin, 3-(1-indolyl)alanin, kyselinu 2-amino-4-(1-pyrrolyl)máselnou, kyselinu 2-amino-5-(1-pyrrolyl)valerovou, kyselinu 2-amino-6-(1-pyrrolyl)kapronovou, Leu, Lys(Z), 3-(2-thienyl)alanin, 3-(3-benzothienyl)alanin, 3-(1-iscindolinonyl)alanin, (O-benzyl)Asp, (O-benzyl)Glu, Trp, (N-Me)Trp, His, 3-(2-thiazolyl)alanin, 3-dimethylaminoalanin, -(O-methyl)Tyr, 2-naftylalanin,





Y = H₂ nebo O

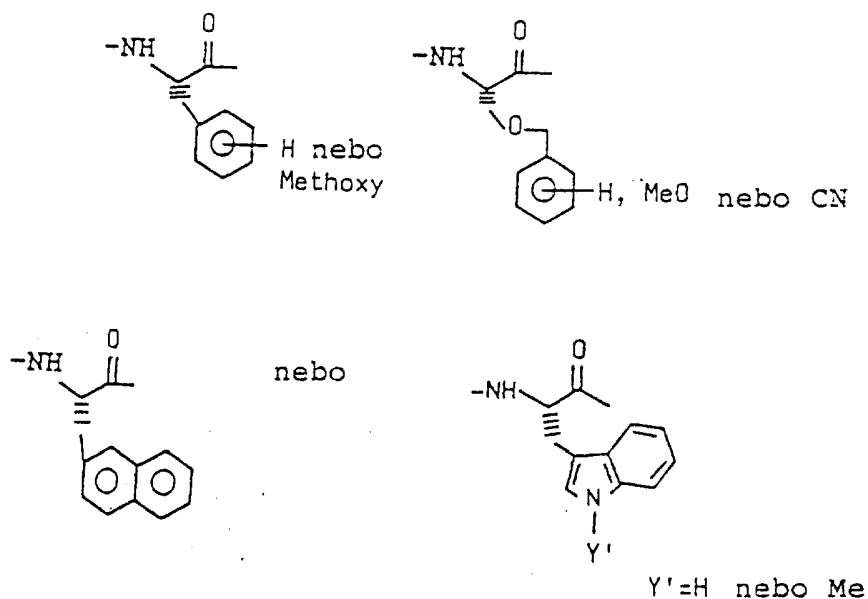


příčemž fenylové skupiny, obsažené v aminokyselinách mohou být 1-, 2- nebo 3x substituovány a substituenty se volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxy skupina, alkyl nebo kyanoskupina navzájem nezávislá a alkylové skupiny a alkoxy skupiny obsahují vždy 1 až 3 atomy uhlíku,

a uvedené aminokyseliny jsou s výhodou v konfiguraci S,

zvláště výhodné jsou ty sloučeniny, v nichž znamená

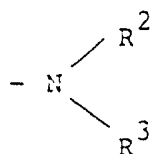
A² některou ze skupin



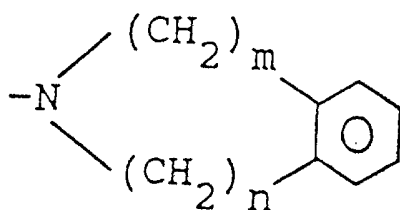
a/nebo sloučeniny, v nichž R² a R³ znamenají nezávisle na sobě methyl, benzyl, fenethyl (příčemž obsažené fenylové skupiny jsou substituovány jednou nebo dvěma methoxyskupinami) nebo pyridylmethyl,

dalšími výhodnými sloučeninami jsou ty látky, v nichž R² znamená methyl a R³ znamená benzyl nebo alkoxybenzyl,

zvláště výhodné jsou ty látky, v nichž R^3 znamená alkoxybenzyl, s výhodou 2-methoxybenzyl nebo ty, v nichž skupina

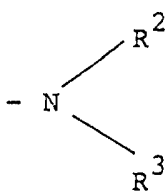


znamená kruh

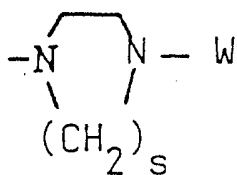


kde $m = 1$ a $n = 1$ nebo 2 ,

nebo ty, v nichž skupina



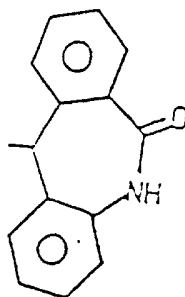
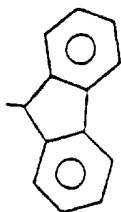
znamená kruh



kde W má svrchu uvedený význam a

s znamená 2 nebo 3, s výhodou 2,

a s výhodou ty látky, v nichž W znamená



cyklohexyl, fenyl nebo $\text{CH}(\text{fenyl})_2$, přičemž fenylová skupina je substituována,

a v případě, že W znamená fenyl, je tato skupina s výhodou monosubstituována, substituenty se volí ze skupiny atom halogenu, alkoxykupina, alkyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, nitroskupina nebo alkylthioskupina, zvláště methoxyskupina, atom chloru, methyl, ethyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, nitroskupina nebo methylthioskupina, zvláště výhodná je methoxyskupina, atom chloru, methyl, kyanoskupina nebo methylthioskupina, přičemž tento substituent je s výhodou vázán v poloze 2 fenylového kruhu a

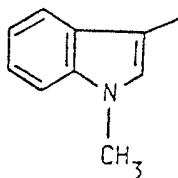
v případě, že W znamená $-\text{CH}(\text{fenyl})_2$, je fenylová skupina substituována atomem halogenu, s výhodou atomem fluoru a obě fenylové skupiny v tomto zbytku jsou substituovány stejným způsobem, s výhodou v poloze para.

Ze sloučenin podle vynálezu obecného vzorce Ib



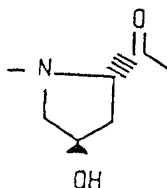
jsou výhodné ty látky, v nichž

R^1 znamená aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, aryloxyalkyl, arylalkyloxyskupinu, di(arylalkyl)-aminoalkyl (v nichž aryl znamená fenyl nebo 1- nebo 2x substituovaný fenyl a substituenty na fenyllové skupině jsou nezávisle atom halogenu nebo alkoxykupina, heteroaryl znamená indolyl, v poloze 1 substituovaný indolyl, v němž substituentem je alkyl nebo benzyl, nebo také může R^1 znamenat pyridyl, alkylové skupiny a alkoxylové skupiny obsahují 1 až 3 atomy uhlíku), výhodným významem je skupina

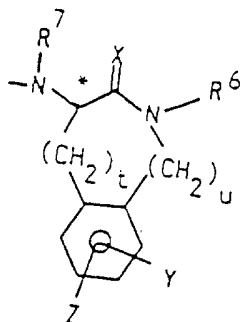


a/nebo

A^1 znamená aminokyselinu, obsahující v posledním řetězci jednu nebo dvě polární funkční skupiny, například OH, COOH, NH_2 , guanidin, $CONH_2$, SH, a zvláště ty aminokyseliny, v nichž funkční skupiny v postranním řetězci A^1 je hydroxyskupina, výhodné jsou ty látky, v nichž A^1 znamená Pro, 4-hydroxyprolin, 3-hydroxyprolin, Ser, Thr, Trp(For) nebo Tyr, s výhodou jde o 4-hydroxyprolin s 2-S-konfigurací, zvláště



Ze sloučenin podle vynálezu jsou výhodné zvláště ty látky, v nichž R^5 znamená skupinu obecného vzorce II



zvláště ty látky, v nichž $t = 1$ a $u = 0$ nebo ty látky, v nichž $t = 2$ a $u = 0$ nebo také ty, v nichž $t = 1$ a $u = 1$ a R^6 , R^7 , X, Y a Z mají svrchu uvedený význam.

Zvláště je nutno uvést také ty sloučeniny, v nichž R^6 znamená benzyl nebo methoxybenzyl a/nebo ty látky, v nichž R^7 znamená atom vodíku a/nebo v nichž X znamená oxoskupinu a/nebo v nichž Y a Z znamenají nezávisle methoxyskupinu, atom vodíku, trifluormethyl nebo terc.butyl nebo společně tvoří skupinu $-(CH)_4^-$.

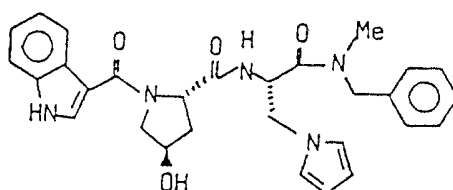
Svrchu uvedené aminokyseliny se s výhodou vyskytují v konfiguraci S.

Dále budou uvedeny výsledky pokusů, prováděných se sloučeninami podle vynálezu.

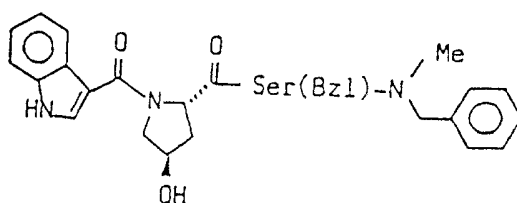
Afinita těchto látek na NK_1 -receptory (receptory pro sloučeninu P) byla stanovena na buňkách lidského lymfoblastomu (IM-9) při použití klonovaných NK_1 -receptorů, byla měřena inhibice vazby sloučeniny P, která byla značena ^{125}J . Dále jsou uvedeny hodnoty IC_{50} pro některé látky:

sloučenina A:	60 nM
sloučenina B:	31 nM
sloučenina C:	90 nM
sloučenina D:	45 nM
sloučenina E:	6 nM
sloučenina F:	15 nM
sloučenina G:	1,7 nM

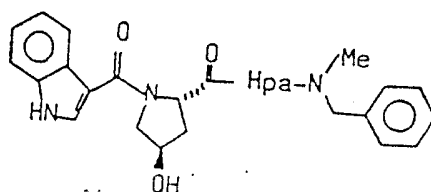
Sloučenina A



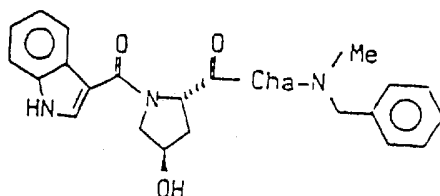
Sloučenina B



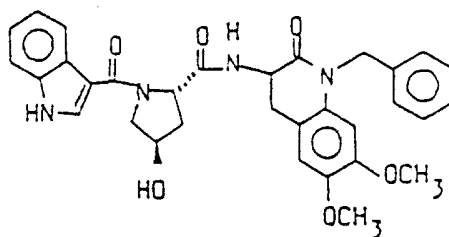
Sloučenina C



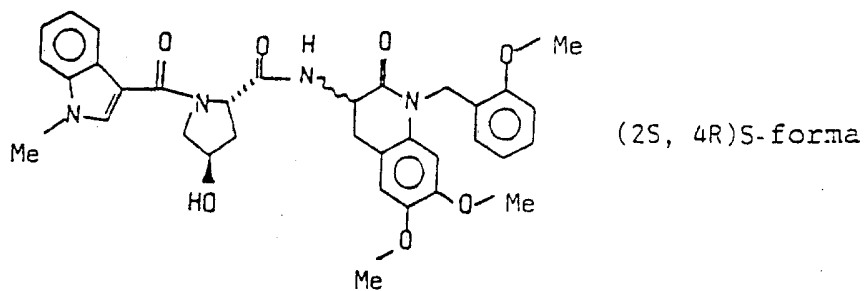
Sloučenina D



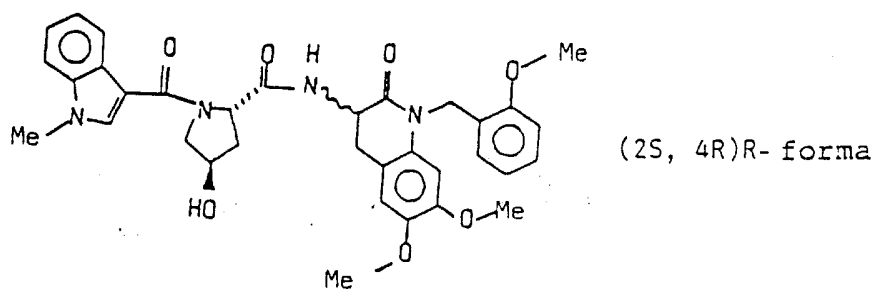
Sloučenina E



Sloučenina F



Sloučenina G



Sloučeniny podle vynálezu jsou cennými antagonisty neurokininu (tachykininu), které mají specifický antagonismus vzhledem ke sloučenině P, avšak také vzhledem k neurokininu A a neurokininu B. Je možno je využít k léčení a k profylaxi chorob, které vznikají v důsledku působení neurokininu, jde například o onemocnění dýchacích cest, jako asthma, zánět průdušek, rýma nebo kašel, o zánětlivá onemocnění očí, jako zánět spojivek a zánětlivá onemocnění kůže, například dermatitis nebo kopřivku, z dalších zánětlivých onemocnění, která je možno těmito sloučeninami příznivě ovlivnit je možno uvést polyarthrititis nebo osteoarthritis a také bolestivé stavy a zvracení.

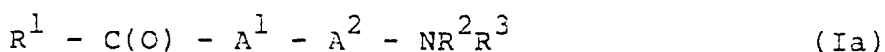
Sloučeniny podle vynálezu je tedy možno použít k výrobě farmaceutických prostředků, které uvedené látky obsahují a jsou vhodné pro použití při svrchu uvedených onemocněních. Tyto farmaceutické prostředky jsou určeny zejména pro použití u člověka a je možno je podávat nitrožilně, podkožně, nitrosvalově, intraperitoneálně, nosní sliznicí, inhalací, vstřebáváním kůží, popřípadě iontoforézou při použití látek, které napomáhají vstřebávání, tak jak jsou známy z literatury, výhodné je zvláště perorální podávání.

Při parenterálním podávání se sloučeniny zpracovávají popřípadě ve formě svých fyziologicky přijatelných solí a popřípadě s běžnými pomocnými látkami, jako jsou pomocná rozpouštědla, emulgátory nebo další účinné látky na roztoky, suspenze nebo emulze. Z rozpouštědel je možno uvést například vodu, fyziologický roztok chloridu sodného nebo alkoholy, například ethanol, propandiol nebo glycerol, dále roztoky cukrů, například roztok glukosy nebo mannitu, použít je možno také směsi různých rozpouštědel.

Mimoto je možno sloučeniny podle vynálezu podávat ve formě implantátů, například při použití polylaktidu, polyglykolidu nebo kyseliny polyhydroxymáselné, vhodné je také vstřebávání nosní sliznicí.

Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit postupy, které jsou v chemii aminokyselin a chemii peptidů běžně známé. Postupuje se například tak, že se postupně kondenzují aminokyseliny nebo částečné řetězce peptidových derivátů, karboxylových kyselin a aminů a takto vzniklá sloučenina se pak izoluje ve volné formě nebo ve formě požadované soli.

Dipeptidové deriváty obecného vzorce Ia



je možno vytvořit z částí R^1-COOH , $H-A^1-OH$, $H-A^2-CH$ a $HN(R^3)R^2$, přičemž je možno tyto části postupně na sebe vázat z prava do leva, z leva do prava, nebo je možno na sebe navázat fragmenty R^1-CO-A^1-OH a $H-A^2-N(R^3)R^2$.

Sloučeniny podle vynálezu je možno připravit obecně známými postupy v chemii peptidů, například způsobem podle publikace Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, sv. 15/2, postupy na pevné fázi je možno provádět například způsobem podle publikace R. C. Sheppard, Int. J. Pept. Prot. Res., 21, 118 (1983) nebo podle dalších obdobných postupů. Postupuje se obecně tak, že se jednotlivé aminokyseliny nebo částečné řetězce těchto aminokyselin postupně kondenzují a takto získané peptidy se pak izolují ve volné formě nebo ve formě požadované soli. Z ochranných skupin pro aminoskupinu je možno použít zejména skupina, které byly uvedeny pro tento účel v publikaci Houben-Weyl,

Methoden der organischen Chemie, sv. 15/1, přičemž při běžných postupech jsou zvláště výhodnými ochrannými skupinami benzyloxykarbonylová skupina (Z) a při syntéze na pevné fázi také fluoranylmethoxykarbonylová skupina (Fmoc). Postranní řetězec argininu je možno při běžné syntéze chránit protonací, v případě syntézy na pevné fázi je možno uvést skupinu Mtr. Při syntéze peptidů na pevné fázi je možno například použít také následující aminokyseliny s chráněným postranním řetězcem: Lys(Boc), His(Bom), Ser(tBu) a Asp(tBu). Zvláštní podmínky jsou v jednotlivých případech uvedeny v příkladové části.

Při výrobě sloučenin obecného vzorce I syntézou na pevné fázi se nejprve syntetizují dipeptidkarboxylové kyseliny, které se pak v roztoku převádějí na dipeptidařidy. Ze spojovacích řetězců, sloužících k zakončení budovaného peptidu na nosič je možno uvést následující řetězce:

1. benzylester podle G. Barang, R. B. Merrifield, Peptides 2, 1, 1980, Ed. E. Gross, J. Meienhofer, Academic Press, New York,
2. PAM-řetězec podle R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 85, 2149, 1966,
3. Wang-řetězec podle S. S. Wang, J. Am. Chem. Soc., 95, 1328, 1973,
4. SASRIN-řetězec podle M. Mergler, R. Tanner, J. Gostuli, P. Grogg, Tetrah. Lett., 29, 4005, 1988.

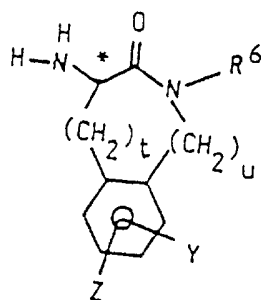
Při výrobě sloučenin obecného vzorce Ib



se na sebe váží složky R^1 -COOH, aminokyselina $H-A^1-OH$ a amin $H-R^5$. Je možno postupovat tak, že se nejprve naváže karboxylová kyselina R^1-COOH na vhodně chráněnou formu aminokyseliny $H-A^1-OH$ a po odštěpení ochranných skupin se pak produkt kondenzuje s aminem $H-R^5$, nebo je možno nejprve uvést do reakce vhodným způsobem chráněnou aminokyselinu $H-A^1-OH$ s aminem $H-R^5$ a po odstranění ochranných skupin produkt navázat na R^1-COOH .

Základní složky aminu $H-R^5$ je možno získat známými postupy:

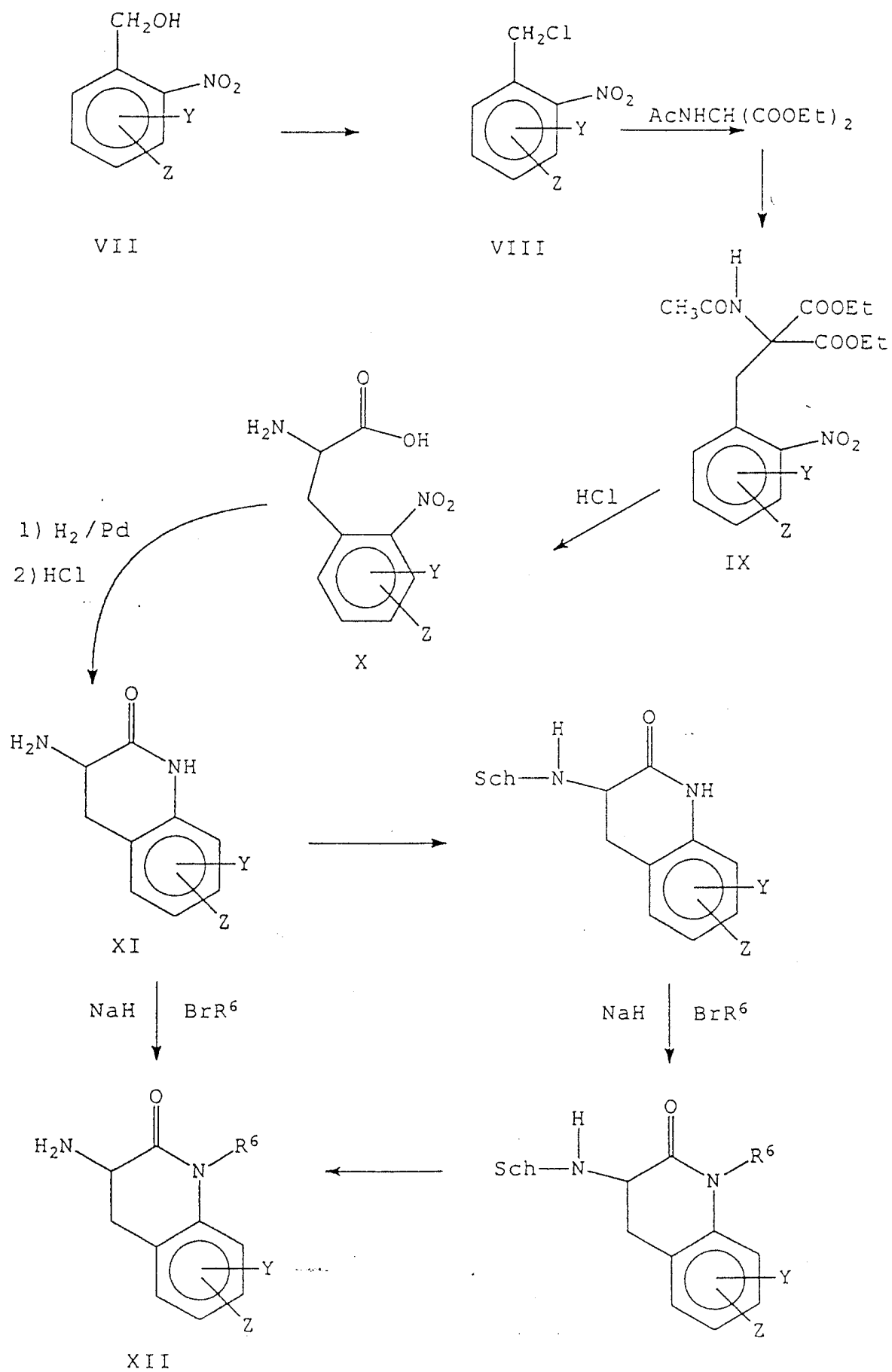
V případě, že $H-R^5$



IIa

obsahuje symboly $t = 1$ a $u = 0$, a R^6 , Y a Z mají svrchu uvedený význam, je možno sloučeninu připravit známým způsobem podle publikace A. L. Davis a další, J. Med. Chem., 18, 752, 1975 nebo podle DE 38 23 576 (H. Merz, C. A. 114 (21), 207 052 m). Zavedení skupiny R^6 do sloučeniny obecného vzorce XI je možno uskutečnit reakcí s NaH a BrR^6 . Tuto reakci je možno provést na exocyklickém atomu dusíku bez použití ochranné skupiny (Sch) nebo s jejím použitím.

Přípravu je možno popsat na základě následujícího reakčního schematu:

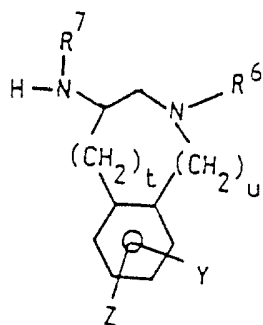


Vhodnými ochrannými skupinami (Sch) jsou zejména ochranné skupiny, které jsou stálé za bazických podmínek, například skupina Boc.

Při výrobě sloučeniny obecného vzorce XI se postupuje tak, že se redukuje sloučenina obecného vzorce X za současného uzavření kruhu, například způsobem, který je analogický postupu, který byl popsán v publikaci A. L. Davis a další, J. Med.Chem., 9, 826, 1966 při použití paladia jako katalyzátoru.

Sloučeninu obecného vzorce X je možno připravit z odpovídajícím způsobem substituovaného 1-nitrobenzylalkoholu obecného vzorce VIII přes mezistupně VIII a IX, halogenací, například při použití SOCl_2 a následnou reakcí s diethylesterem kyseliny acetamidomalonové způsobem podle publikace J. Med. Chem. 9, 828, 1966.

Amin H - R^5 obecného vzorce IIb



IIb

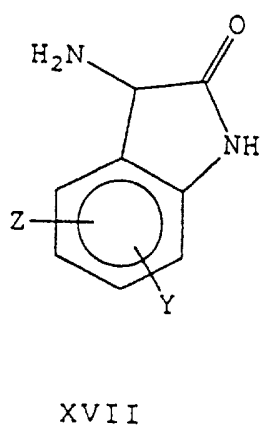
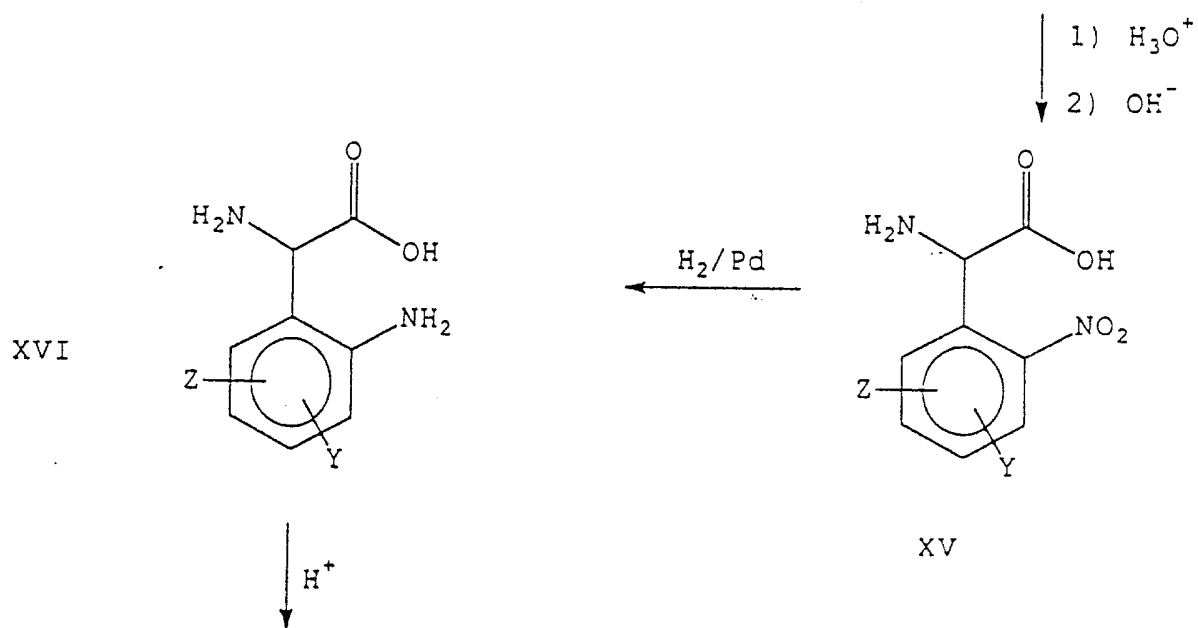
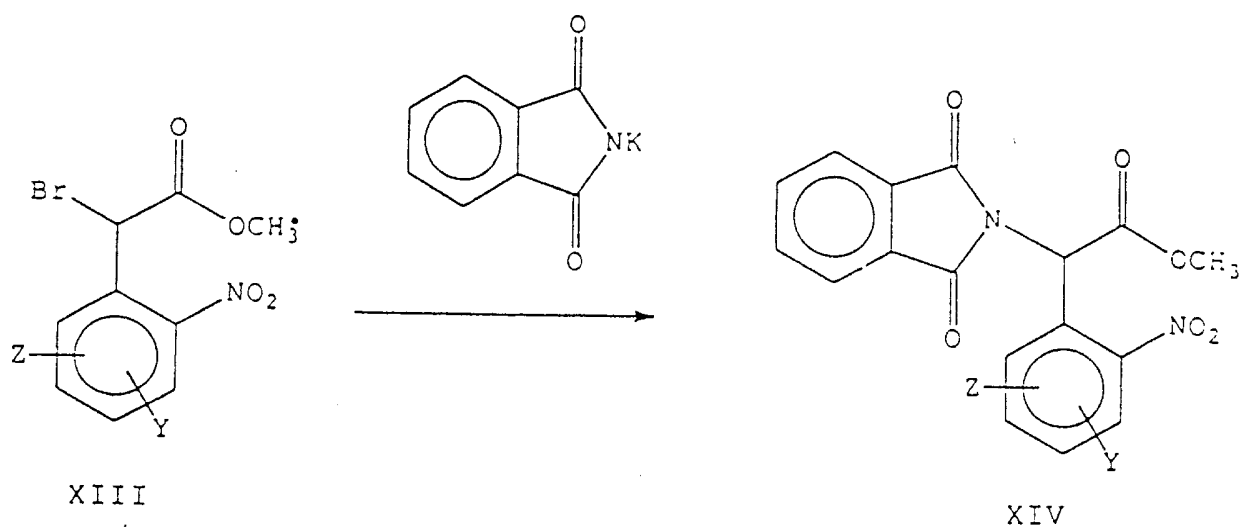
kde

$t = 1, u = 0$ a

R^6 , Y a Z mají význam uvedený ve vzorci IIa,

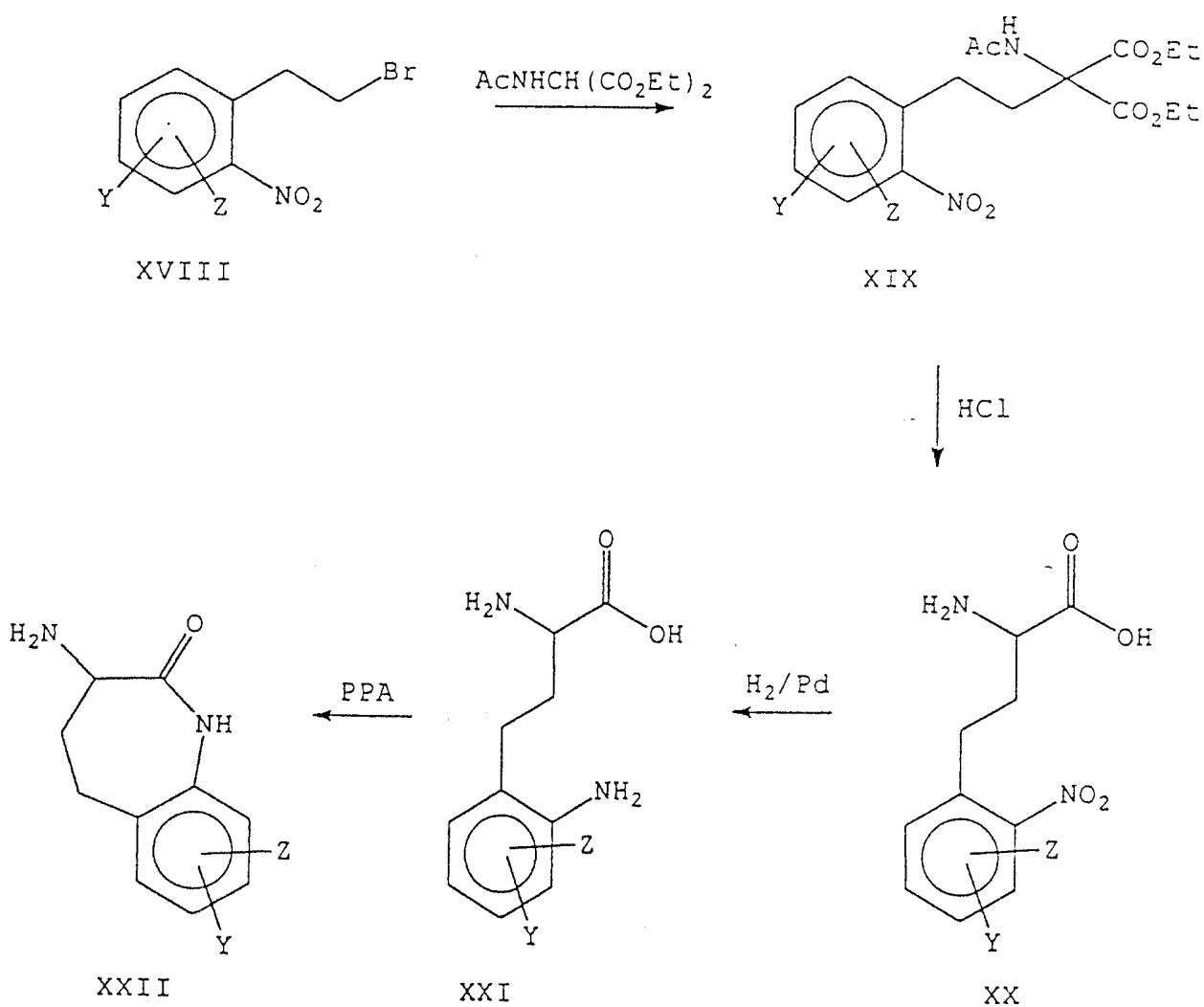
je možno připravit redukcí odpovídající sloučeniny obecného vzorce IIa, například působením lithiumaluminiumhydridu.

Při výrobě sloučeniny obecného vzorce IIa, v němž $t = 0, u = 0$ a R^6 , Y a Z mají svrchu uvedený význam, je možno použít způsob podle publikace A. L. Davis a další, J. Med. Chem., 16, 1043, 1973. Postupuje se tak, že se vychází z methylesteru kyseliny alfa-brom-o-nitrofenyl-octové, zavede se ftalimidogrupina a po odštěpení ochranných skupin a po redukci nitroskupiny se pak produkt cyklizuje na substituovaný nebo nesubstituovaný 3-amino-2-indolinon podle následujícího reakčního schématu:



Zavedení R^6 a redukce na analogické sloučeniny vzorce IIb může být provedeno stejně jako svrchu.

Příprava sloučeniny IIa, kde $t = 2$, $u = 0$ a R^6 , Y a Z mají svrchu uvedený význam, je znázorněna v následujícím reakčním schématu:

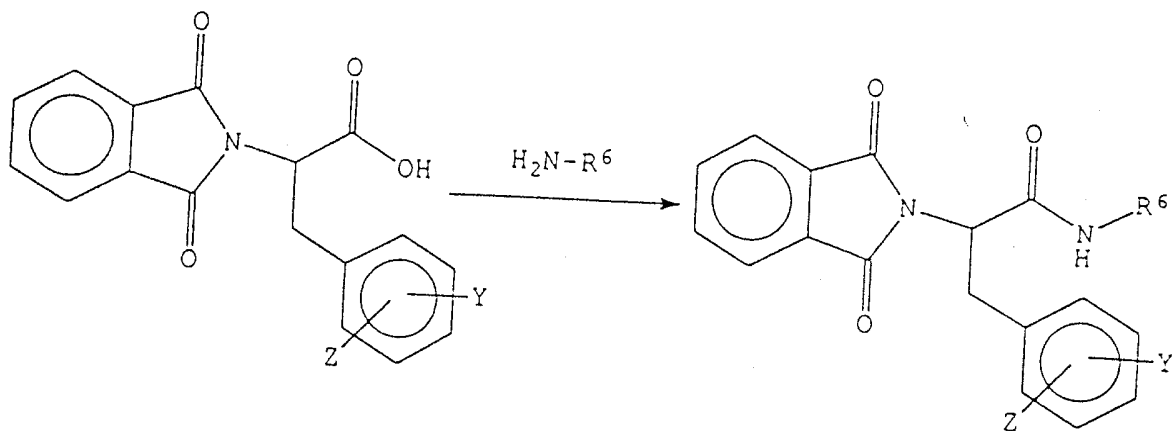


Zavedení R^6 a redukce na analogické látky vzorce IIb je možno provést stejným způsobem jako svrchu.

Při tomto postupu je možno odpovídajícím způsobem substituovaný 2-(2-nitrofenyl)ethylbromid obecného vzorce XVIII uvést do reakce analogickým způsobem jako ve svrchu popsaném postupu s diethylesterem kyseliny acetamidomalonové nejprve na sloučeninu obecného vzorce XIX a pak za vzniku sloučeniny vzorce XX.

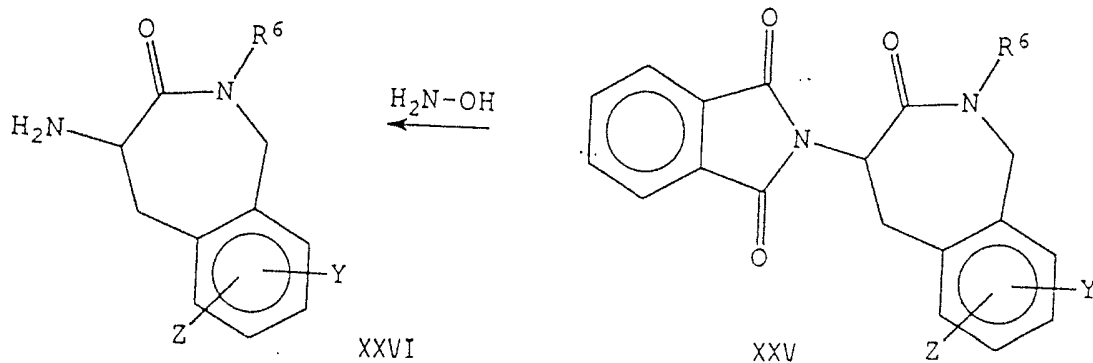
Redukce sloučeniny obecného vzorce XX na sloučeninu obecného vzorce XXI může být uskutečněna například působením vodíku v přítomnosti paladia na nosiči jako katalyzátoru v roztoku ve směsi methanolu a vody při použití zvýšeného tlaku. Uzávěr kruhu za vzniku sloučeniny obecného vzorce XXII je pak možno provést působením kyseliny polyfosforečné za současného míchání a zahřívání.

Při výrobě sloučenin obecného vzorce IIa, v níž $t = 1$, $u = 1$ a R^6 , Y a Z mají svrchu uvedený význam, je možno postupovat tak, že se nesubstituovaný nebo substituovaný ftaloylphenylalanin uvede do reakce s aminem obecného vzorce $H_2N - R^6$ a pak se provádí Pictet-Spenglerova reakce za působení formaldehydu k dosažení cyklizace. Nakonec se ftaloylová skupina odštěpí například působením hydroxylaminu podle následujícího schematu:



XXIII

XXIV

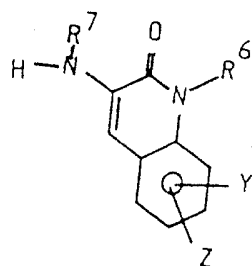


XXVI

XXV

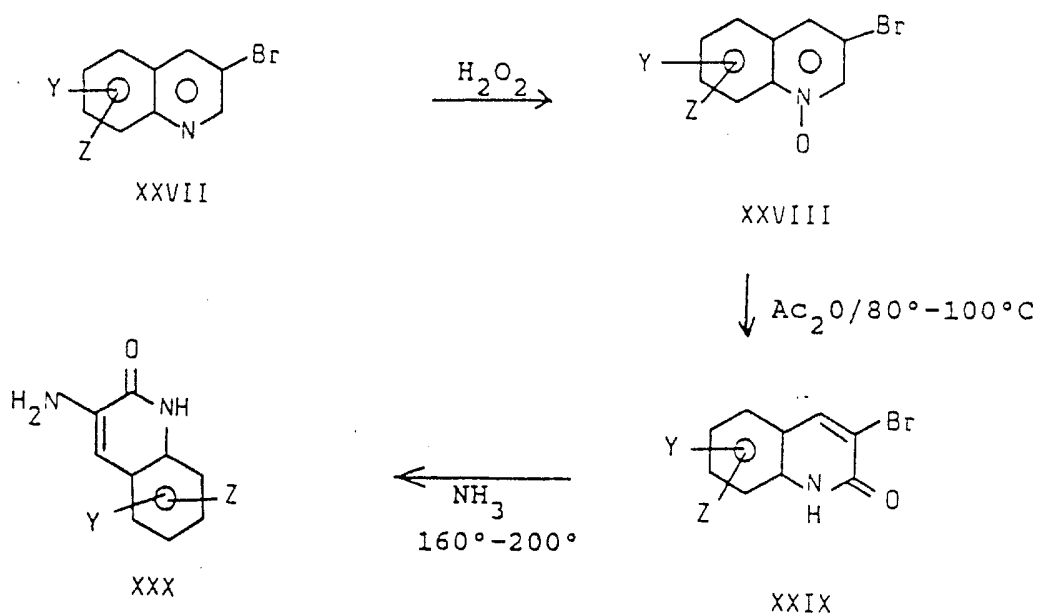
Redukce na analogické sloučeniny obecného vzorce IIb může probíhat stejně jako svrchu.

Přípravu aminu HR^5 obecného vzorce IIIa



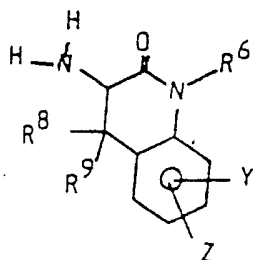
IIIa

kde R^6 , Y a Z mají svrchu uvedený význam, je možno uskutečnit podle publikace G. Leclerc a další, J. Med. Chem., 29, 2427, 1986. Substituovaný nebo nesubstituovaný 3-bromchinolin se nejprve převede na odpovídající N-oxid, pak se převede na chinolin-2-on a nakonec se působením amoniaku za zvýšeného tlaku (v zatavené trubici) zavede aminoskupina podle následujícího reakčního schématu:



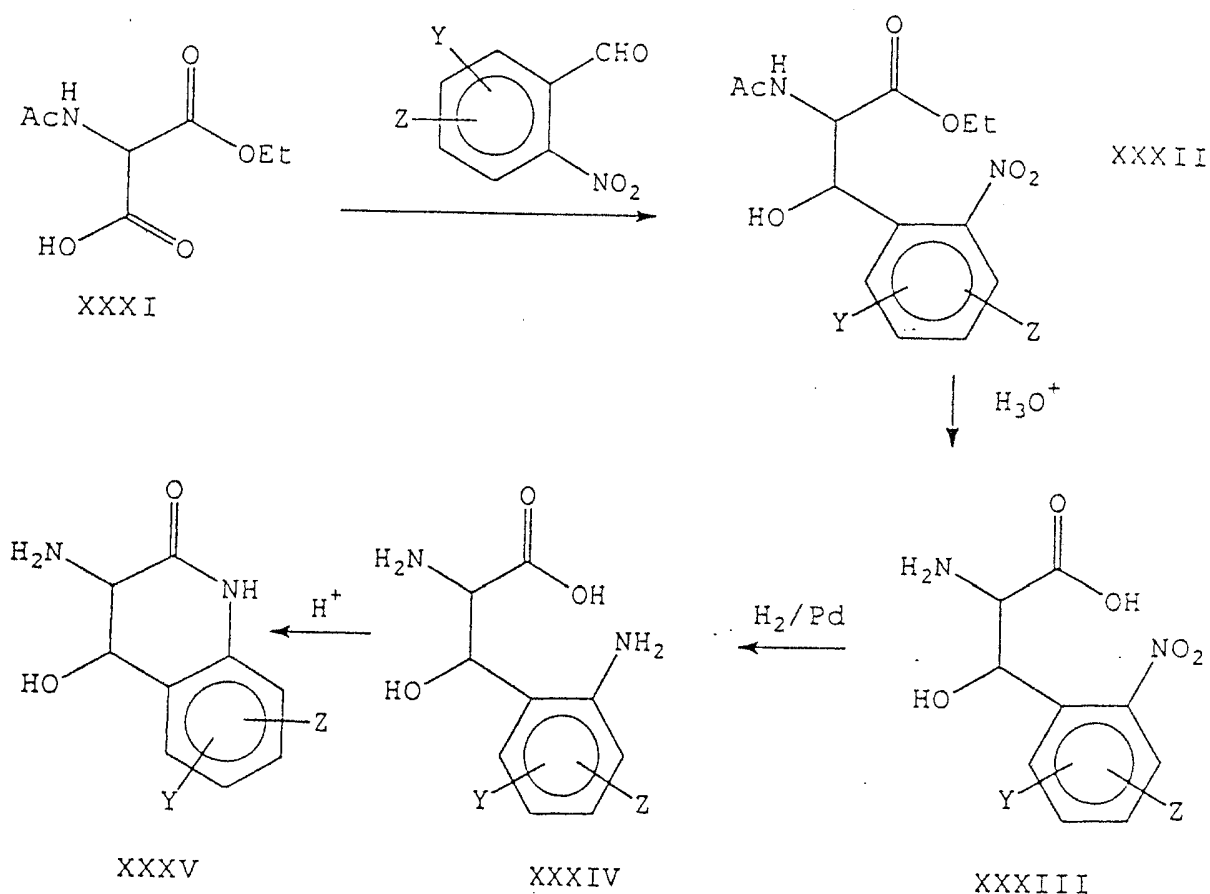
Substituent R^6 je možno zavést způsobem, který byl popsán svrchu pro sloučeninu IIa.

Příprava sloučeniny HR^5 obecného vzorce IVa



IVa

kde R^5 má svrchu uvedený význam, R^8 znamená hydroxyskupinu a R^9 znamená atom vodíku, může probíhat podle publikace R. Weichert, Arkiv Kemi 25, 231, 1956. Postupuje se tak, že se monoethylster kyseliny acetaminomalonové uve-
de do reakce se substituovaným nebo nesubstituovaným 2-
-nitrobenzaldehydem, produkt se hydrolyzuje, nitroskupina
se redukuje a pak se provádí cyklizace podle následujícího
schematu:



R^6 je možno zavést svrchu uvedeným způsobem.

Při výrobě sloučeniny obecného vzorce IVa, v němž R^9 znamená alkoxy skupinu o 1 až 5 atomech uhlíku, fenylalkyloxy skupinu s alkylovou částí o 1 až 5 atomech uhlíku, naftylalkyloxy skupinu s alkylovou částí o 1 až 5 atomech uhlíku nebo alkylkarbonylovou skupinu o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části nebo v němž R^8 a R^9 společně znamenají atom kyslíku nebo společně tvoří skupinu $-OCH_2CH_2O-$ je možno postupovat tak, že se svrchu uvedená sloučenina obecného vzorce IVa, v němž R^8 znamená atom vodíku a R^6 znamená hydroxy skupinu, zpracovává některým z následujících postupů:

- a) při výrobě sloučeniny vzorce IVa, v němž R^9 znamená alkyloxy skupinu, fenylalkyloxy skupinu nebo naftylalkyloxy skupinu se provádí etherifikace podle Williamsona,
- b) při výrobě sloučeniny vzorce IVa, v němž R^9 znamená alkylkarbonylovou skupinu se uskuteční reakce s odpovídajícím anhydridem kyseliny,
- c) při výrobě sloučeniny vzorce IVa, v němž R^8 a R^9 znamenají společně atom kyslíku se provádí oxidace, například podle Oppenauera,
- d) při výrobě sloučeniny vzorce IVa, v němž R^8 a R^9 společně tvoří skupinu $-OCH_2CH_2O-$ se ketosloučenina, získaná podle reakce c) uvede do reakce s ethylen-glykolem.

Při výrobě aminu obecného vzorce H - R^5 , v němž R^7 znamená alkylovou skupinu, je možno postupovat tak, že se alkylují sloučeniny obecných vzorců IIa, IIb, IIIa a IVa. Tuto alkylaci je možno uskutečnit tak, že se nejprve chrá-

ní exocyklický atom dusíku, například zavedením trifluor-acetylové skupiny, pak se provede alkylace, například s použitím alkylbromidu a pak se ochranná skupina odštěpí, například hydrolýzou.

Dále budou uvedeny příklady možného složení farmaceutických prostředků s obsahem sloučenin podle vynálezu.

Farmaceutické prostředky

Injekční roztok:

200 mg	účinná složka ^x	
1,2 mg	dihydrogenfosforečnan draselný = KH_2PO_4	} pufr
0,2 mg	hydrogenfosforečnan sodný = $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	
94 mg	chloridu sodného	} úprava isotonicity
520 mg	glukosy	
4 mg	albumin	ochrana proti proteáze
q.s.	hydroxid sodný	} úprava na pH 6
q.s.	kyselina chlorovodíková	

na 10 ml se směs doplní vodou pro injekční použití.

Injekční roztok:

200 mg	účinná složka ^x	
94 mg	chlorid sodný nebo	
520 mg	glukosa	
4 mg	albumin	
q.s.	hydroxid sodný	} úprava na pH 9
q.s.	kyselina chlorovodíková	

na 10 ml se směs doplní vodou pro injekční použití.

Lyofilizát:

200 mg	účinná složka ^x
520 mg	mannit (pro dosažení isotonicity a zahuštění)
4 mg	albumin

rozpuštědlo 1 pro lyofilizát

10 ml	vody pro injekční účely
-------	-------------------------

rozpuštědlo 2 pro lyofilizát

20 mg	Polysorbat ^R 80 = Tween ^R 80 (povrchově aktivní látka)
10 ml	vody pro injekční účely.

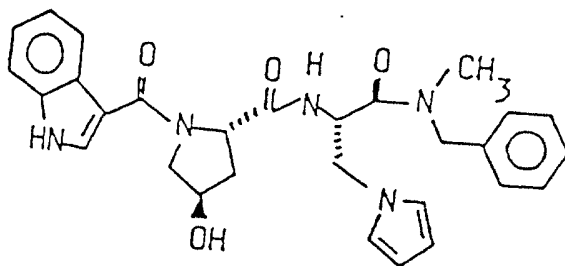
^x Účinná složka = sloučeniny podle vynálezu, například
sloučenina z příkladu 1 nebo 201.

Dávka pro člověka s hmotností 67 kg se pohybuje
v rozmezí 1 až 500 mg.

Praktické provedení vynálezu bude osvětleno následu-
jícími příklady.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1



Příprava Z-Pal-OMe:

21,45 g, 74 mmol methylesteru L-Z-(3-amino)alaninu se rozpustí ve směsi 590 ml ethylacetátu a 590 ml vody, přidá se 9,6 ml, 74 mmol 2,5-dimethoxytetrahydrofuranu a směs se míchá 23 hodin při teplotě místnosti. Organická fáze se oddělí, dvakrát se promyje nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak ještě dvakrát 10% vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se, zfiltruje a odpaří do sucha. Vzniklý odparek se rozpustí ve směsi etheru a petroletheru 40/80 v objemovém poměru 1 : 1 a roztok se chromatografuje přes krátký sloupec silikagelu. Odpařením eluátu se získá 12,5 g Z-Pal-OMe ve formě bezbarvého oleje.

$$[\alpha]_D^{20} (\text{MeOH}) = -26,8^{\circ}.$$

Příprava Z-Pal-OH:

5,5 g, 18,2 mmol Z-Pal-OMe se rozpustí ve 100 ml acetonitrilu, přidá se 20 ml 1M hydroxidu sodného a směs se míchá 3 hodiny při teplotě místnosti. Směs se neutralizuje přidáním 20 ml 1M hydroxidu sodného, rozpouštědlo se z větší části odpaří na rotačním odpařovači a pevný odparek se smísí se směsí vody a ledové drti. Pak se směs zfiltruje za odsávání, odparek se promyje malým množstvím vody a usuší v exsikátoru, čímž se získá Z-Pal-OH ve formě bílých krystalků.

Teplota tání: 82 °C,

$[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -9,4^\circ$.

Příprava Z-Pal-N(Me)Bzl:

2,5 g, 8,7 mmol Z-Pal-OH se rozpustí v 50 ml THF, přidá se 1,55 g, 9,5 mmol CDI, směs se míchá 45 minut při teplotě místnosti, pak se přidá 1,12 ml, 8,7 mmol N-methylbenzylaminu a směs se míchá ještě 64 hodin při teplotě místnosti. Pak se reakční směs odpaří na rotačním odpařovači, odparek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje 1x chladnou vodou a 2x 10% vodným roztokem chloridu sodného. Organická fáze se zfiltruje, filtrát se odpaří a při použití etheru jako rozpouštědla se chromatografuje na sloupci silikagelu. Výsledný Z-Pal-N(Me)Bzl se z eluátu získá jako bezbarvý olej.

$[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -0,3^\circ$.

Příprava H-Pal-N(Me)Bzl:

2,68 g, 6,85 mmol Z-Pal-N(Me)Bzl se rozpustí ve 30 ml methanolu a po přidání 0,3 g paladia na aktivním uhlí se směs hydrogenuje 5 hodin při teplotě místnosti a tlaku 0,5 MPa. Pak se směs zfiltruje, filtrát se odpaří na rotačním odpařovači, odparek se rozpustí v etheru, roztok se zfiltruje a filtrát se opět odpaří. Získá se H-Pal-N(Me)Bzl jako světle zelenavý olej.

$$[\alpha]_D^{20} (\text{MeOH}) = +38,8^\circ.$$

Příprava H-Hyp-Pal-N(Me)Bzl:

1,52 g, 5,9 mmol H-Pal-N(Me)Bzl, 1,37 g, 5,9 mmol Boc-(2S,4R)-hydroxyprolinu a 0,91 g, 5,9 mmol HOBt.H₂O se rozpustí ve 120 ml THF, roztok se zchladí na 3 °C a přidá se 1,83 g, 8,9 mmol DCCI. Směs se míchá 2 hodiny při 3 °C a pak ještě 13 hodin při teplotě místnosti, pak se vysrážený DCH odfiltruje, filtrát se odpaří a odparek se rozpustí v acetonitrilu. Roztok se zfiltruje, filtrát se odpaří, odparek se rozpustí v ethylacetátu a organická fáze se dvakrát promyje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného a třikrát 10% roztokem chloridu sodného. Po vysušení síranem hořečnatým a chromatografií na silikagelu s použitím ethylacetátu se získá Boc-Hyp-Pal-N(Me)Bzl jako pevná bílá pěna.

Získaný materiál se rozpustí ve 40 ml methylenchloridu a za chlazení ledem se přidá 20 ml TFA. Směs se 15 minu míchá při teplotě místnosti, pak se odpaří na rotačním odpařovači, odparek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se dvakrát extrahuje nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného. Vodná fáze se protřepe nejprve s ethylacetátem

a pak s methylenchloridem. Organické fáze se spojí, vysuší síranem hořečnatým, odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu při použití směsi acetonitrilu, vody a methanolu v objemovém poměru 4 : 1 : 1. Získá se 0,39 g H-Hyp-Pal-N(Me)Bzl jako vysoce viskosní bezbarvý olej.

$$[\alpha]_D^{20} (\text{MeOH}) = -38,1^\circ.$$

Příprava 3-indolylylkarbonyl-Hyp-Pal-N(Me)Bzl:

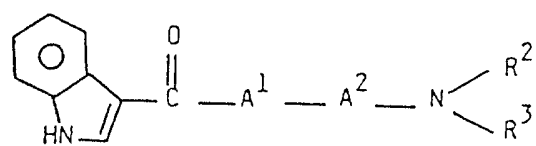
0,32 g, 0,9 mmol H-Hyp-Pal-N(Me)Bzl se rozpustí ve 30 ml methylenchloridu, při teplotě místnosti se přidá 0,52 ml, 2,1 mmol bis(trimethylsilyl)acetamidu, směs se 40 minut míchá při teplotě místnosti, pak se při 0 °C přidá 0,19 g, 1 mmol chloridu kyseliny indol-3-karboxylové, směs se míchá ještě 2 hodiny při 0 °C a pak ještě jednu hodinu při teplotě místnosti. Pak se směs odpaří na rotačním odpařovači, odparek se rozpustí ve směsi 25 ml THF a 7 ml 1N NaOH, směs se jednu hodinu míchá a pak neutralizuje 7 ml 1N HCl. THF se oddestiluje na rotačním odpařovači, vzniklá vodná fáze se dvakrát extrahuje ethylacetátem, organické fáze se spojí, zfiltrují a filtrát se odpaří. Po chromatografii na silikagelu při použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 9 : 1 jako elučního činidla se získá 3-indolylylkarbonyl-Hyp-Pal-N(Me)Bzl jako bílá pevná látka.

Teplota tání: 112 až 116 °C,

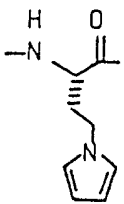
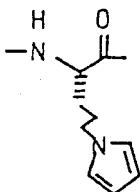
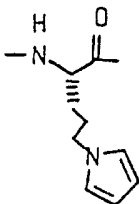
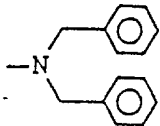
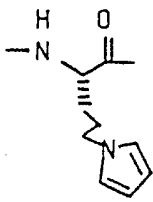
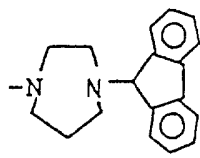
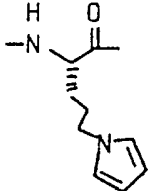
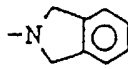
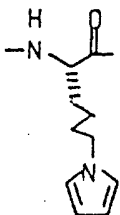
$$[\alpha]_D^{20} (\text{MeOH}) = -124,4^\circ.$$

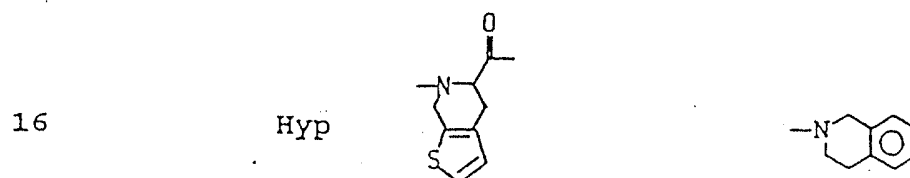
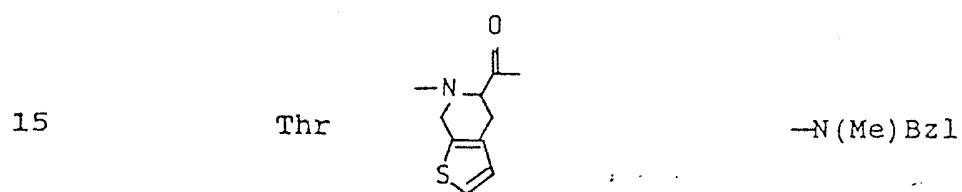
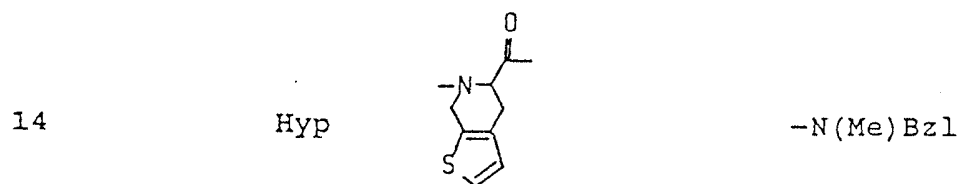
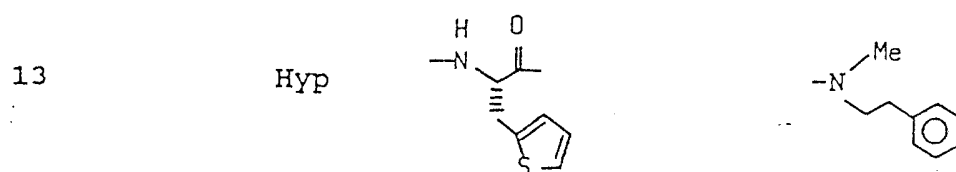
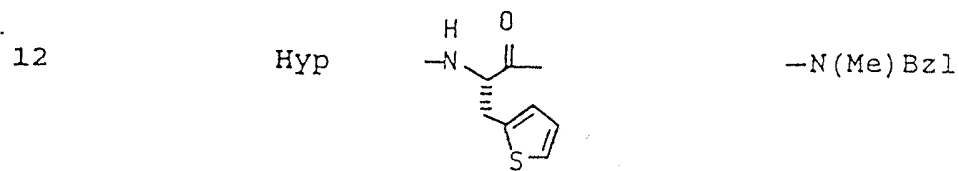
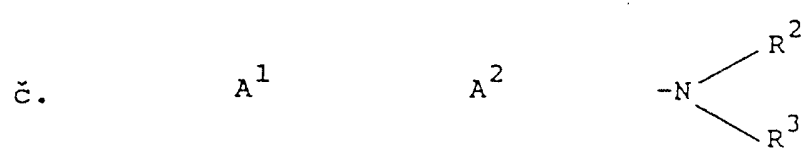
V následujících tabulkách jsou uvedeny údaje o dalších sloučeninách, které je možno připravit analogickým způsobem jako v příkladu 1.

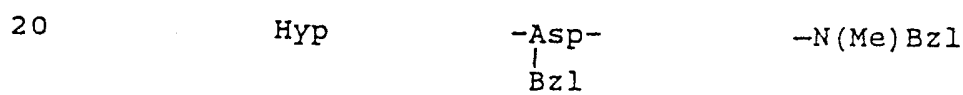
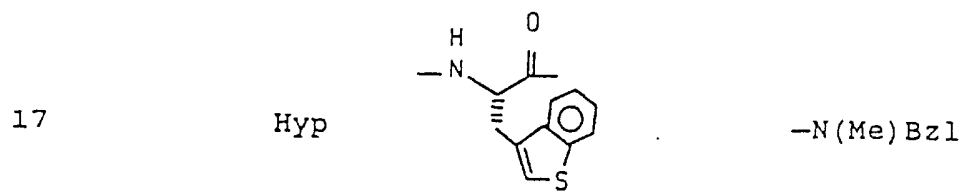
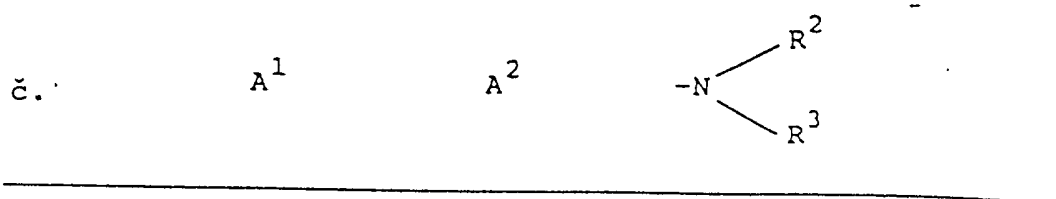
Tabulka 1

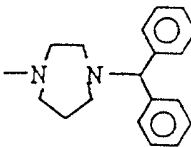
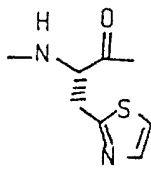
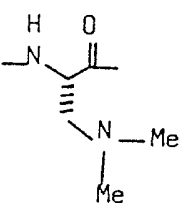
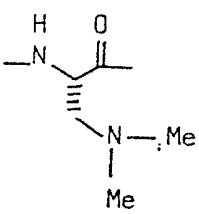
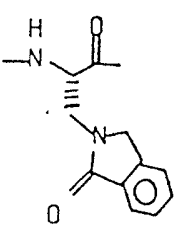


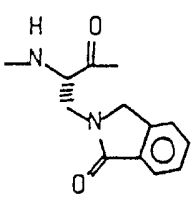
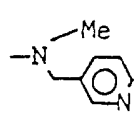
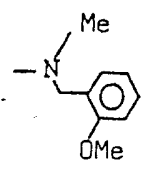
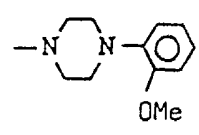
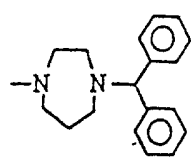
č.	A ¹	A ²	-N $\begin{matrix} R^2 \\ R^3 \end{matrix}$
1			
2		Ser(Bzl)	
3		Hpa	
4		Cha	

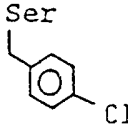
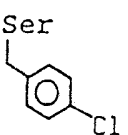
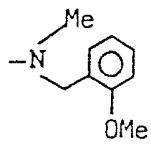
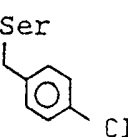
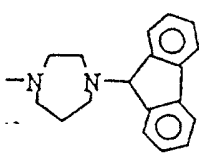
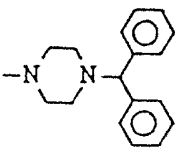
č.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
5	Hyp		-N(Me)Bzl
6	Hyp		-N(Me)Bzl
7	Hyp		
8	Hyp		
9	Hyp		
10	Hyp		-N(Me)Bzl

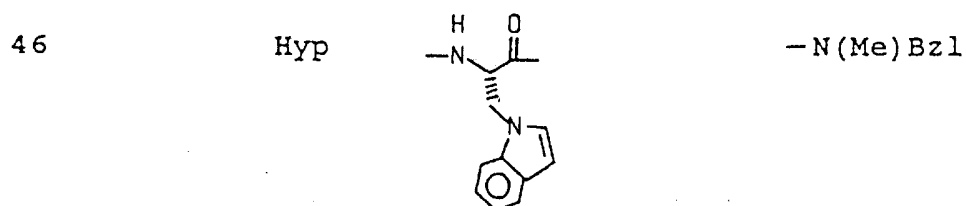
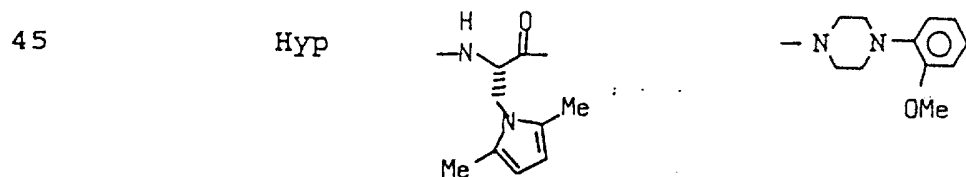
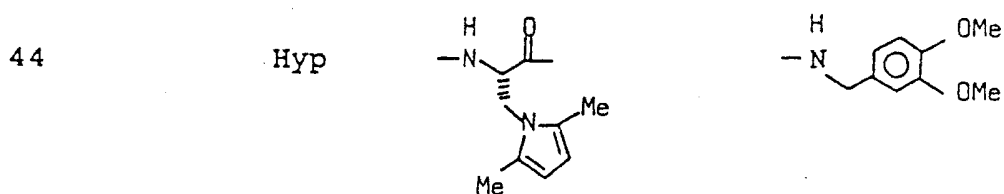
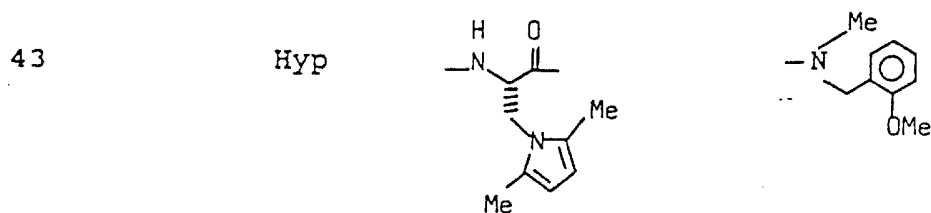
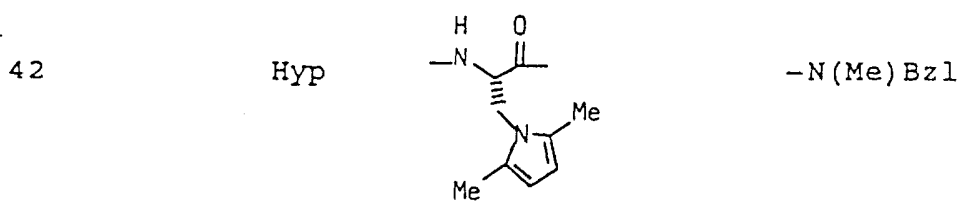
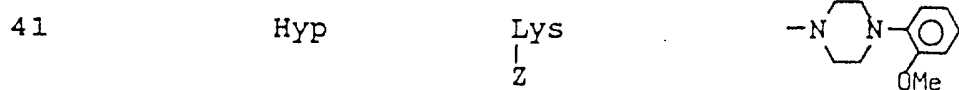
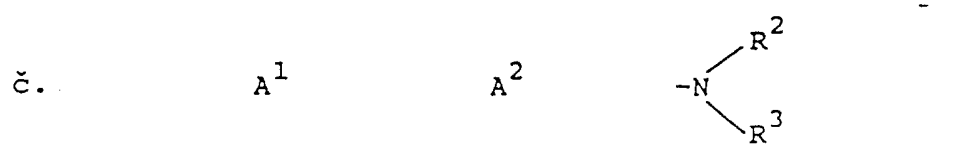




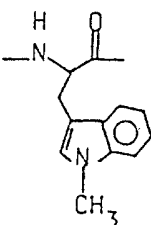
č.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
23	Hyp	$\begin{array}{c} \text{-Glu-} \\ \\ \text{Bzl} \end{array}$	-N(Me)Bzl
24	Hyp	$\begin{array}{c} \text{-Glu-} \\ \\ \text{Bzl} \end{array}$	
25	Hyp		-N(Me)Bzl
26	Hyp		-N(Me)Bzl
27	Hyp		-N(Bzl)_2
28	Hyp		-N(Me)Bzl

č.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
29	Hyp		
30	Pro	$\begin{array}{c} \text{Ser} \\ \\ \text{Bzl} \end{array}$	---N(Me) Bzl
31	Hyp	$\begin{array}{c} \text{Ser} \\ \\ \text{Bzl} \end{array}$	
32	Hyp	$\begin{array}{c} \text{Ser} \\ \\ \text{Bzl} \end{array}$	
33	Hyp	$\begin{array}{c} \text{Ser} \\ \\ \text{Bzl} \end{array}$	
34	Hyp	$\begin{array}{c} \text{D-Ser} \\ \\ \text{Bzl} \end{array}$	---N(Me) Bzl

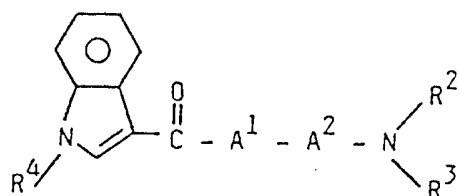
č.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
35	Hyp	Ser 	-N(Me)Bzl
36	Hyp	Ser 	
37	Hyp	Ser 	
38	Hyp	Leu	-N(Me)Bzl
39	Hyp	Thr Bzl	-N(Me)Bzl
40	Hyp	Thr Bzl	



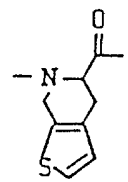
č.	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
----	----------------	----------------	--

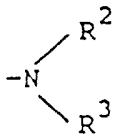
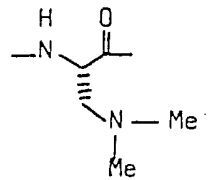
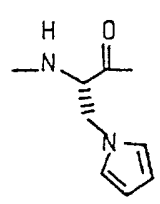
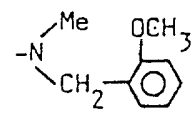
47	Hyp	Lys Z	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{---} \end{array}$ 
48	Hyp		---N(Me)Bzl

Tabulka 2



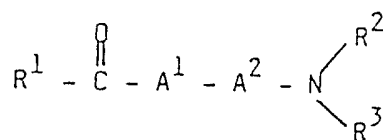
č.	R ⁴	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{---N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
----	----------------	----------------	----------------	--

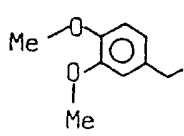
49	CH ₃	Hyp		---N(Me)Bzl
----	-----------------	-----	---	----------------------

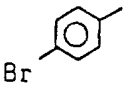
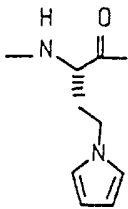
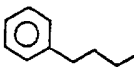
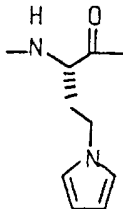
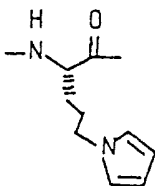
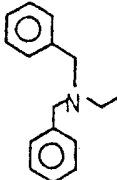
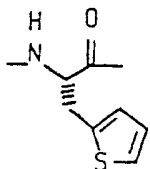
Č.	R ⁴	A ¹	A ²	
50	Bzl	Hyp		-N(Me) Bzl
51	Me	Hyp	Trp	-N(Me) Bzl
52	Me	Hyp	His	-N(Me) Bzl
53	CH ₃	Hyp	Lys Z	-N(Me) Bzl
54	CH ₃	Hyp		-N(Me) Bzl
55	CH ₃	Hyp	Ser(Bzl)	-N(Me) Bzl
55a	CH ₃	Hyp	Ser(p-CN-Bzl)	

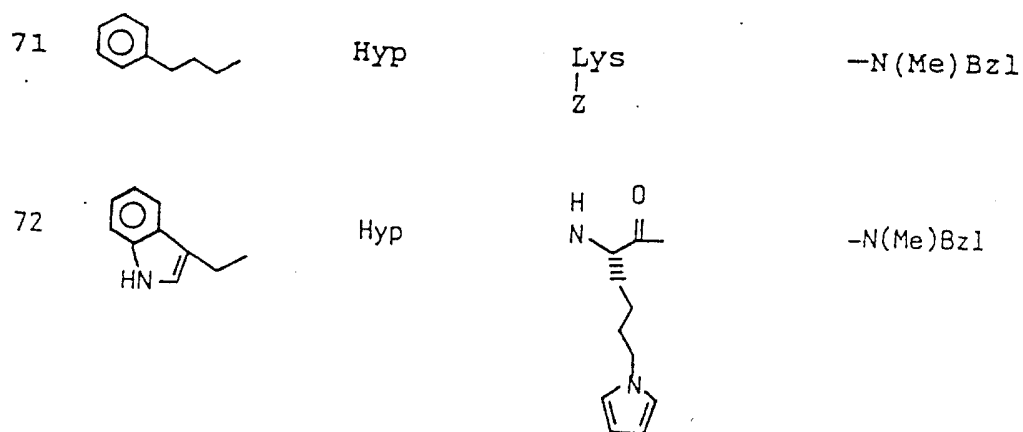
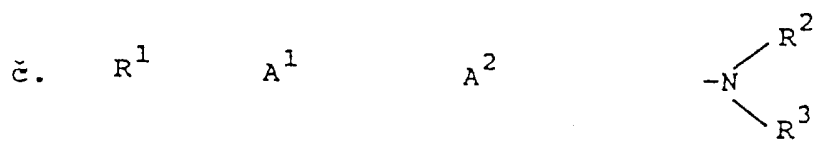
č.	R^4	A^1	A^2	$\begin{array}{c} R^2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R^3 \end{array}$
56	CH_3	Hyp	Hpa	$-N(Me)Bzl$
57	CH_3	Hyp	Cha	$-N(Me)Bzl$

Tabulka 3

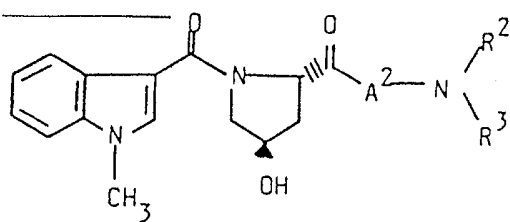


č.	R^1	A^1	A^2	$\begin{array}{c} R^2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R^3 \end{array}$
58		Hyp	Hpa	$-N(Me)Bzl$

č.	R ¹	A ¹	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
59		Hyp		-N(Me)Bzl
60		Hyp		-N(Me)Bzl
61		Hyp		-N(Me)Bzl
62		Hyp		-N(Me)Bzl

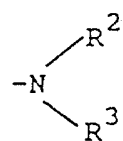


Tabulka 4

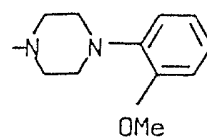
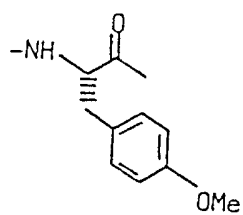


č. .

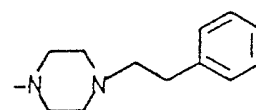
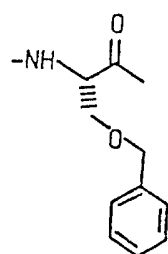
A²



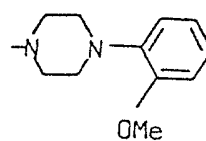
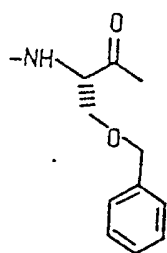
73



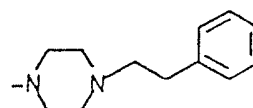
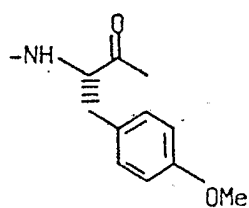
74



75

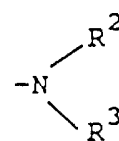


76

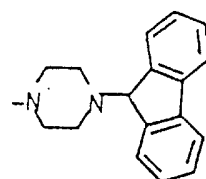
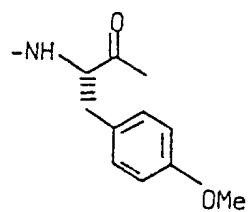


č.

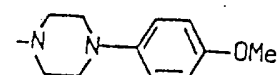
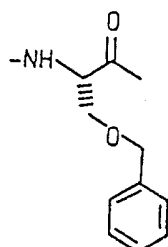
A²



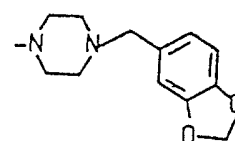
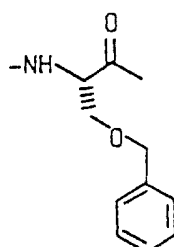
77



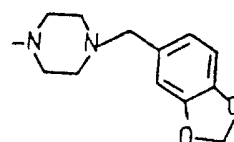
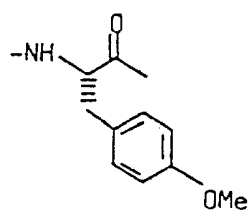
78



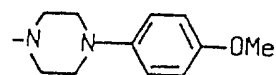
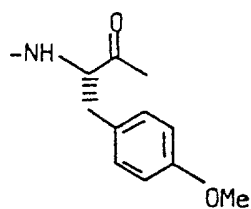
79



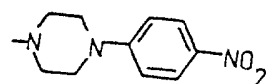
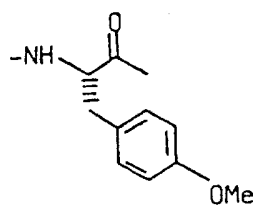
80



81

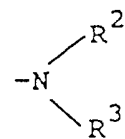


82

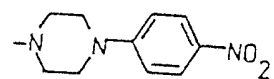
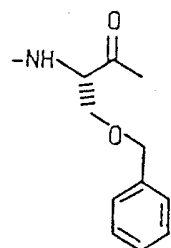


č.

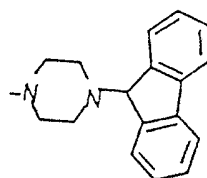
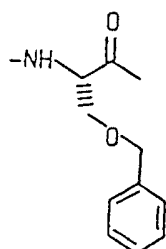
A²



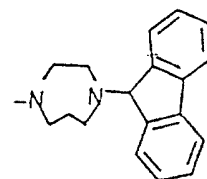
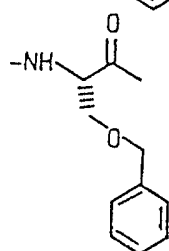
83



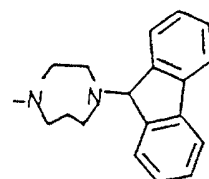
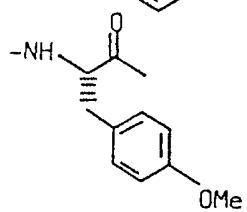
84



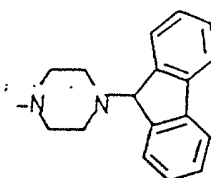
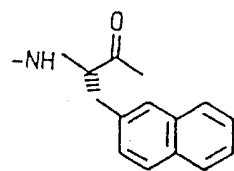
85



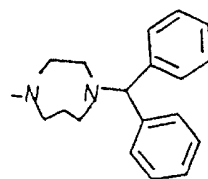
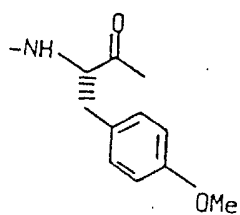
86



87



88

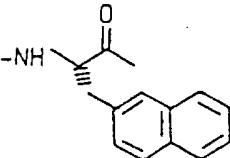
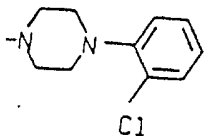
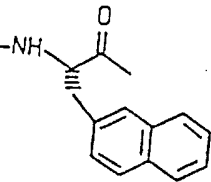
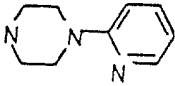
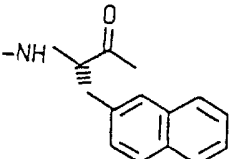
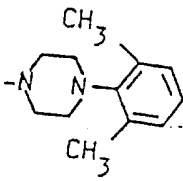
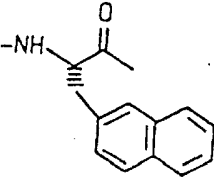
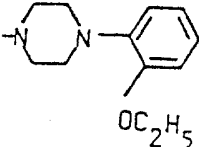
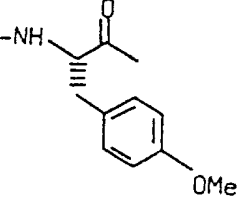
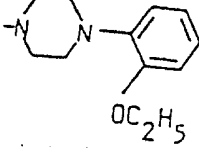
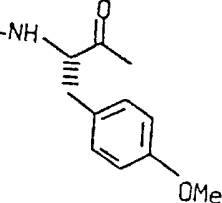
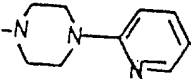


č.	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
89		
90		
91		
92		
93		
94		

Č.	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{--N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
95		
96		
97		
98		
99		
100		

č.	A^2	$\begin{array}{c} R^2 \\ \diagup \\ -N \\ \diagdown \\ R^3 \end{array}$
101		
102		
103		
104		
105		
106		

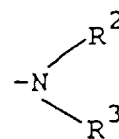
č.	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
107		
108		
109		
110		
111		
112		

č.	A^2	$-N \begin{matrix} R^2 \\ R^3 \end{matrix}$
113		
114		
115		
116		
117		
118		

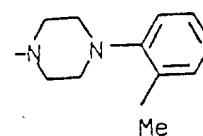
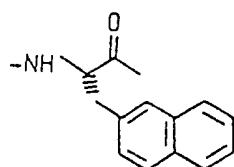
č.	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{---N---} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
119		
120		
121		
122		
123		

č.:

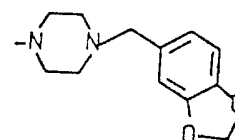
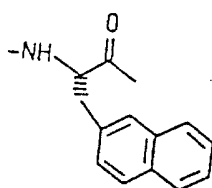
A²



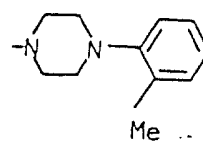
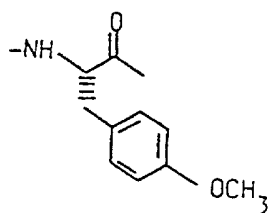
124



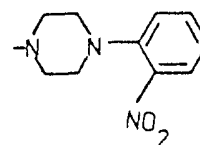
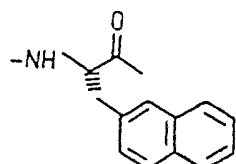
125



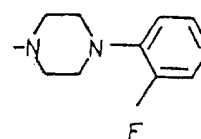
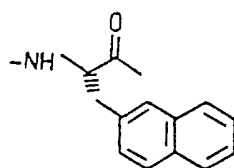
126



127



128



Č.	A ²	$\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \diagup \\ \text{--N} \\ \diagdown \\ \text{R}^3 \end{array}$
129		
130		
131		
132		
133		
134		

Fyzikální údaje

Příklad 1

Teplota tání: 112 - 116 °C, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -124,4^\circ$

Příklad 2

Teplota tání: 70 - 80 °C, $\alpha_D^{20} = -106,4^\circ$

Příklad 3

Teplota tání: 98 °C, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -137,9^\circ$

Příklad 4

Teplota tání: 115 °C, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -120,0^\circ$

Příklad 5

Teplota tání: 104 - 113 °C, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -143,4^\circ$

Příklad 6

Teplota tání: 96 - 102 °C, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -113,0^\circ$

Příklad 7

Teplota tání: 100 až 106 °C, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -130,8^\circ$

Příklad 8

Teplota tání: 122 - 128 °C, $\alpha_D^{20}(\text{MeOH}) = -98,0^\circ$

Příklad 10

Teplota tání: 95 - 103 °C, α_D^{20} (MeOH) = -110,2°

Příklad 12

Teplota tání: 101 - 109 °C, α_D^{20} (MeOH) = -117,8°

Příklad 14

Teplota tání: 153 - 159 °C, α_D^{20} (MeOH) = -74,4°

Příklad 15

Teplota tání: 102 - 111 °C, α_D^{20} (MeOH) = -19,6°

Příklad 20

Teplota tání: 91 - 103 °C, α_D^{20} (MeOH) = -120,6°

Příklad 22

Teplota tání: 92 - 109 °C, α_D^{20} (MeOH) = -79,4°

Příklad 23

Teplota tání: 73 - 83 °C, α_D^{20} (MeOH) = -95,8°

Příklad 24

Teplota tání: 156 - 165 °C, α_D^{20} (MeOH) = -52,8°

Příklad 28

Teplota tání: 171 - 186 °C, α_D^{20} (MeOH) = -121,6°

Příklad 30

Teplota tání: 75 - 85 °C, α_D^{20} (MeOH) = -111,3°

Příklad 31

Teplota tání: 80 - 90 °C, α_D^{20} (MeOH) = -111,7°

Příklad 32

Teplota tání: 75 - 85 °C, α_D^{20} (MeOH) = -93,2°

Příklad 33

Teplota tání: 105 - 115 °C, α_D^{20} (MeOH) = -38,7°

Příklad 34

Teplota tání: 75 - 85 °C, α_D^{20} (MeOH) = -65,8°

Příklad 35

Teplota tání: 45 - 55 °C, α_D^{20} (MeOH) = -107,0°

Příklad 36

Teplota tání: 45 - 55 °C, α_D^{20} (MeOH) = -94,3°

Příklad 37

Teplota tání: 85 - 95 °C, α_D^{20} (MeOH) = -75,9°

Příklad 38

Teplota tání: 90 - 97 °C, α_D^{20} (MeOH) = -137,5°

Příklad 39

Teplota tání: 80 - 95 °C, α_D^{20} (MeOH) = -98,0°

Příklad 40

Teplota tání: 97 - 105 °C, α_D^{20} (MeOH) = -66,9°

Příklad 41

Teplota tání: 100 - 112 °C, α_D^{20} (MeOH) = -83,6°

Příklad 42

Teplota tání: 105 - 110 °C, α_D^{20} (MeOH) = -94,4°

Příklad 43

Teplota tání: 107 - 115 °C, α_D^{20} (MeOH) = -103,1°

Příklad 44

Teplota tání: 208 - 217 °C, α_D^{20} (MeOH:THF=2:1) = -72,8°

Příklad 45

Teplota tání: cca 85°C(rozk), α_D^{20} (MeOH) = -84,8°

Příklad 48

Teplota tání: 104 - 111 °C (rozklad), α_D^{20} (MeOH) = -103,1°

Příklad 49

Teplota tání: 118 - 123 °C, α_D^{20} (MeOH) = -66,0°

Příklad 51

Teplota tání: 123 - 128 °C, α_D^{20} (MeOH) = -111,0°

Příklad 55

Teplota tání: 60 - 78 °C, α_D^{20} (MeOH) = -103,7°

Příklad 57

Teplota tání:

Příklad 58

Teplota tání: 55 - 65 °C, α_D^{20} (MeOH) = -76,1°

Příklad 59

Teplota tání: 85 - 89 °C, α_D^{20} (MeOH) = -118,6°

Příklad 60

Teplota tání: 45 - 56 °C, α_D^{20} (MeOH) = -78,1°

Příklad 61

Teplota tání: 68 - 72 °C, α_D^{20} (MeOH) = -108,2°

Příklad 62

Teplota tání: 56 - 60 °C, α_D^{20} (MeOH) = -47,0°

Příklad 68

Teplota tání: - (sklovitý), α_D^{20} (MeOH) = -58,1°

Příklad 70

Teplota tání: 66 - 67 °C, α_D^{20} (MeOH) = -37,6°

Příklad 71

Teplota tání: - (pastovitý), α_D^{20} (MeOH) = -50,2°

Příklad 73

FAB-MS: (M+H)⁺ 640,2

Příklad 74

Teplota tání: 93 - 95 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 638,4

Příklad 75

Teplota tání: 67 - 70 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 640,4

Příklad 76

Teplota tání: vyšší 200 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 638,3

Příklad 77

Teplota tání: 133 - 138 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 698,4

Příklad 78

Teplota tání: vyš. 200 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 640,3

Příklad 79

Teplota tání: 109 - 114 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 668,4

Příklad 80

Teplota tání: 142 - 146 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 668,4

Příklad 81

Teplota tání: 109 - 115 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 640,5

Příklad 82

Teplota tání: 145 - 152 °C pění, FAB-MS: (M+H)⁺ 655,3

Příklad 83

Teplota tání: 110 - 115 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 655,3

Příklad 84

Teplota tání: 144 - 150 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 698,4

Příklad 85

Teplota tání: 115 - 122 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 712,4

Příklad 86

Teplota tání: 132 - 140 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 712,4

Příklad 87

Teplota tání: 144 - 149 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 718,4

Příklad 88

FAB-MS: (M+H)⁺ 714,4

Příklad 89

Teplota tání: 140 - 144 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 720,3

Příklad 91

Teplota tání: 110 - 117 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 700,4

Příklad 92

Teplota tání: 101 - 103 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 616,5

Příklad 93

Teplota tání: 138 - 143 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 700,4

Příklad 94

Teplota baze: 126 - 134 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 660,3
HU-sůl: 174 - 178 °C

Příklad 95

Teplota tání: 143 - 148 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 732,3

Příklad 96

Teplota tání: 135 - 142 °C pění, FAB-MS: (M+H)⁺ 734,3

Příklad 97

Teplota tání: 140 - 144 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 688,3

Příklad 98

FAB-MS: (M+H)⁺ 714,3

Příklad 99

FAB-MS: $(M+H)^+$ 636,3

Příklad 100

Teplota tání: 143 - 150 °C, FAB-MS: $(M+H)^+$ 675,2

Příklad 101

Teplota tání: 122 - 128 °C, FAB-MS: $(M+H)^+$ 660,1

Příklad 102

FAB-MS: $(M+H)^+$ 658,5

Příklad 103

FAB-MS: $(M+H)^+$ 736,3

Příklad 104

FAB-MS: $(M+H)^+$ 756,3

Příklad 105

Teplota tání: 142 - 148 °C pění, FAB-MS: $(M+H)^+$ 746,6

Příklad 106

Teplota tání: 137 - 145 °C.

Příklad 107

Teplota tání: 124 - 133 °C, FAB-MS: $(M+H)^+$ 610,5

Příklad 108

Teplota tání: 156 - 159 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 630,5

Příklad 109

Teplota tání: 206 - 211 °C

Příklad 110

FAB-MS: (M+H)⁺ 635,3

Příklad 111

Teplota tání: 125 - 128 °C pění, FAB-MS: (M+H)⁺ 690,5

Příklad 112

Teplota tání: 138 - 140 °C pění, FAB-MS: (M+H)⁺ 701,5

Příklad 113

Teplota tání: 201 - 203 °C

Příklad 114

Teplota tání: 144 - 147 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 631,3

Příklad 115

Teplota tání: 134 - 139 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 658,3

Příklad 116

Teplota tání: 130 - 133 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ 674,5

Příklad 117

Teplota tání: 110 - 115 °C, FAB-MS: $(M+H)^+$ 654,5

Příklad 118

Teplota tání: 107 - 112 °C pění, FAB-MS: $(M+H)^+$ 611,4

Příklad 119

Teplota tání: 159 - 162 °C, FAB-MS: $(M+H)^+$ 646,3

Příklad 120

Teplota tání: 117 - 122 °C, FAB-MS: $(M+H)^+$ 638,3

Příklad 122

Teplota tání: 148 - 152 °C, FAB-MS: $(M+H)^+$ 646,3

Příklad 123

Teplota tání: 128 - 132 °C, FAB-MS: $(M+H)^+$ 658,4

Příklad 124

FAB-MS: $(M+H)^+$ 644,5

Příklad 125

FAB-MS: $(M+H)^+$ 674

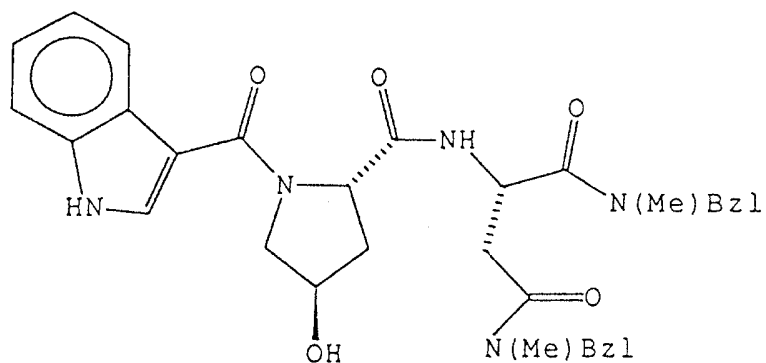
Příklad 126

FAB-MS: $(M+H)^+$ 623,4.

Tabulka 5

Příklady 135 - 157.

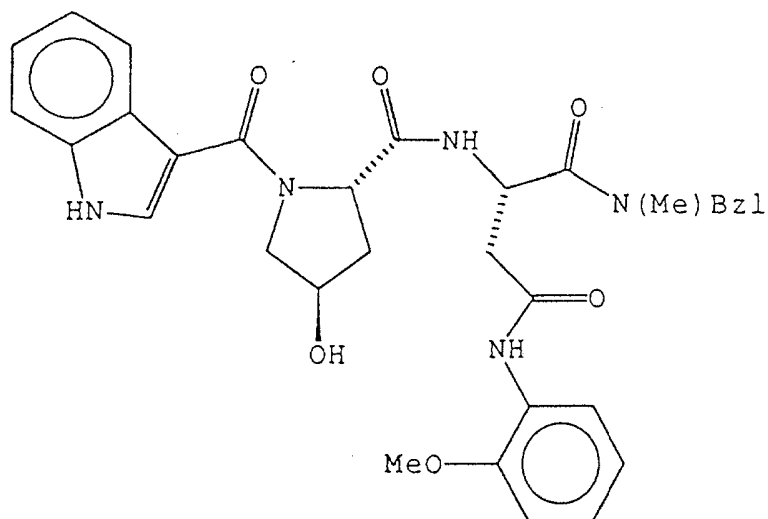
Příklad 135



Teplota tání: 80 - 88 °C

$[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -134,4^\circ$

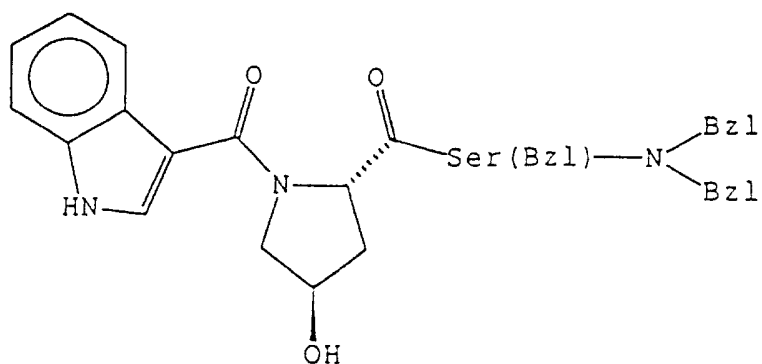
Příklad 136



Teplota tání: 128 - 136 °C

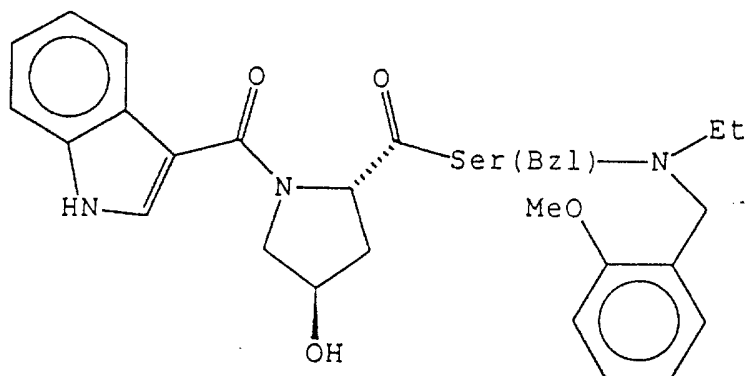
$[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -137,5^\circ$

Příklad 137



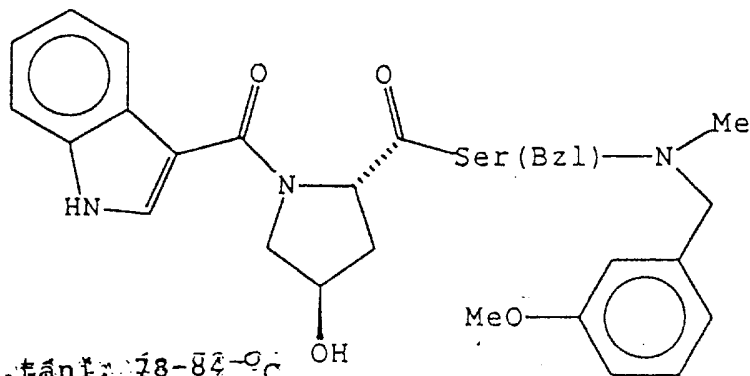
Teplota tání: 85 - 95 °C
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -79,6^\circ$

Příklad 138



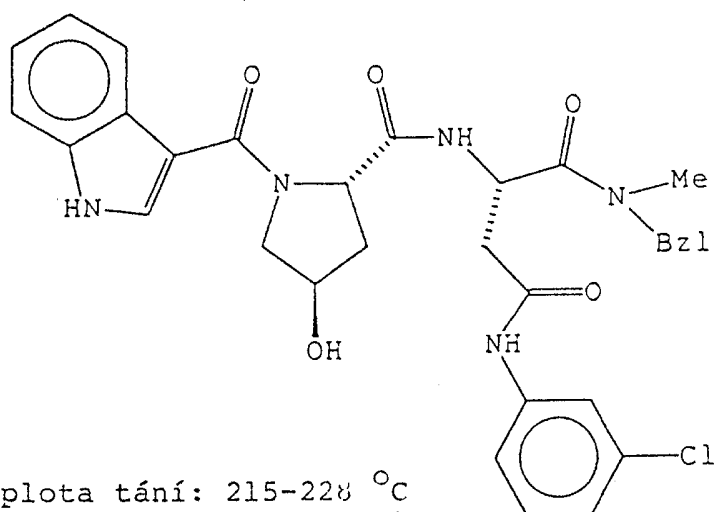
Teplota tání: 77 - 82 °C
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -103,4^\circ$

Příklad 139



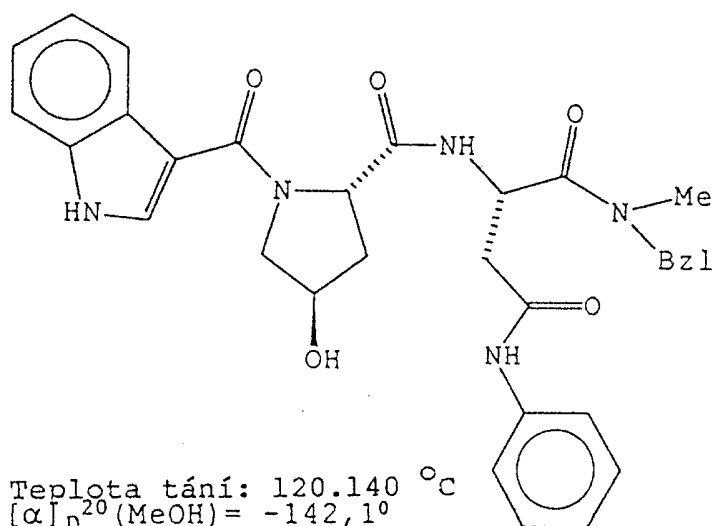
Tepl. tání: 78-84 °C
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -97,0^\circ$

Příklad 140



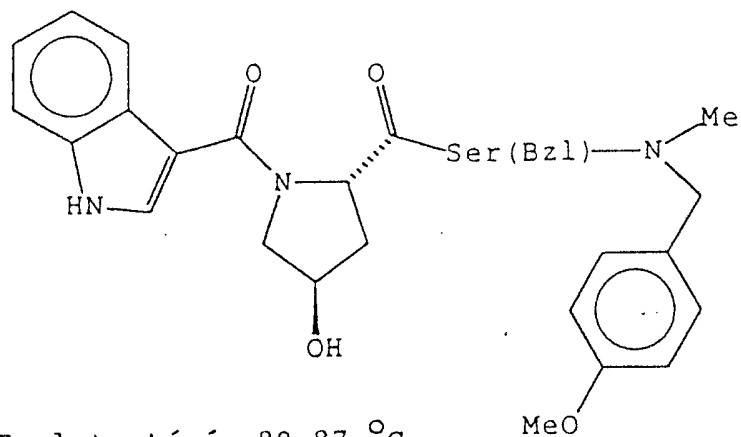
Teplota tání: 215-228 °C
(rozklad)

Příklad 141



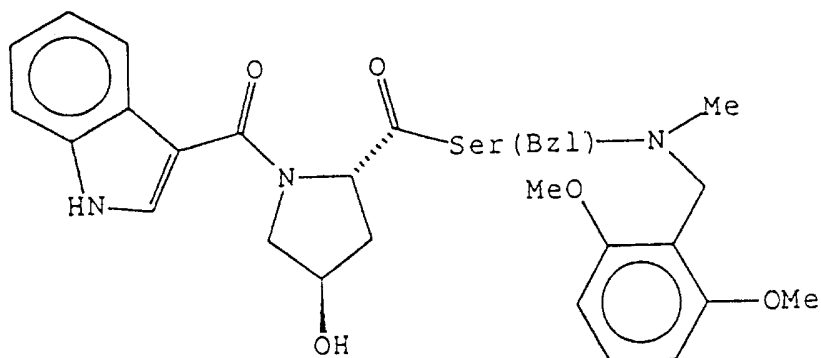
Teplota tání: 120-140 °C
[α]_D²⁰ (MeOH) = -142,1°

Příklad 142



Teplota tání: 80-87 °C
[α]_D²⁰ (MeOH) = -95,2°

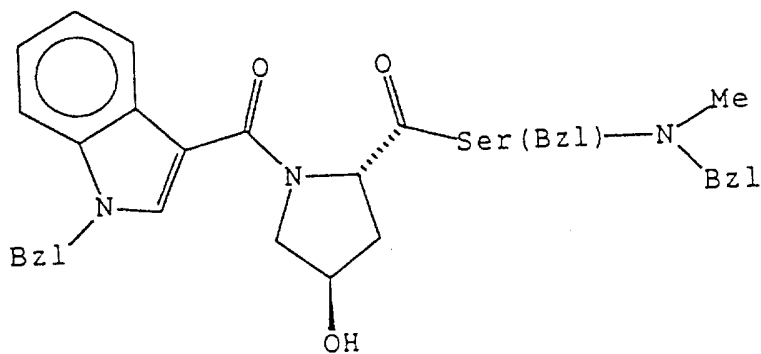
Příklad 143



Teplota tání: 84-88 °C

$[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -113,0^\circ$

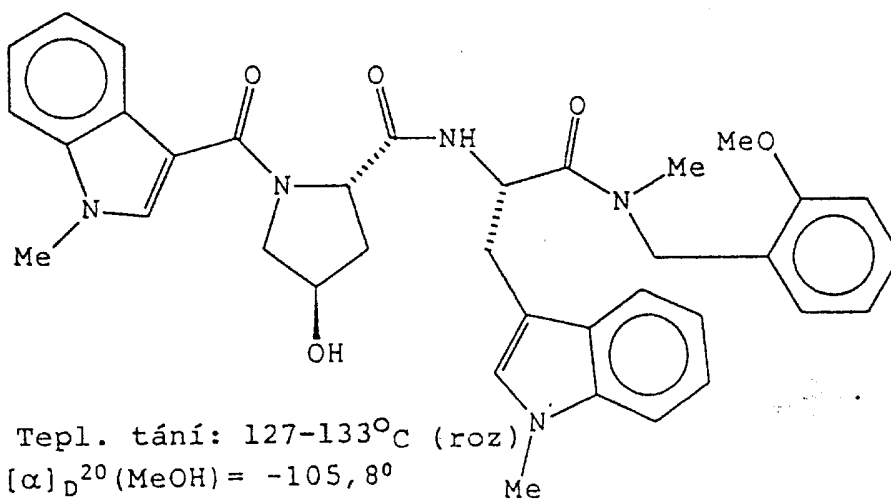
Příklad 144



Teplota tání: cca 80 °C (rozklad)

$[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -82,4^\circ$

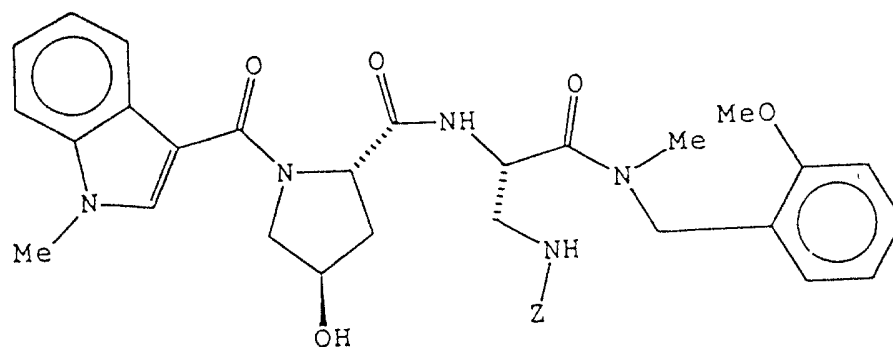
Příklad 145



Tepl. tání: 127-133°C (roz)

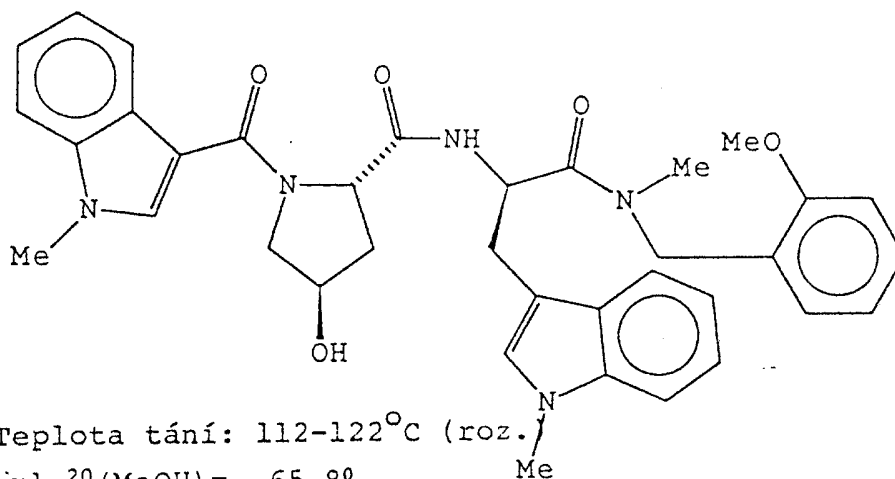
$[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -105,8^\circ$

Příklad 146



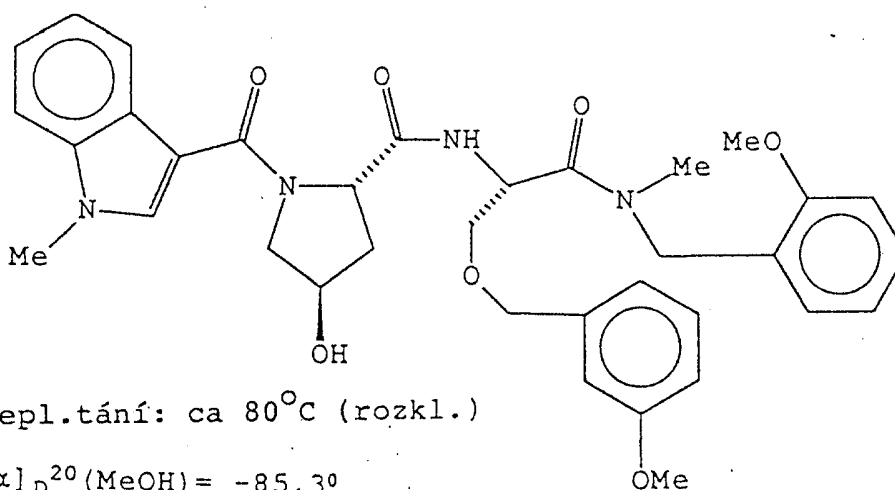
Teplota tání: 95-100°C
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -111,5^\circ$.

Příklad 147



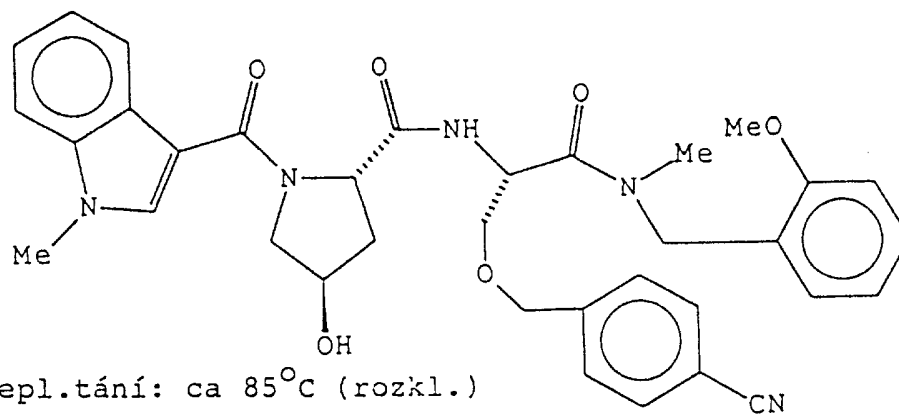
Teplota tání: 112-122°C (roz.)
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -65,8^\circ$.

Příklad 148



Tepl.tání: ca 80°C (rozkl.)
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -85,3^\circ$.

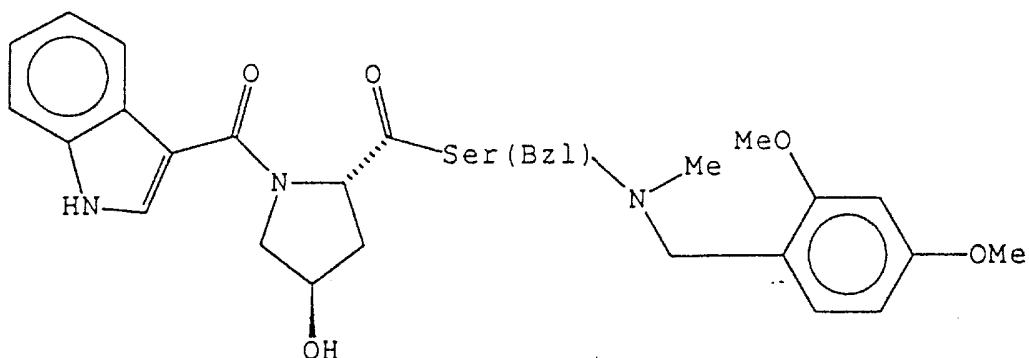
Příklad 149



Tepl.tání: ca 85°C (rozkl.)

$[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -90,6^\circ$.

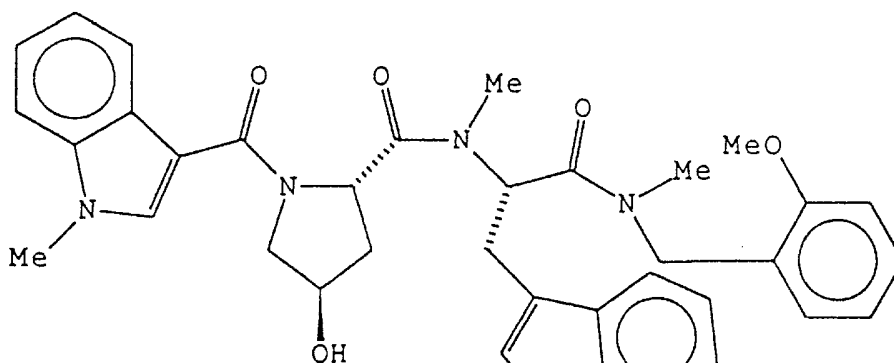
Příklad 150



Teplota tání: 91-98 °C

$[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -112,4^\circ$

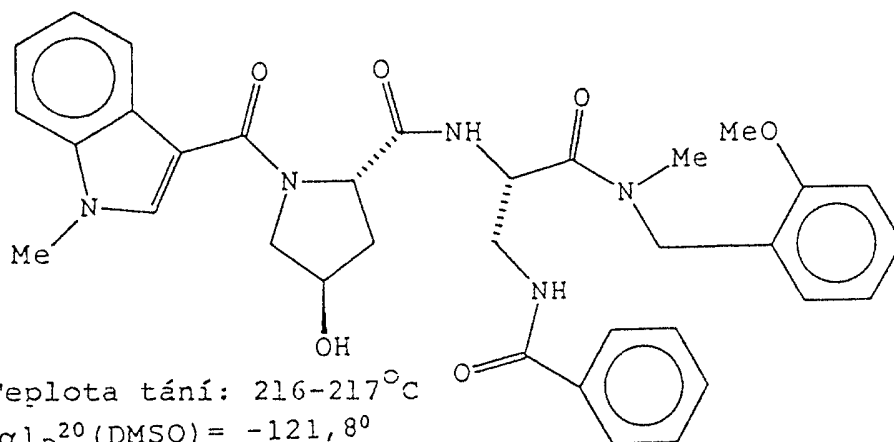
Příklad 151



Teplota sání: ca 124°C (roz)

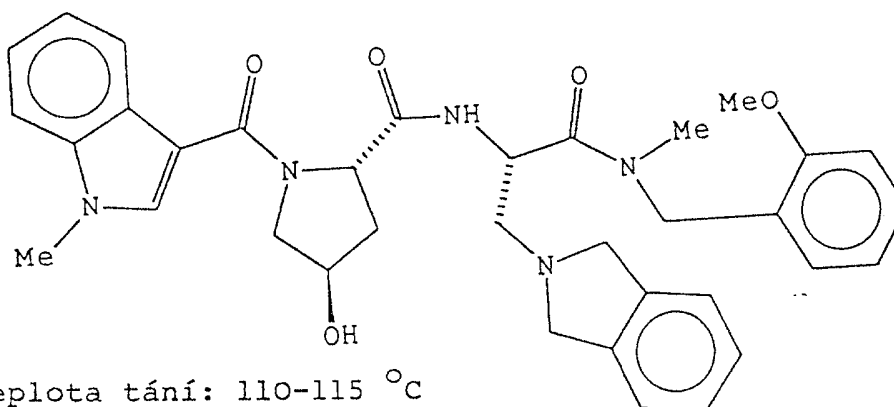
$[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -151,5^\circ$

Příklad 152



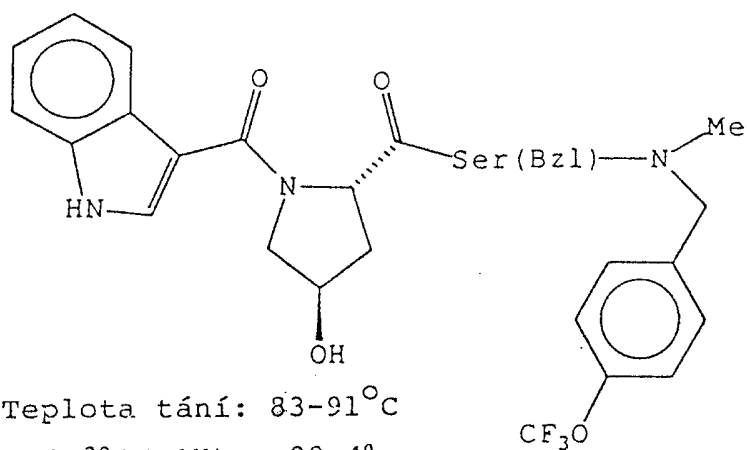
Teplota tání: 216-217°C
[α]_D²⁰ (DMSO) = -121,8°

Příklad 153



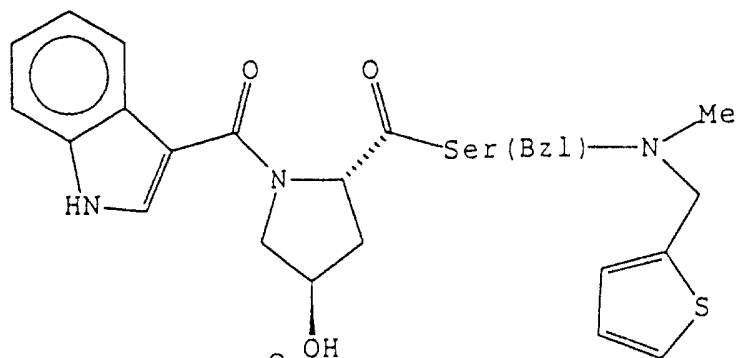
Teplota tání: 110-115 °C
[α]_D²⁰ (MeOH) = -94°

Příklad 154



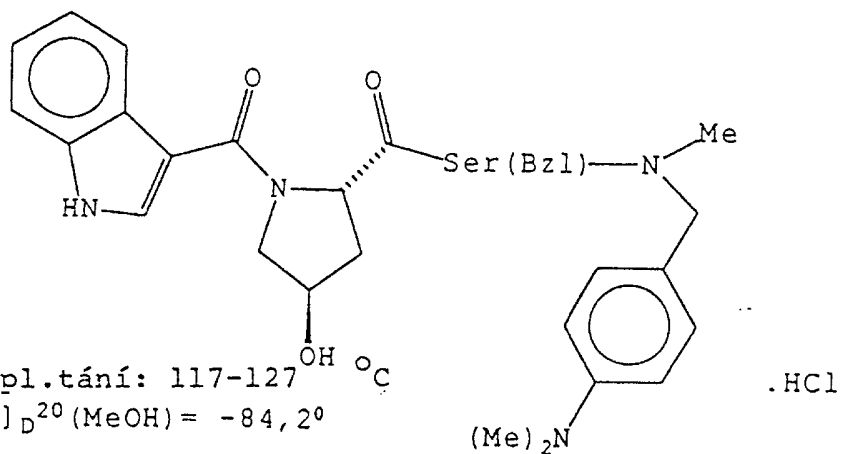
Teplota tání: 83-91°C
[α]_D²⁰ (MeOH) = -88,4°

Příklad 155



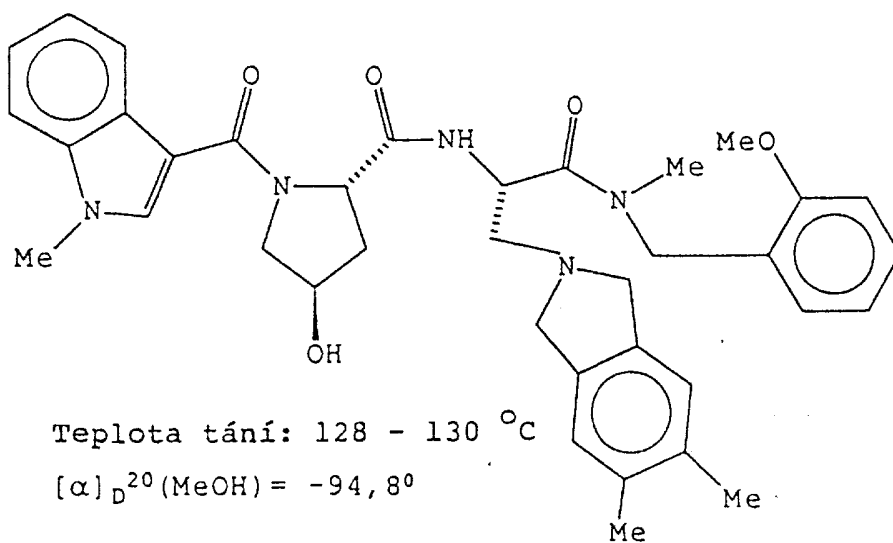
Tepl.tání: 37-93°C
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -105,4^\circ$

Příklad 156



Tepl.tání: 117-127°C
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -84,2^\circ$

Příklad 157

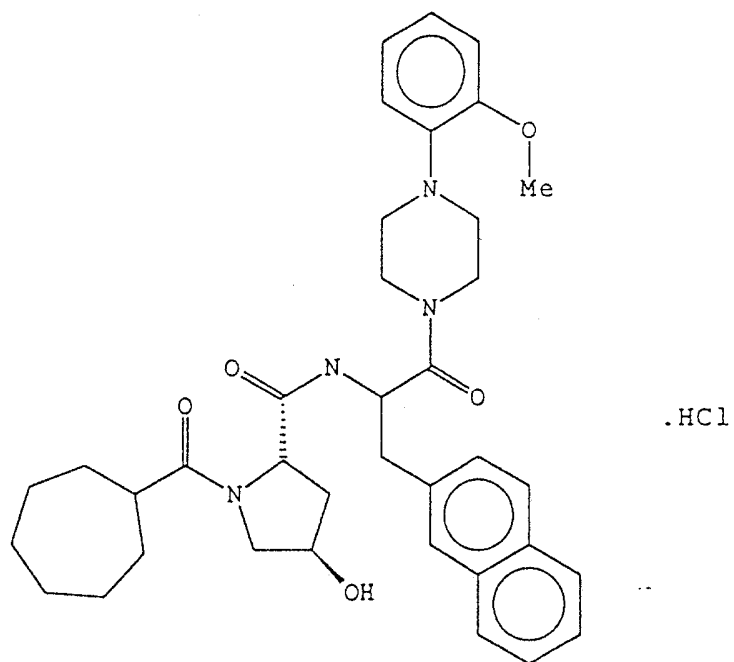


Teplota tání: 128 - 130 °C
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -94,8^\circ$

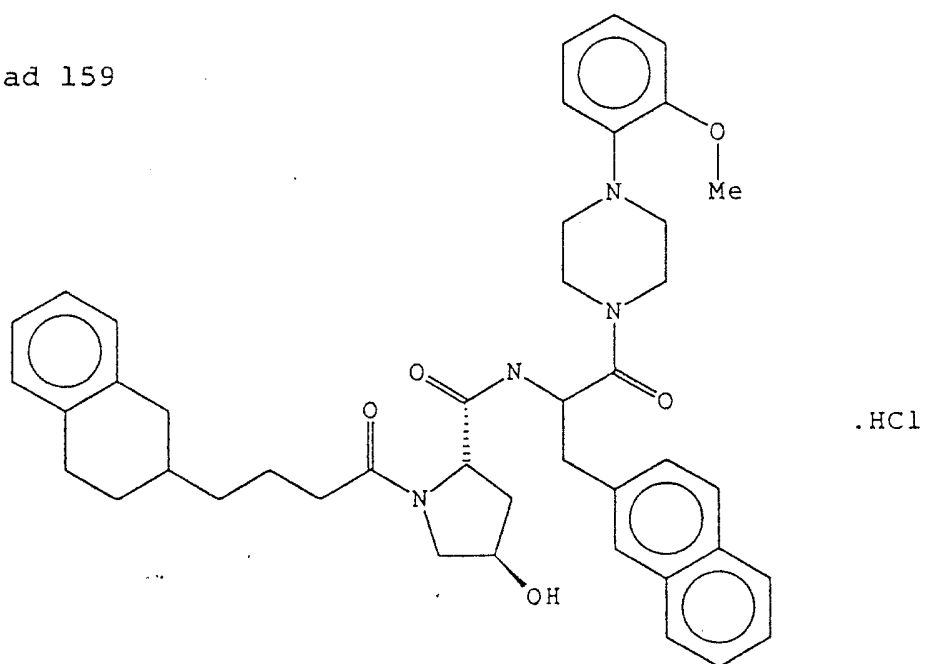
Tabulka 6

Příklady 158 - 182

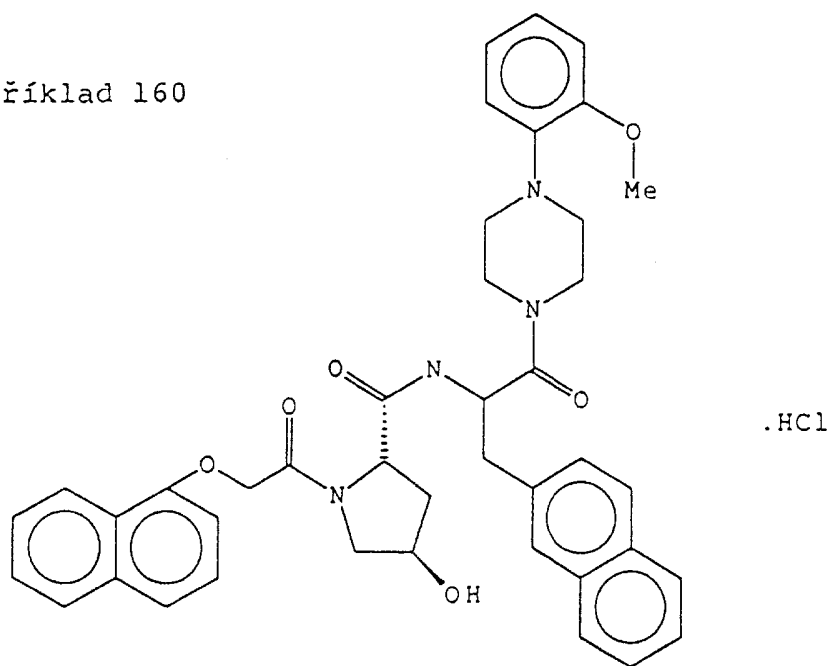
Příklad 158



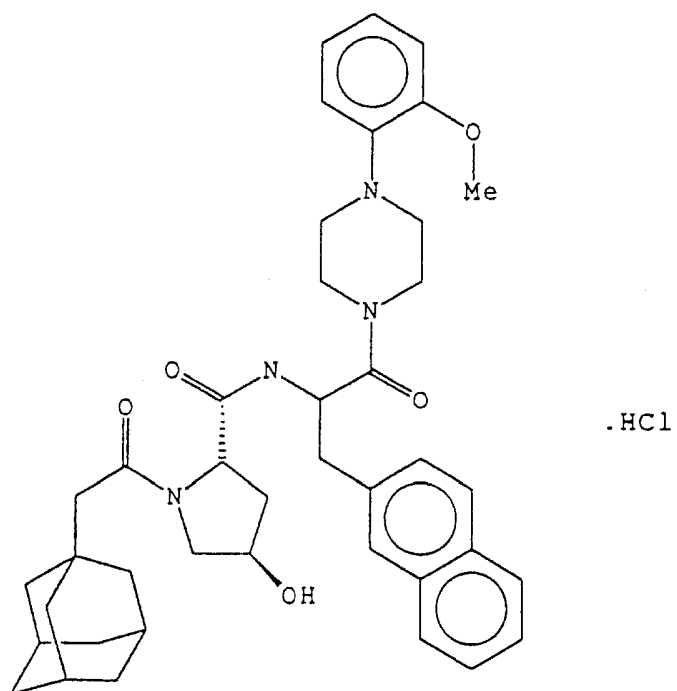
Příklad 159



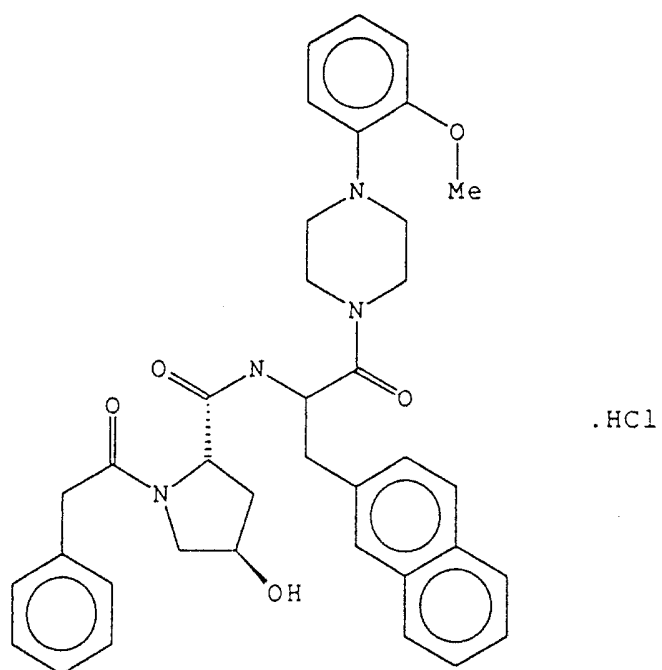
Příklad 160



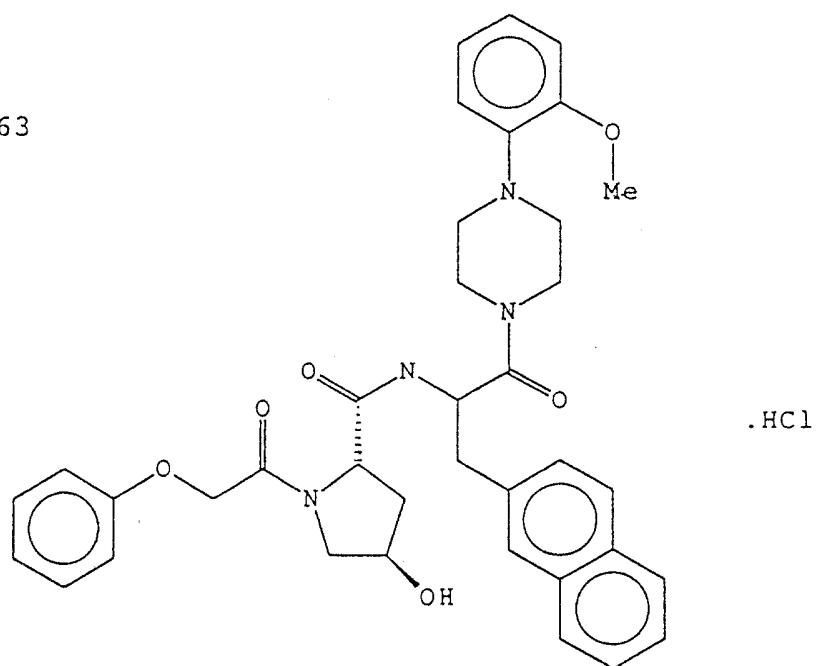
Příklad 161



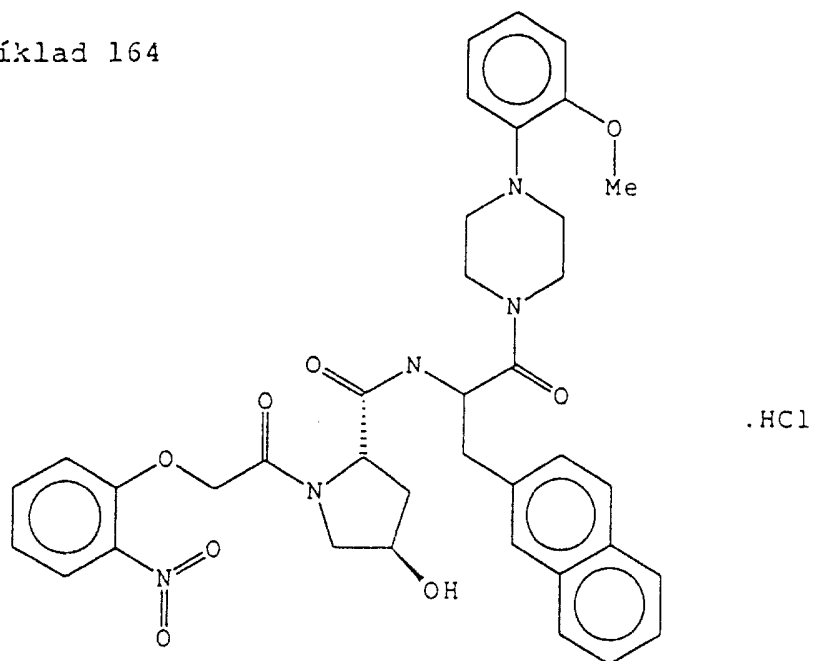
Příklad 162



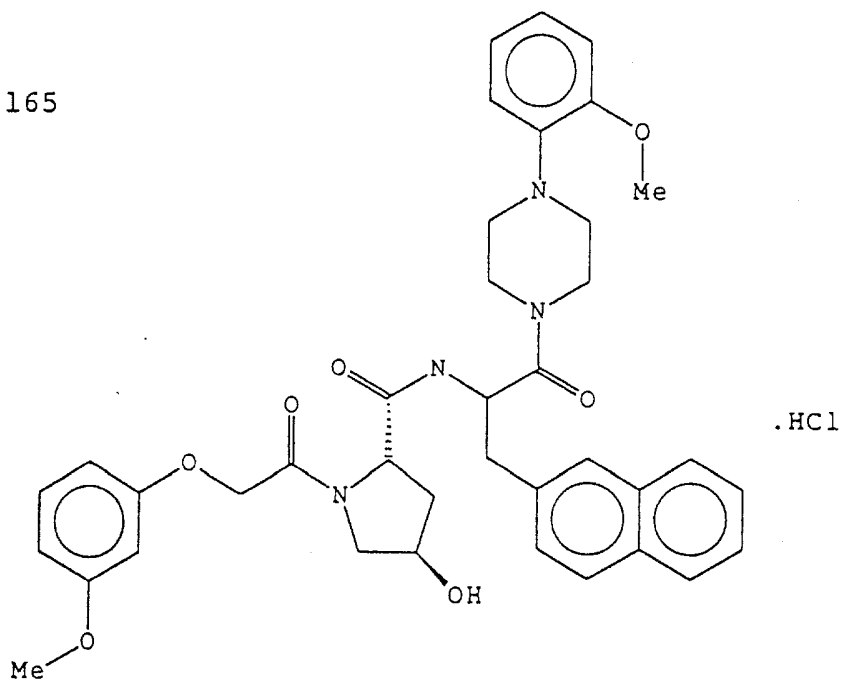
Příklad 163



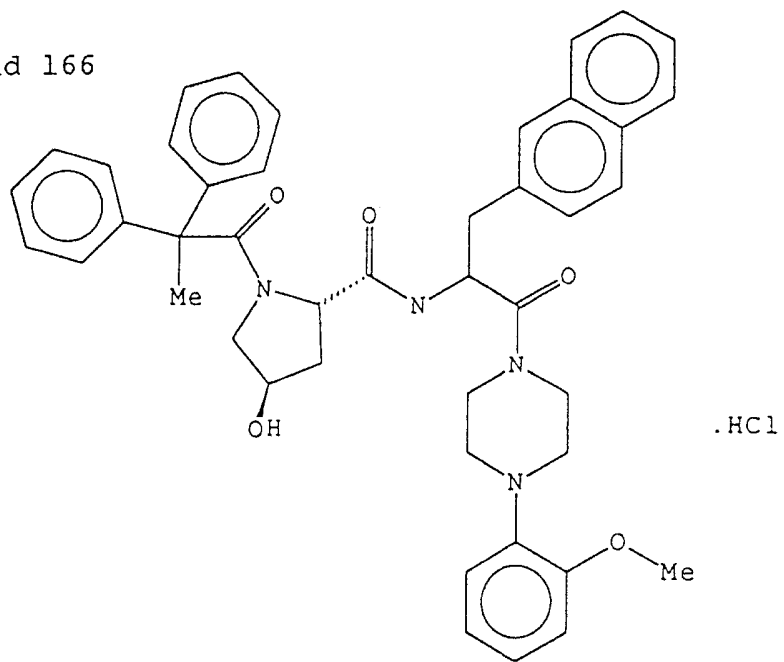
Příklad 164



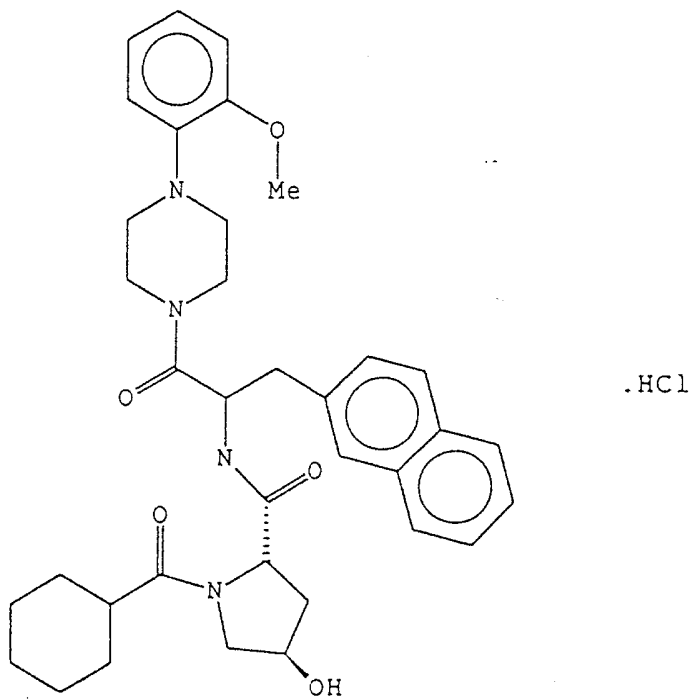
Příklad 165



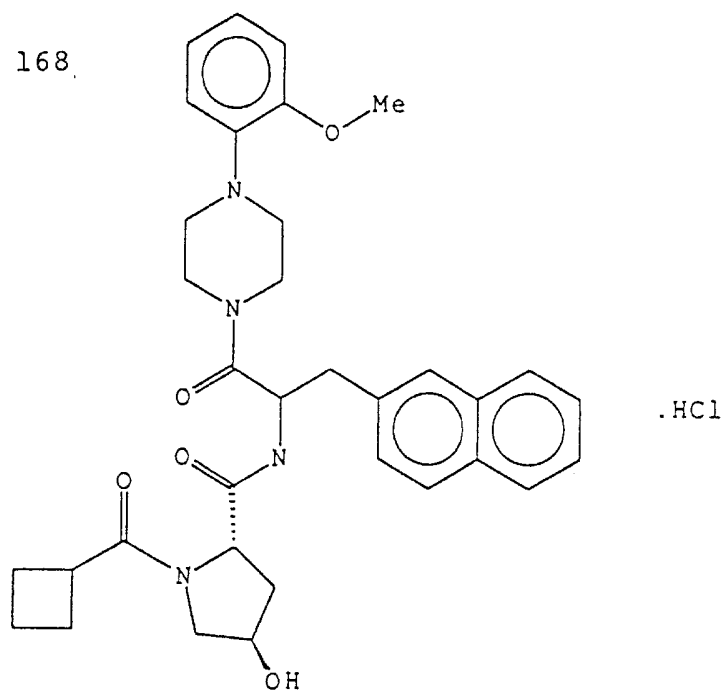
Příklad 166



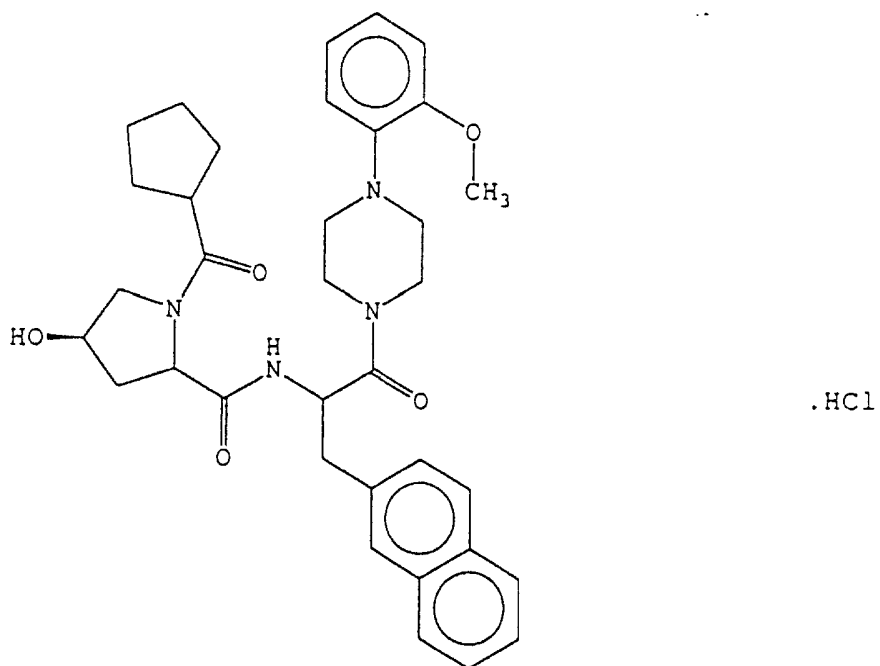
Příklad 167



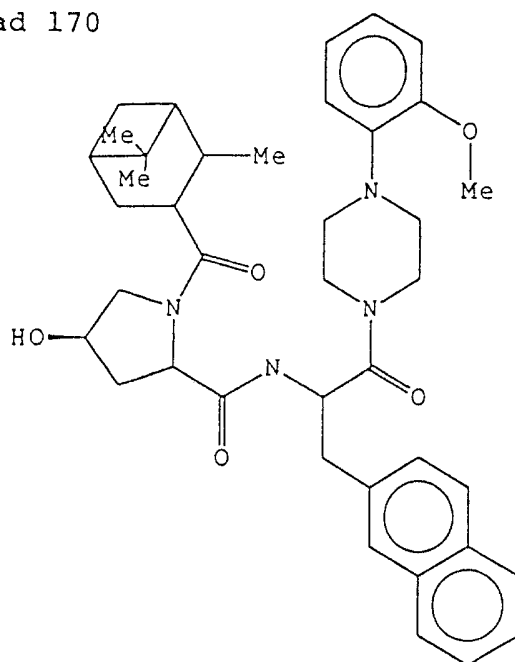
Příklad 168



Příklad 169

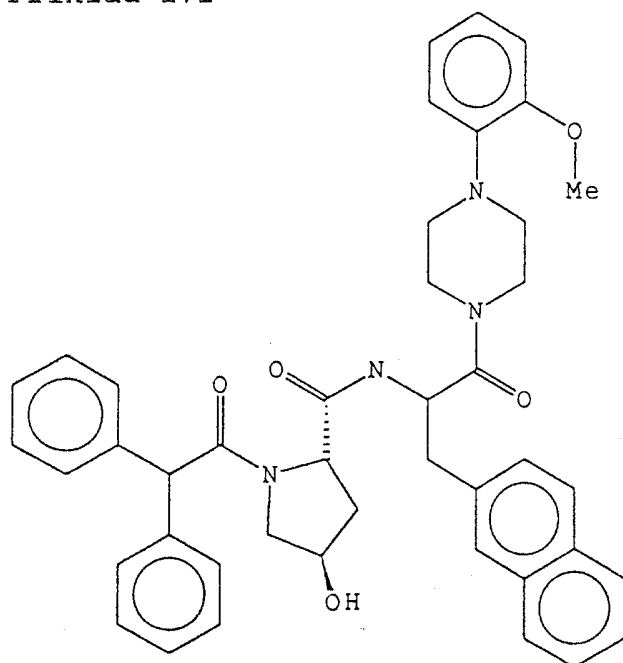


Příklad 170



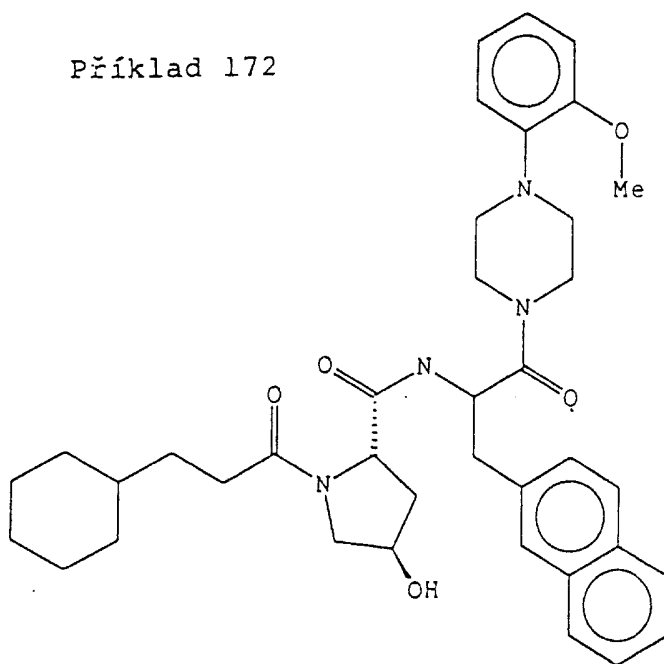
.HCl

Příklad 171



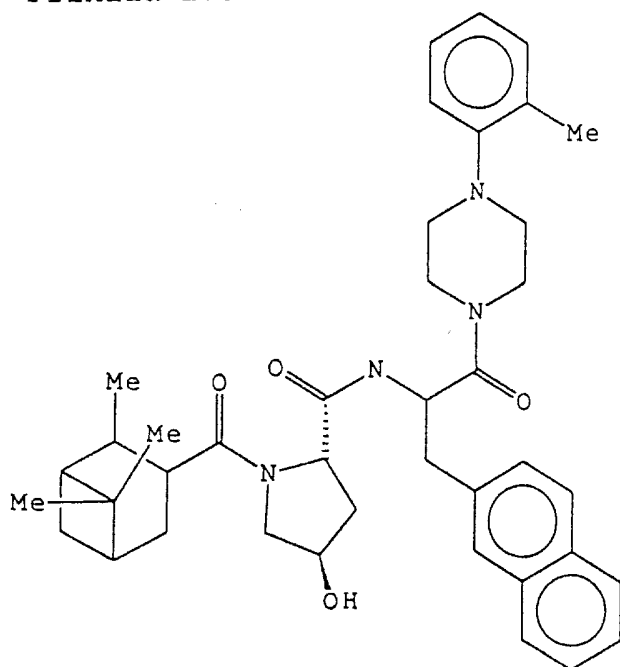
.HCl

Příklad 172



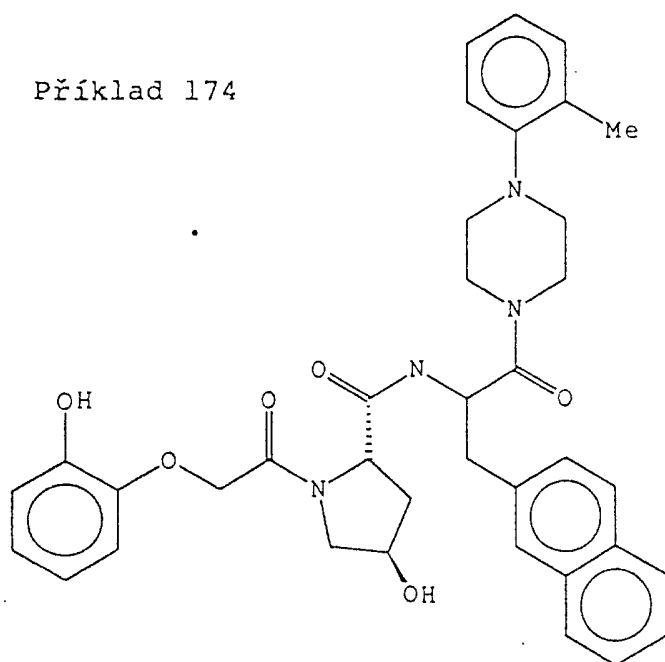
.HCl

Příklad 173



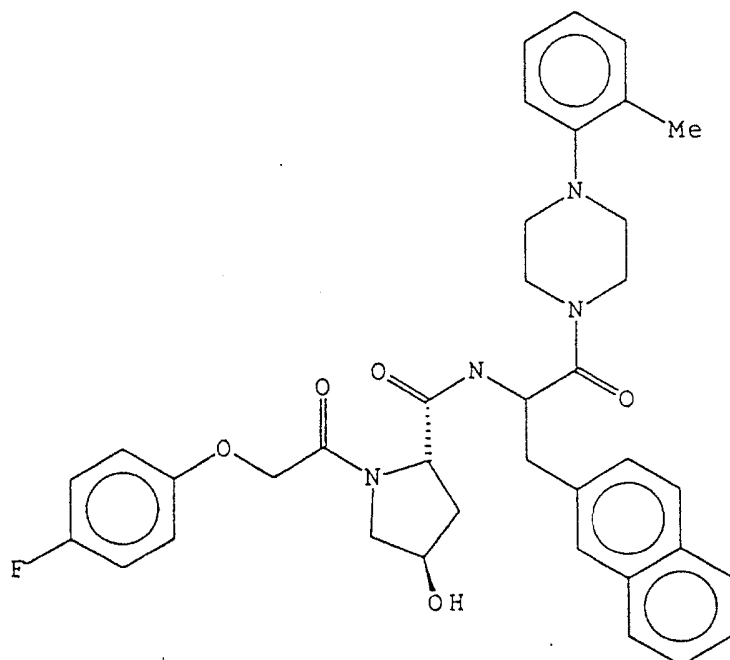
.HCl

Příklad 174



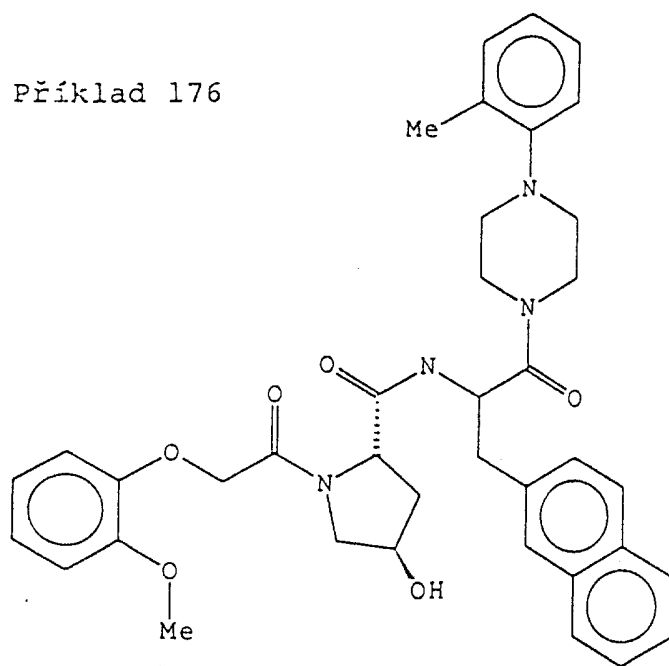
.HCl

Příklad 175



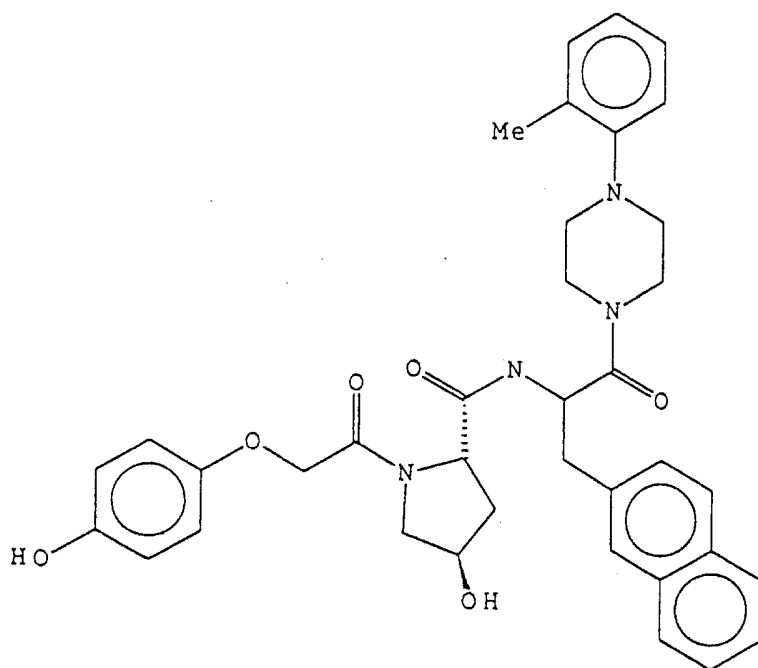
.HCl

Příklad 176



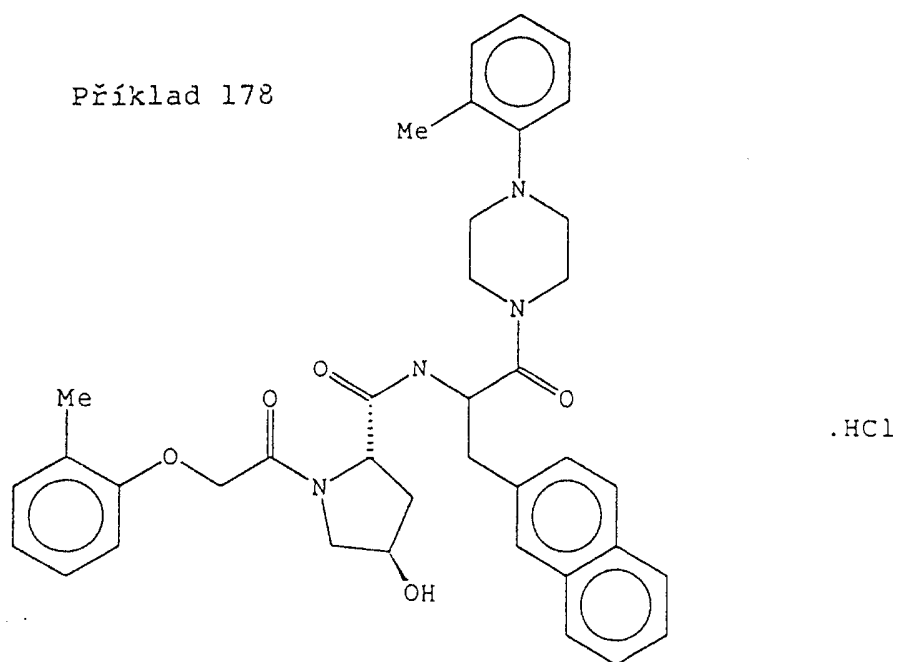
.HCl

Příklad 177

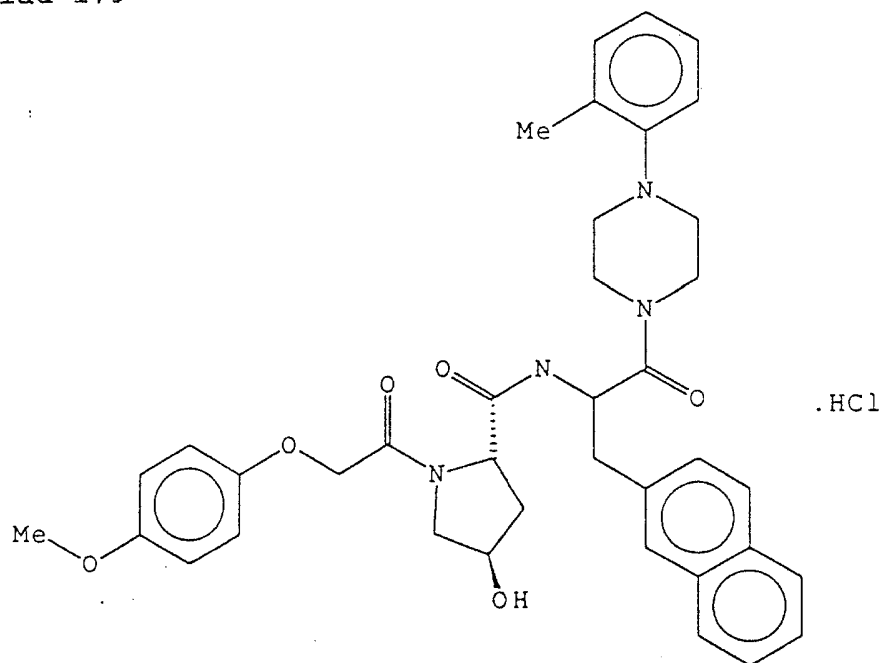


.HCl

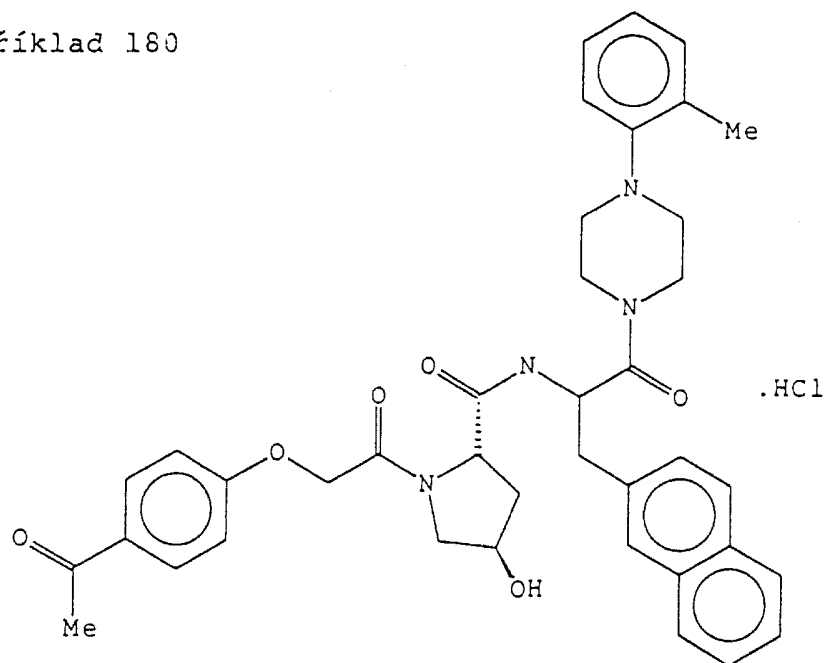
Příklad 178



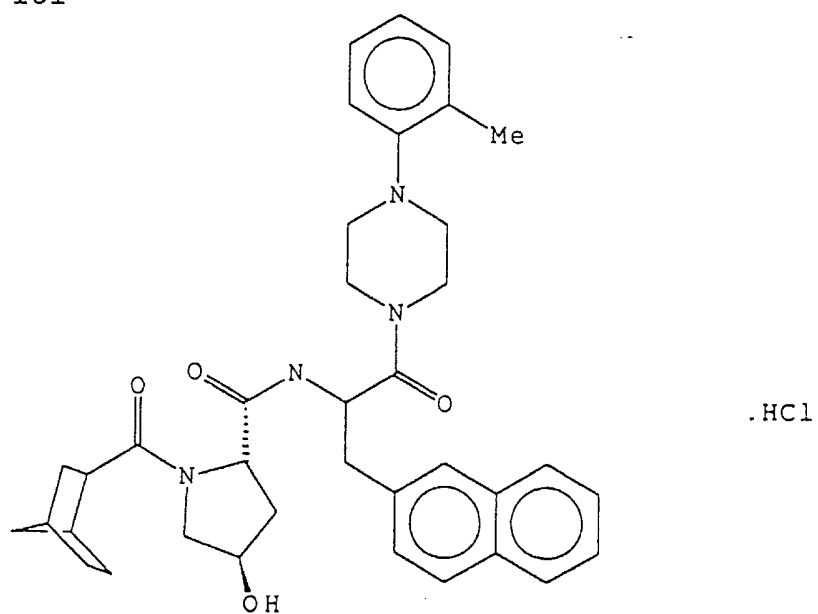
Příklad 179



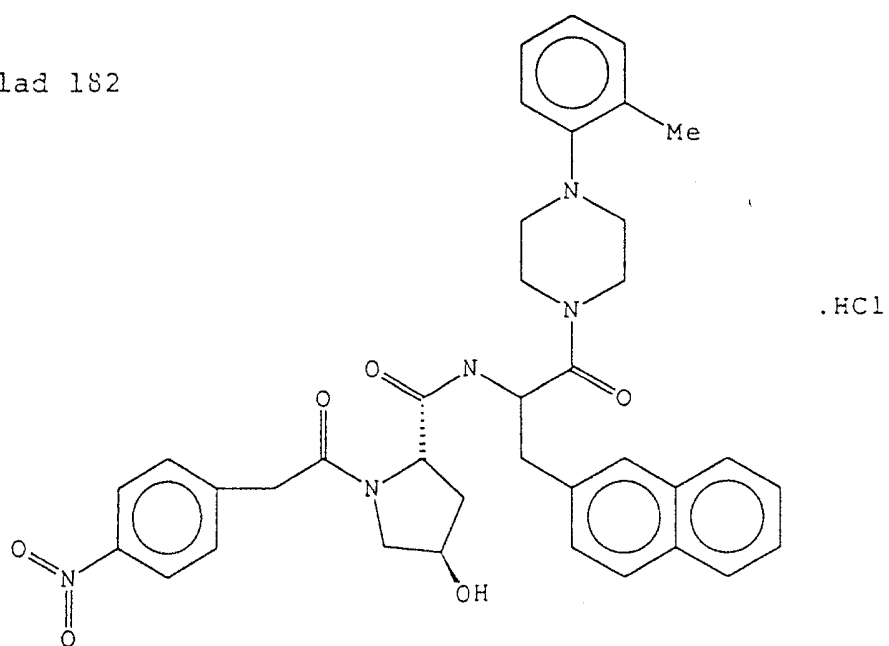
Příklad 180



Příklad 181



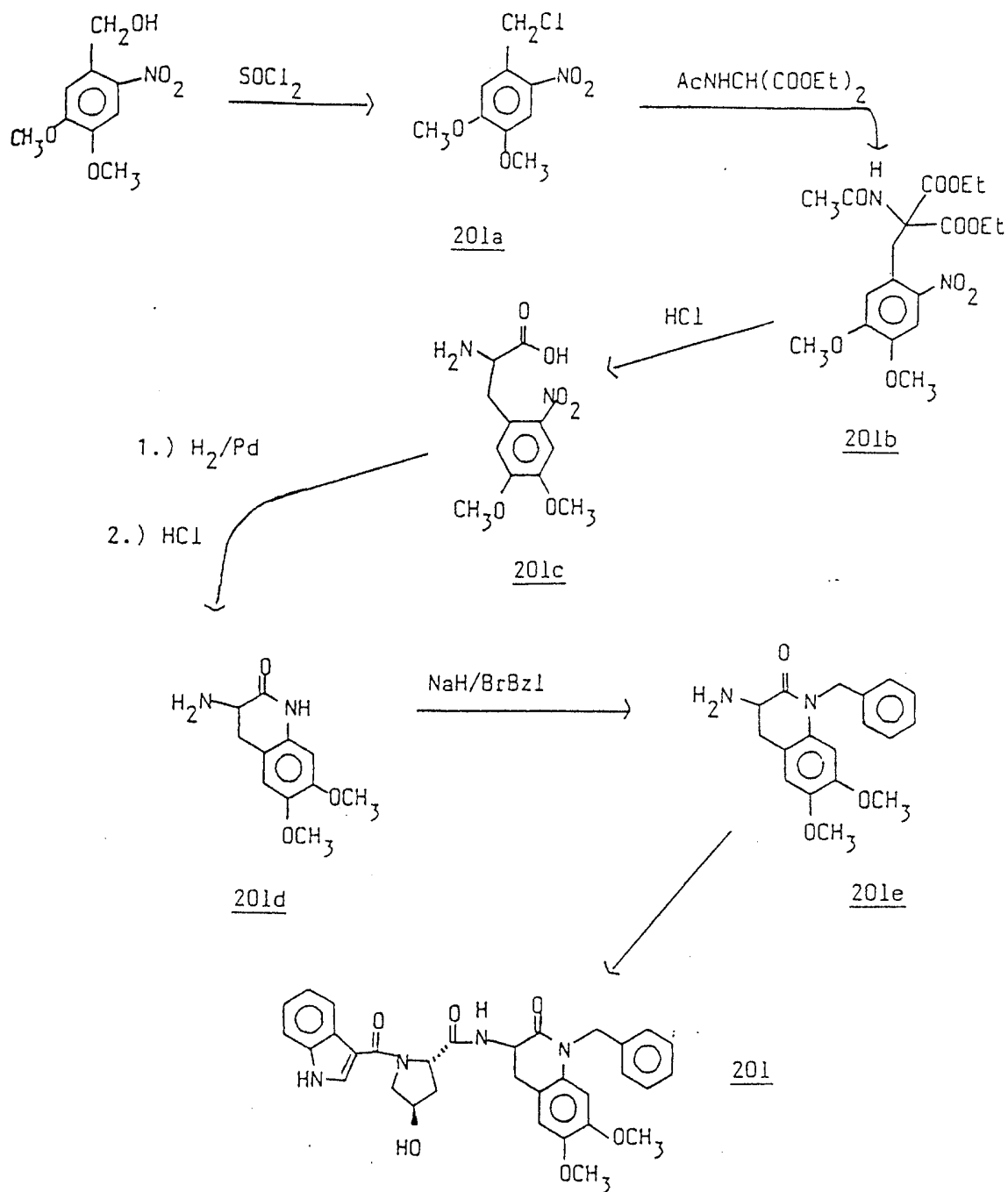
Příklad 182



Fyzikální údaje

příklad č.	FAB MS: (M+H) ⁺
158	627,5
159	703,5
160	687,4
161	679,5
162	621,3
163	637,3
164	682,3
165	667,2
166	711,3
167	613,3
168	585,2
169	599,4
170	667,3
171	697,4
172	641,4
173	651,5
174	637,3
175	639,3
176	651
177	637
178	635
179	651
180	663,1
181	608,4
182	650,3

Příklad 201



Příprava sloučeniny 201a:

10,7 g 6-nitroveratrylalkoholu se uvede do suspenze ve 20 ml absolutního SOCl_2 a 2,7 ml absolutního pyridinu, suspenze se zahřeje na teplotu varu a v průběhu půl hodiny se přidá směs 4 ml thionylchloridu a 2 ml methylenchloridu. Pak se směs ještě 1 hodinu vaří pod zpětným chladičem, pak se zchladí a vlije do směsi 20 g ledu a 20 g vody za míchání. Organická fáze se důkladně promyje vodou a nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a odpaří na rotačním odpařovači. Získá se 11,4 g sloučeniny 201a ve formě tmavěhnědého oleje, výtěžek 98 %.

Příprava sloučeniny 201b:

11,2 g sloučeniny 201a se způsobem podle J. Med. Chem. 9, 828, 1966 uvede do reakce s 10,5 g diethylesteru kyseliny acetaminomalonové, čímž se získá ve výtěžku 81 % celkem 16,2 g sloučeniny 201b ve formě žlutých krystalků s teplotou tání 176 až 178 °C.

Příprava sloučeniny 201c:

Způsobem podle publikace A. L. Davis, J. Med. Chem., 9, 828, 1966 se hydrolyzuje 16 g sloučeniny 201b působením 120 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, nejprve se získá hydrochlorid sloučeniny 201c. Tento hydrochlorid se převede působením amoniaku na volnou aminokyselinu, získá se 7,4 g této látky ve formě zelenavých krystalků s teplotou tání přibližně 207 °C za rozkladu. Výtěžek je 71 %.

Příprava sloučeniny 20ld:

5,4 g sloučeniny 20lc se hydrogenuje způsobem podle publikace A. L. Davis a další, J. Med. Chem., 9, 828, 1966, při použití 0,6 g paladia na nosiči jako katalyzátoru. Získaná aminosloučenina se vaří spolu s 68 ml ethanolu a 12 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové půl hodiny za míchání pod zpětným chladičem. Po zchlazení se přidá 26 ml etheru, směs se zfiltruje za odsávání, sraženina se suší po promytí zchlazeným ethanolem a etherem při teplotě 80°C, čímž se získá 3,3 g hydrochloridu sloučeniny 20lb ve formě světlešedé pevné látky s teplotou tání přibližně 296 °C za rozkladu. Výtěžek je 63 %.

Příprava sloučeniny 20le:

1,3 g hydrochloridu sloučeniny 20lb se rozpustí v 15 ml DMF, přidá se 0,42 g 60% disperze hydridu sodíku v minerálním oleji, směs se půl hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se pomalu po kapkách přidá 0,66 ml beznylbromidu a směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Pak se reakční směs vmíchá do přibližně 200 ml vody a dvakrát se extrahuje ethylacetátem. Ethylacetátové fáze se spojí, zfiltrují a odpaří, odparek se rozpustí v etheru, přidá se etherový roztok kyseliny chlorovodíkové a směs se znovu odpaří. Pevný odparek se rozpustí v etheru, roztok se zfiltruje za odsávání a vysuší v exsikátoru hydroxidem draselným, čímž se ve výtěžku 72 % získá 1,25 g hydrochloridu sloučeniny 20le jako béžová pevná látka s teplotou tání 98 až 116 °C.

Příprava sloučeniny 201:

- a) Příprava (2S,4R)-N-(indol-3-yl-karbonyl)-4-hydroxyprolinu

9,2 g (2S,4R)-hydroxyprolinu, 105 ml methylenchloridu a 35,4 ml chlortrimethylsilanu se smísí, směs se jednu hodinu míchá při teplotě místnosti, pak se jednu hodinu vaří pod zpětným chladičem, načež se v průběhu 15 minut po kapkách přidá 39 ml triethylaminu a směs se vaří ještě 15 minut pod zpětným chladičem. Pak se reakční směs zchladí na -70°C a v průběhu 40 minut se přidá roztok chloridu kyseliny indol-3-karboxylové ve 100 ml methylenchloridu a 50 ml ethylacetátu. Směs se míchá ještě 20 minut při teplotě -70°C a pak se v průběhu 1,5 hodiny nechá zteplat na teplotu místnosti. Pak se za chlazení ledem přidá 190 ml vody a pak ještě 25 ml 2N kyseliny chlorovodíkové, směs se míchá dalších 45 minut při teplotě místnosti a pak se nechá stát při téže teplotě přes noc. Vytvořená sraženina se odfiltruje za odsávání, promyje se methylenchloridem, pak vodou, ethylacetátem a etherem v uvedeném pořadí a suší se v exsikátoru. Tímto způsobem se ve výtěžku 91 % získá 15,5 g (2S,4R)-N-(indol-3-ylkarbonyl)-4-hydroxyprolinu ve formě béžových krystalků.

$[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -136,4^{\circ}\text{C}$.

- b) Vazba (2S,4R)-N-(indol-3-ylkarbonyl)-4-hydroxyprolinu se sloučeninou 201e

0,41 g (2S,4R)-N-(indol-3-ylkarbonyl)-4-hydroxyprolinu se rozpustí ve 150 ml DMF, přidá se 0,81 g hydrochloridu sloučeniny 201e a pH se upraví triethylaminem na 8,5. Směs se zchladí na -20°C , přidá se 0,4 ml DPPA (difenylfosforyl-

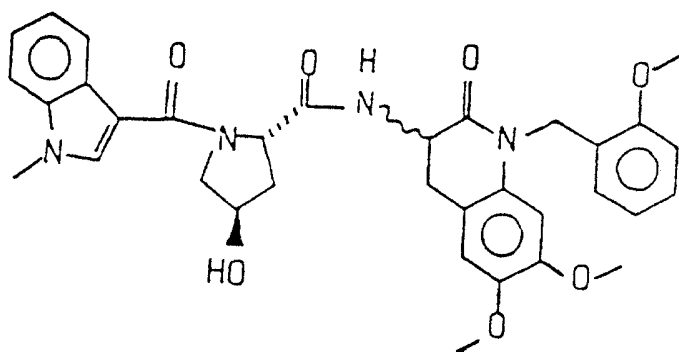
azid), směs se nechá stát v mrazicím boxu 3 dny při -25°C a pak v lednici jeden den při 8°C . Pak se reakční směs odpaří na rotačním odpařovači, odparek se rozpustí v methylenchloridu a roztok se promývá zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a 10% roztokem chloridu sodného. Organická fáze se zfiltruje, odpaří a odparek se chromatografuje na silikagelu. Z příslušných frakcí eluátu se ve výtěžku 56 % získá 0,48 g sloučeniny 201 jako bílé pevné látky s teplotou tání 128 až 142°C za rozkladu.

$$[\alpha]_D^{20} (\text{MeOH}) = -103,7^{\circ}\text{C}.$$

Sloučenina se získá jako směs diastereomerů v poměru přibližně 1 : 1, přičemž část R^2 je v jednom z nich v konfiguraci R a ve druhém v konfiguraci S.

Příklady 202 a 203

(2S,4R)S-forma a (2S,4R)-R-forma sloučeniny



Syntéza se provádí stejným způsobem jako v příkladu 201 s tím rozdílem, že se užije chlorid kyseliny 1-methylindol-3-karboxylové místo chloridu kyseliny indol-3-karboxylové a 2-methoxybenzylchlorid místo benzylbromidu. Nakonec se směs výsledných látek, získaná v posledním reakčním stupni rozdělí na jednotlivé diastereomery na sloupci silikagelu při použití směsi ethylacetátu a methanolu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla.

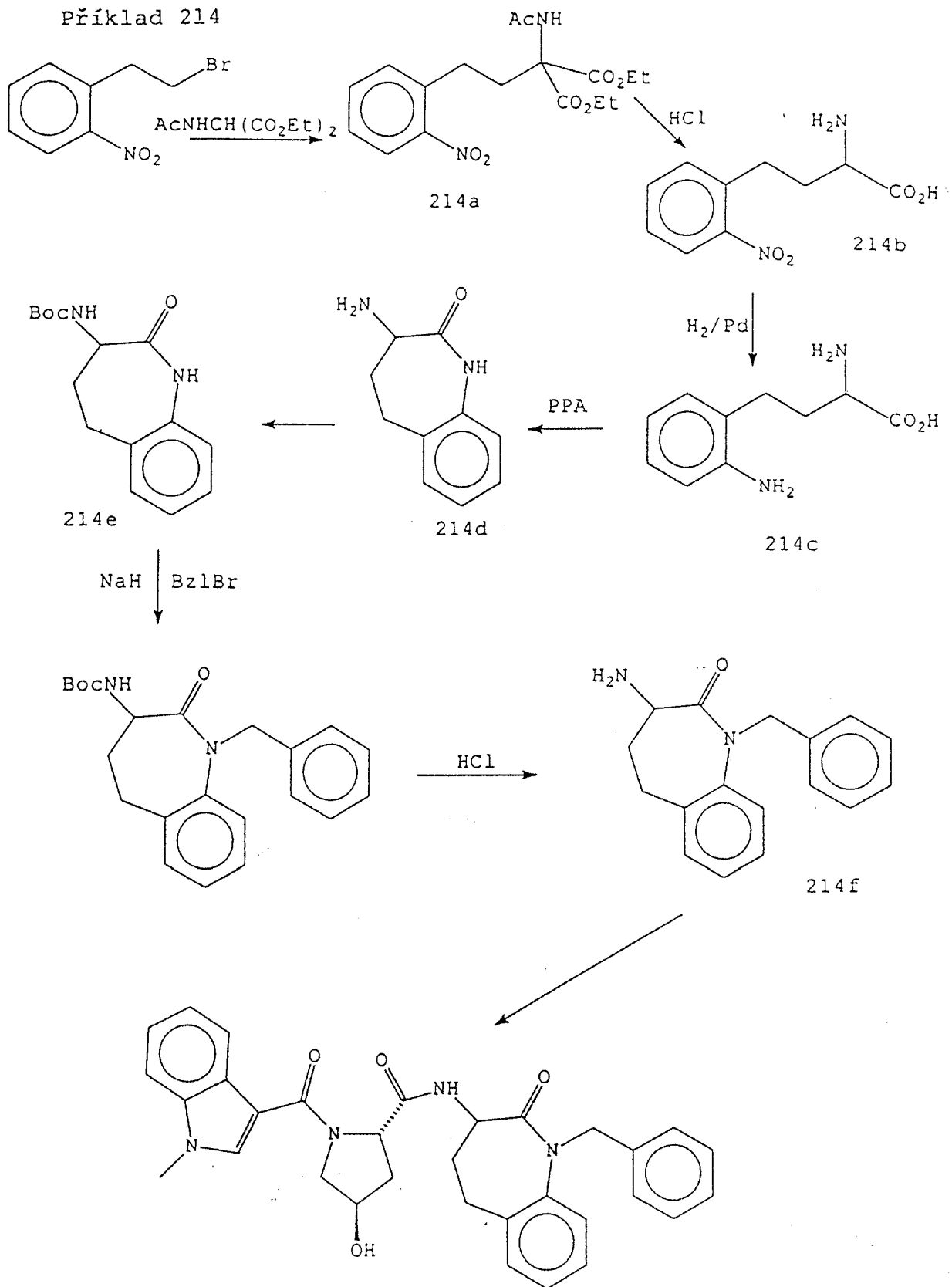
Rychleji postupující sloučenina 202 o $R_f = 0,44$ byla získána v množství 0,82 g při výtěžku 26 %, jde o (2S,4R)S-formu s teplotou tání 201 až 208 °C.

$$[\alpha]_D^{20} (\text{DMSO}) = -135 \text{ } ^\circ\text{C}.$$

Pomaleji postupující sloučenina 203 o $R_f = 0,38$ byla získána v množství 0,31 g při výtěžku 10 %, jde o (2S,4R)-R-formu s teplotou tání 123 až 133 °C.

$$[\alpha]_D^{20} (\text{MeOH}) = -24,2 \text{ } ^\circ\text{C}.$$

Příklad 214



Příprava sloučeniny 214a

22,5 g 2-(2-nitrofenyl)ethylbromidu se způsobem, popsaným pro přípravu sloučeniny 201b uvede do reakce s 23,4 g diethylesteru kyseliny acetamidomalonové, čímž se ve výtěžku 83 % získá 29,6 g sloučeniny 214a.

Příprava sloučeniny 214b

Obdobným způsobem jako při přípravě sloučeniny 201c se hydrolyzuje 29,6 g sloučeniny 214a působením 315 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové, čímž se ve výtěžku 91 % získá 16,5 g sloučeniny 214b ve formě světle žlutých krystalků.

Příprava sloučeniny 214c

16,2 g sloučeniny 214b se hydrogenuje při použití 3,25 g paladia na aktivním uhlí ve směsi 600 ml methanolu a 200 ml vody pod tlakem. Ve výtěžku 92 % se získá 12,9 g sloučeniny 214c ve formě světle žlutého prášku.

Příprava sloučeniny 214d

12,8 g sloučeniny 214c se smísí se 100 g kyseliny polyfosforečné a směs se 3 hodiny míchá a současně zahřívá na 120 až 130 °C. Po zchlazení se přidá přibližně 400 g ledu, směs se alkalizuje amoniakem a extrahuje 3 x 400 ml methylenchloridu. Organické extrakty se spojí, odpaří, odparek se rozetře s etherem a vysuší. Ve výtěžku 81 % se získá 9,4 g sloučeniny 214d ve formě béžově zbarvených krystalků.

Příprava sloučeniny 214e

9,4 g sloučeniny 214d se rozpustí ve směsi 100 ml THF a 50 ml vody, přidá se 12,8 g $(\text{Boc})_2\text{O}$ a směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti. Na rotačním odpařovači se odstraní THF a vzniklá sraženina se odfiltruje za odsávání a usuší. Ve výtěžku 98 % se získá 14,5 g sloučeniny 214e jako světle béžové krystalky.

Příprava sloučeniny 214f

1,9 g sloučeniny 214e se rozpustí ve 40 ml DMF, přidá se 0,3 g 50% disperze hydridu sodíku v oleji a směs se 45 minut míchá při teplotě místnosti. Ke směsi se v průběhu 10 minut přidá roztok 0,9 ml benzylbromidu v 10 ml THF za míchání při teplotě místnosti a po kapkách a směs se ještě 20 minut míchá při teplotě místnosti. Pak se odpaří na rotačním odpařovači, k odparku se přidá 40 ml methylenchloridu, 4 ml anisolu a 40 ml 4N HCl v dioxanu a směs se nechá jednu hodinu stát při teplotě místnosti, pak se odpaří na rotačním odpařovači, odparek se promyje etherem a rozpustí v 50 ml vody. Roztok se dvakrát promyje etherem, vodná fáze se alkalizuje 1M roztokem uhličitanu sodného a dvakrát se extrahuje etherem. Po filtraci a odpaření etherového extraktu se ve výtěžku 87 % získá 1,63 g sloučeniny 214f jako hnědý viskózní olej.

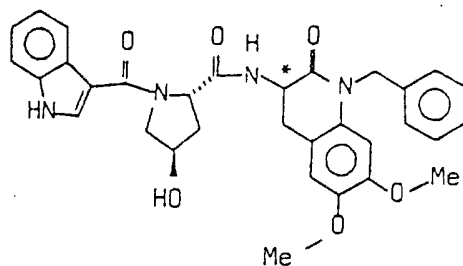
Příprava sloučeniny 214

Způsobem pro přípravu sloučeniny 201 se 1,75 g (2S,4R)-N-(1-methylindol-3-ylkarbonyl)-4-hydroxyprolinu naváže na 1,62 g sloučeniny 214f. Ve výtěžku 80 % se získá 2,6 g sloučeniny 214 jako bílé krystalky s teplotou tání 118 až 123 °C.

T a b u l k a 7

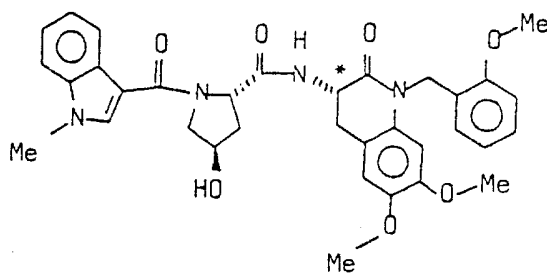
Shrnutí příkladu, jejichž produkty je možno vyrobit analogickým způsobem:

Příklad 201



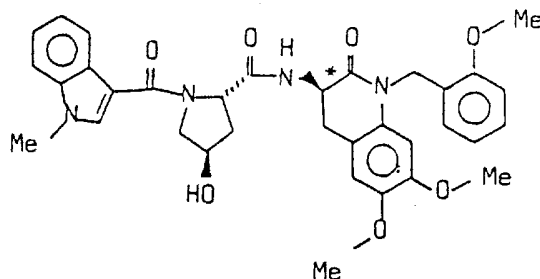
*R/S

Příklad 202



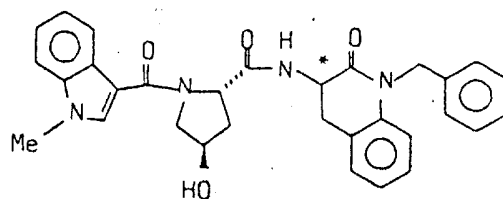
*S

Příklad 203



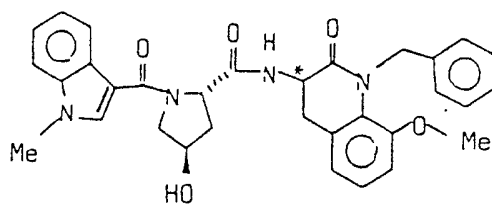
*R

Příklad 204



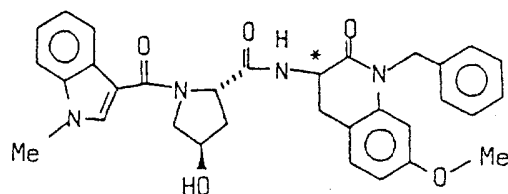
*R/S

Příklad 205



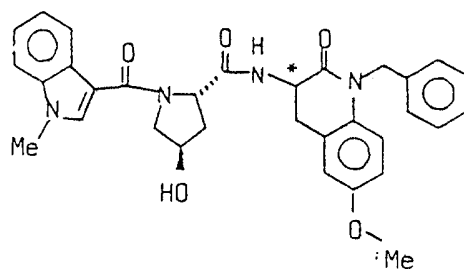
*R/S

Příklad 206



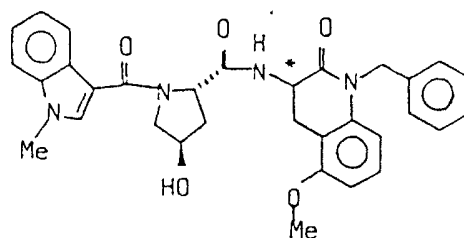
*R/S

Příklad 207



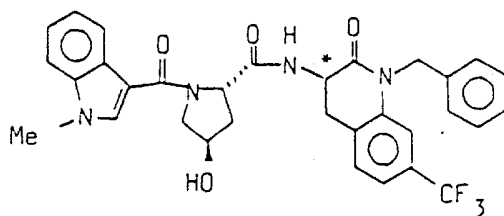
*R/S

Příklad 208



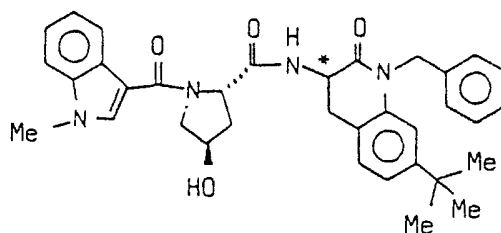
*R/S

Příklad 209



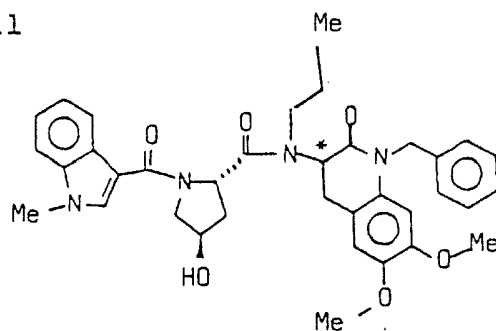
*R/S

Příklad 210



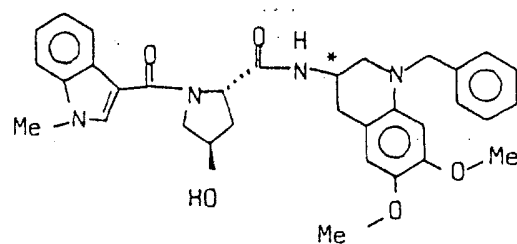
*R/S

Příklad 211



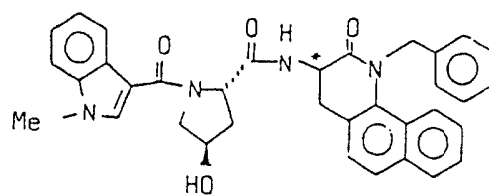
*R/S

Příklad 212



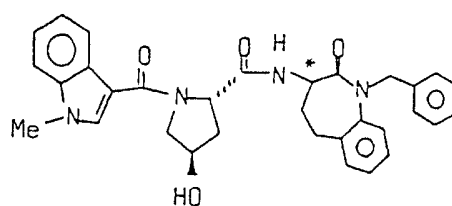
*R/S

Příklad 213



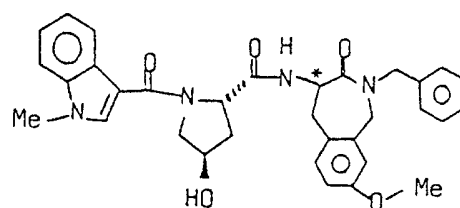
*R/S

Příklad 214



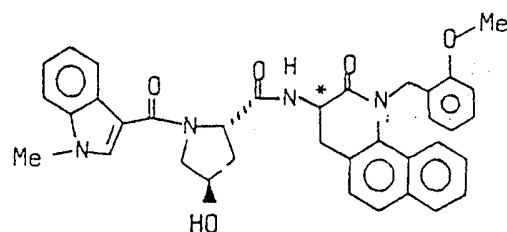
*R/S

Příklad 215



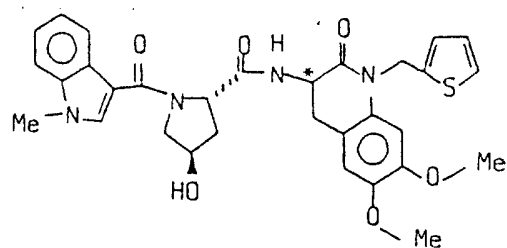
*R/S

Příklad 216



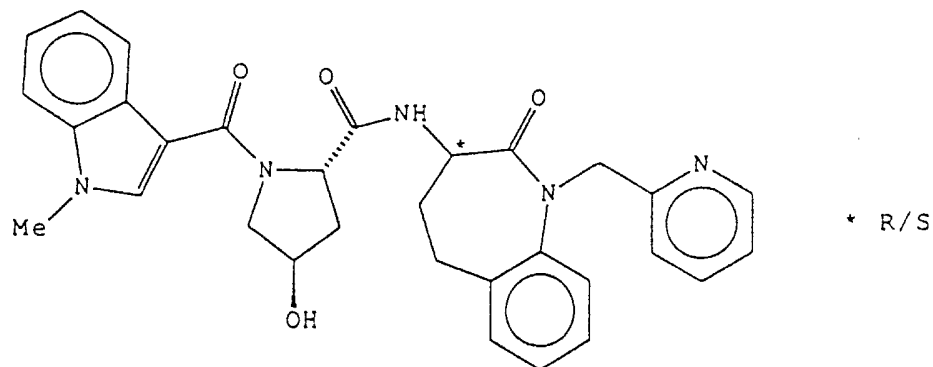
*R/S

Příklad 217

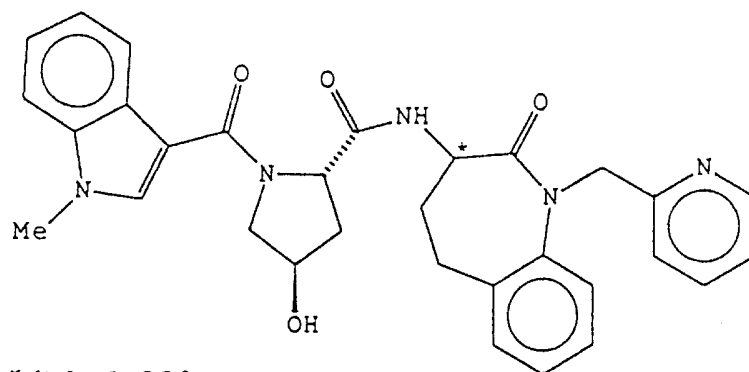


*R/S

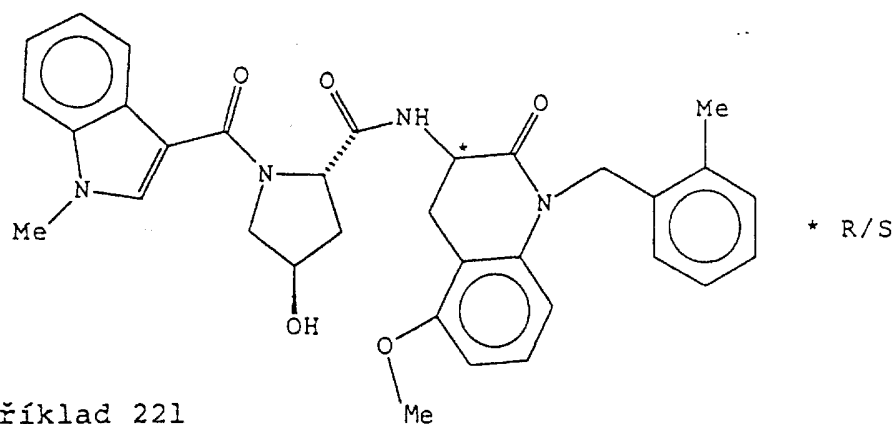
Příklad 218



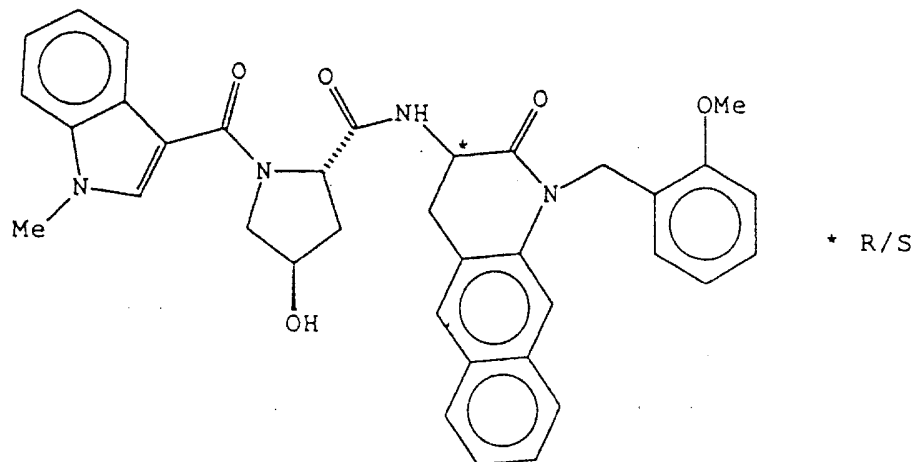
Příklad 219



Příklad 220



Příklad 221



Fyzikální údaje:

Teploty tání byly měřeny na zařízení Büchi-510, optická otáčivost byla měřena na polarimetru Perkin-Elmer-241.

Příklad 201

Teplota tání: 128 až 142 °C, (rozklad),
 $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -103,7 °C

Příklad 202

Teplota tání: 201 až 208 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (DMSO) = -135 °C

Příklad 203

Teplota tání: 123 až 133 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -24,2 °C

Příklad 204

Teplota tání: do 128 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -74,2 °C

Příklad 205

Teplota tání: do 105 °C (rozklad), $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -93,3 °C

Příklad 206

Teplota tání: 160 až 165 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -135 °C

příklad 209

Teplota tání: 220 až 250 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -77,2 °C

Příklad 210

Teplota tání: 220 až 235 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -101,2 °C

Příklad 214

Teplota tání: 118 až 123 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -94,2 °C

Příklad 218

Teplota tání: 137 až 142 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -95,6 °C

Příklad 219

Teplota tání: 120 až 126 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = +27 °C

Příklad 220

Teplota tání: 96 až 103 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (MeOH) = -92,8 °C

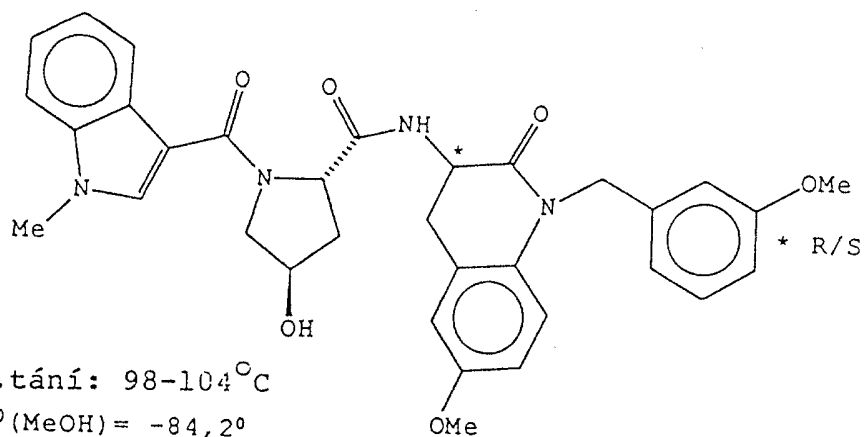
Příklad 221

Teplota tání: 230 až 242 °C, $[\alpha]_D^{20}$ (DMSO) = -65,8 °C.

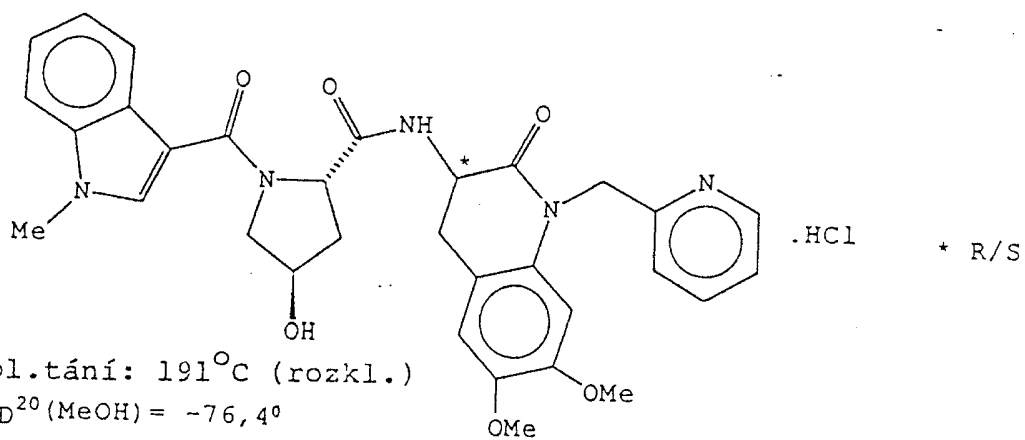
Tabulka 8

Příklady 222 - 231

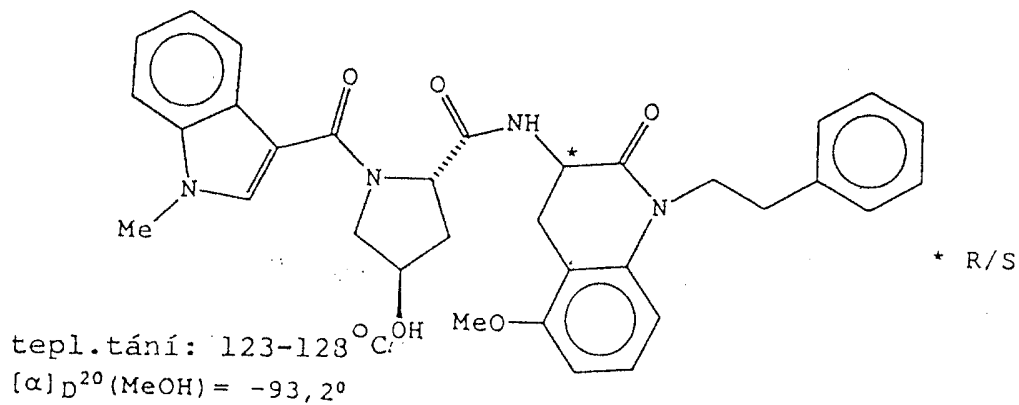
Příklad 222



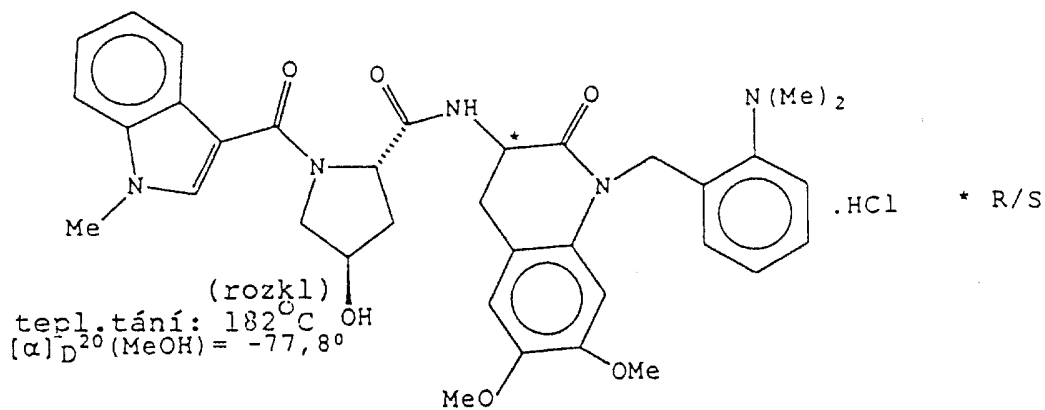
Příklad 223



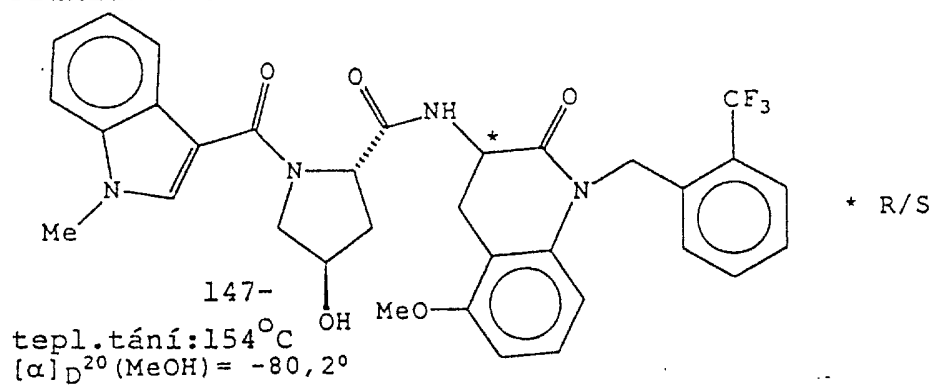
Příklad 224



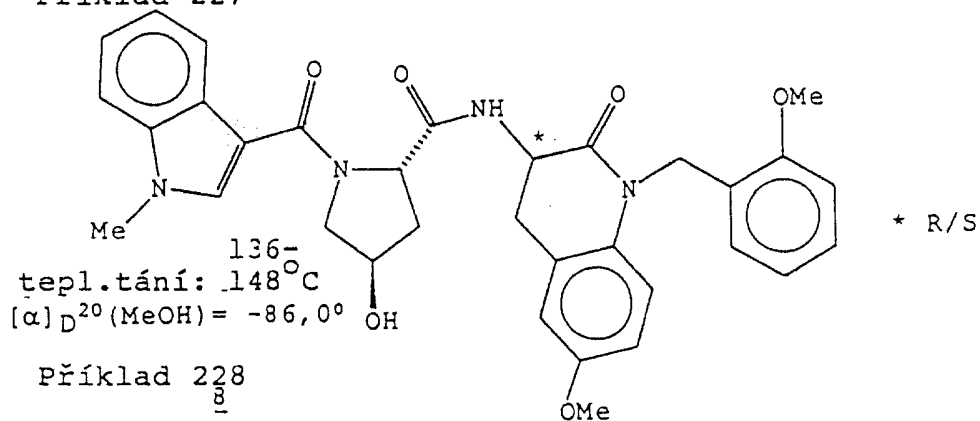
Příklad 225



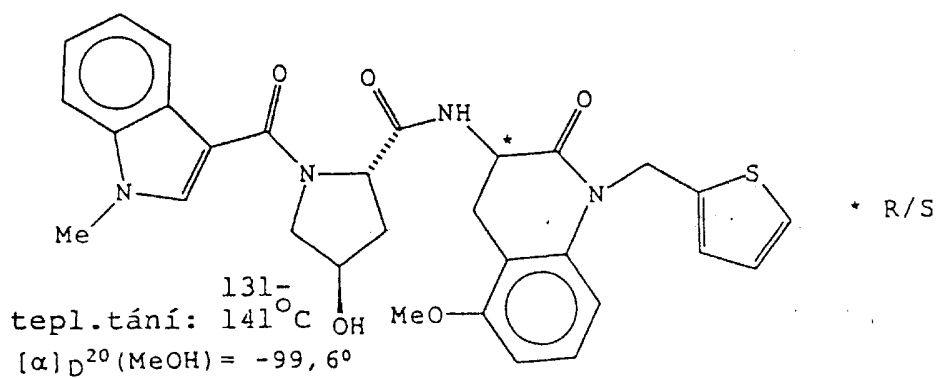
Příklad 226



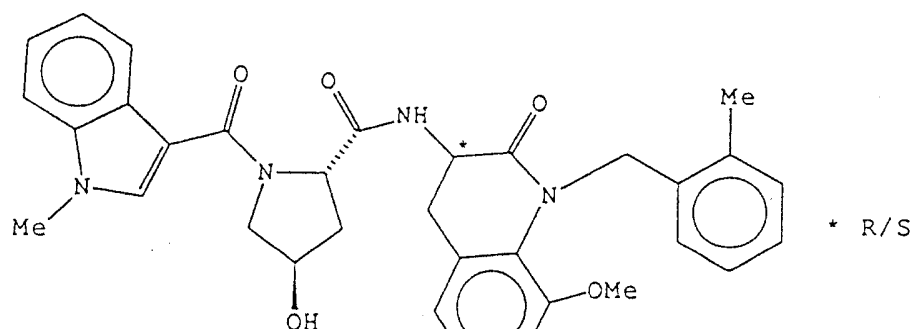
Příklad 227



Příklad 228

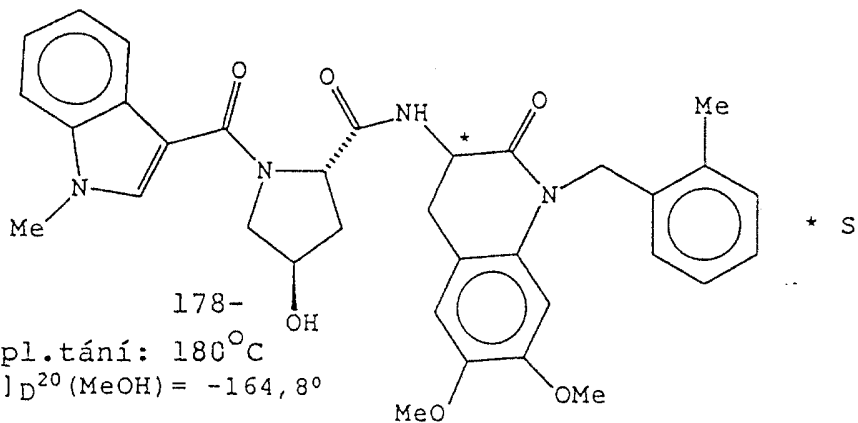


Příklad 229



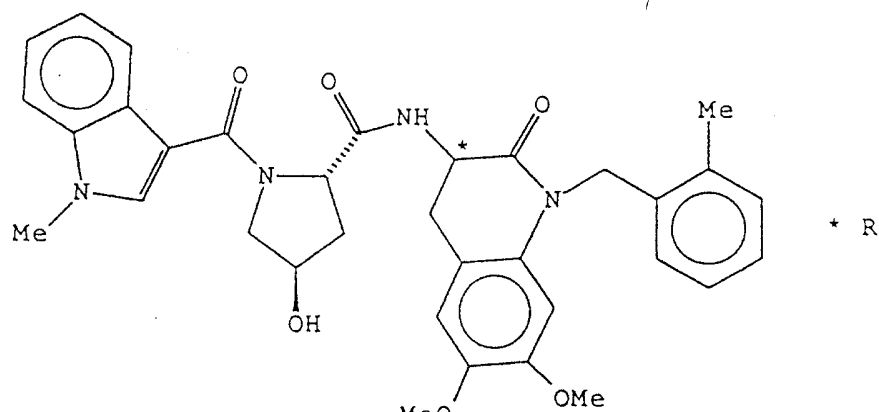
tepl. tání: 141-143 °C
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -106,6^\circ$

Příklad 230



178-
 tepl. tání: 180 °C
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -164,8^\circ$

Příklad 231

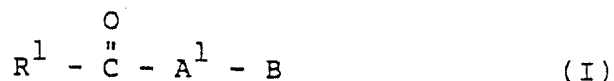


tepl. tání: 110-120 °C (rozkl)
 $[\alpha]_D^{20}(\text{MeOH}) = -19,4^\circ$

Zastupuje:

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Nové deriváty aminokyselin, obecného vzorce I



a jejich soli, přijatelné z farmaceutického hlediska, v nichž

R^1 znamená vinyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, arylvinyl, heteroarylvinyl, aryloxyalkyl, arylalkyloxyskupinu, cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, cykloalkylalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku, bicykloheptyl nebo bicykloheptylalkyl, nesubstituovaný nebo substituovaný 1 až 3 methylovými skupinami, adamantyl, adamantylalkyl, dekalin, dekalinalkyl, tetralin, tetralinalkyl, difenylalkyl, di(arylalkyl)aminoalkyl nebo arylalkylaminoalkyl (kde aryl znamená fenyl, který může být substituován 1, 2 a 3-násobně, nebo naftyl, přičemž substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxykupina, alkyl, hydroxyskupina, nitroskupina, alkylkarbonyl nebo kyanoskupina, heteroarylznamená indolyl, nebo pyridyl, pyrrolil, imidazolyl nebo thientyl, které mohou být substituovány v poloze 1 alkylovým nebo benzylovým zbytkem, mimoto obsahují alkylové zbytky a alkoxykupiny 1 až 3 atomy uhlíku),

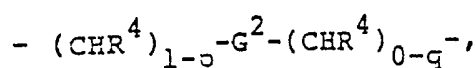
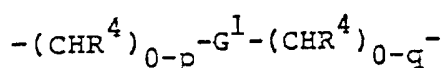
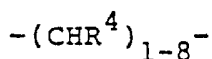
A^1 znamená D- nebo L-alanin (Ala), D- nebo L-valin (Val), D- nebo L-leucin (Leu), D- nebo L-isoleucin (Ile), D- nebo L-serin (Ser), D- nebo L-threonin (Thr), D- nebo L-allothreonin, D- nebo L-cystein (Cys), D- nebo

L-methionin (Met), D- nebo L-fenylalanin (Phe), D- nebo L-tryptofan (Trp), dále Trp, chráněný N-formylovou skupinou, D- nebo L-tyrosin (Tyr), D- nebo L-prolin (Pro), D- nebo L-didehydroprolin (deltaPro), jako například 3,4-didehydroprolin (delta(3,4)-Pro), D- nebo L-hydroxyprolin (Pro(OH)), například 3-hydroxyprolin (Pro(3OH)) a 4-hydroxyprolin (Pro(4OH)), D- nebo L-azetidin-2-karboxylová kyselina (Azt), D- nebo L-thioprolin (Tpr), D- nebo L-aminoprolin (Pro(NH₂)), například 3-aminoprolin (Pro(3NH₂)) a 4-aminoprolin (Pro(4NH₂)), kyselina D- nebo L-pyroglutamová (pGlu), kyselina D- nebo L-2-aminoisomáselná (Aib), kyselina D- nebo L-2,3-diaminopropionová, kyselina D- nebo L-2,4-diaminomáselná, kyselina D- nebo L-glutamová (Glu), kyselina D- nebo L-asparagová (Asp), kyselina D- nebo L-glutamová (Gln), D- nebo L-asparagin (Asn), D- nebo L-lysin (Lys), D- nebo L-arginin (Arg), D- nebo L-histidin (His), D- nebo L-ornitin (Orn), kyselina D- nebo L-hydroxypiperidinkarboxylová, například kyselina 5-hydroxypiperidin-2-karboxylová, D- nebo L-merkaptoprolin (Pro(SH)), například 3-merkaptoprolin (Pro(3SH)) a 4-merkaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O₂) nebo Met(O₂), jakož i geometrické isomery těchto skupin, přičemž obsažené hydroxylové skupiny a aminoskupiny mohou být chráněny běžnými ochrannými skupinami, například acylovou, karbamoylovou nebo aralkylovou, zvláště benzylovou skupinou,

B znamená některou ze skupin $-A^2$ $-NR^2, R^3$ - nebo $-R^5$,

A² znamená lipofilní alfa-aminokyselinu, obsahující fenyllovou skupinu, 1-2-nebo třikrát substituovanou fenyllovou, heteroarylovou, cyklohexylovou nebo cyklopen-tylovou skupinu, naftyllovou skupinu nebo mono- nebo dialkylaminoskupinu s alkylovou částí o 1 až 3 atomech

uhlíku, přičemž tato kruhová skupina nebo aminoskupina je oddělena od základní kostry aminokyseliny řetězcem s obsahem 1 až 8 členů, přičemž substituenty na fenylové skupině se volí nezávisle ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxyskupina, alkyl, kyanoskupina nebo 1-pyrrolidinyl a řetězci, který obsahuje 1 až 8 atomů, mohou být členy tohoto řetězce skupiny $-\text{CHR}^4$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ a/nebo $-\text{NR}^4-$, přičemž tyto členy jsou uspořádány tak, že vzniká některý z následujících tří typů řetězců



kde G^1 znamená skupinu $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ nebo $-\text{C}(\text{O})(-\text{NR}^4-$,

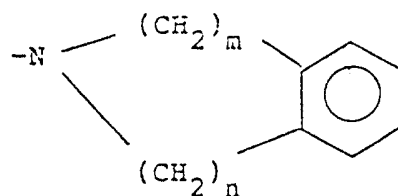
G^2 znamená $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{NR}^4-\text{C}(\text{O})(-\text{O}-$, $-\text{NR}^4-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{NR}^4-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4-$ nebo $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^4-$ a

p a q znamenají celá čísla 1 až 6, která se volí tak, že celkový počet členů řetězce je 1 až 8,

R^4 znamená atom vodíku, alkyl, aryl, nebo aralkyl, přičemž aryl znamená fenyl, nebo fenyl nebo naftyl substituovaný 1-, 2- nebo 3-substituenty, přičemž substituenty na fenylové skupině se volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxyskupina, alkyl nebo kyanoskupina a alkylová skupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku,

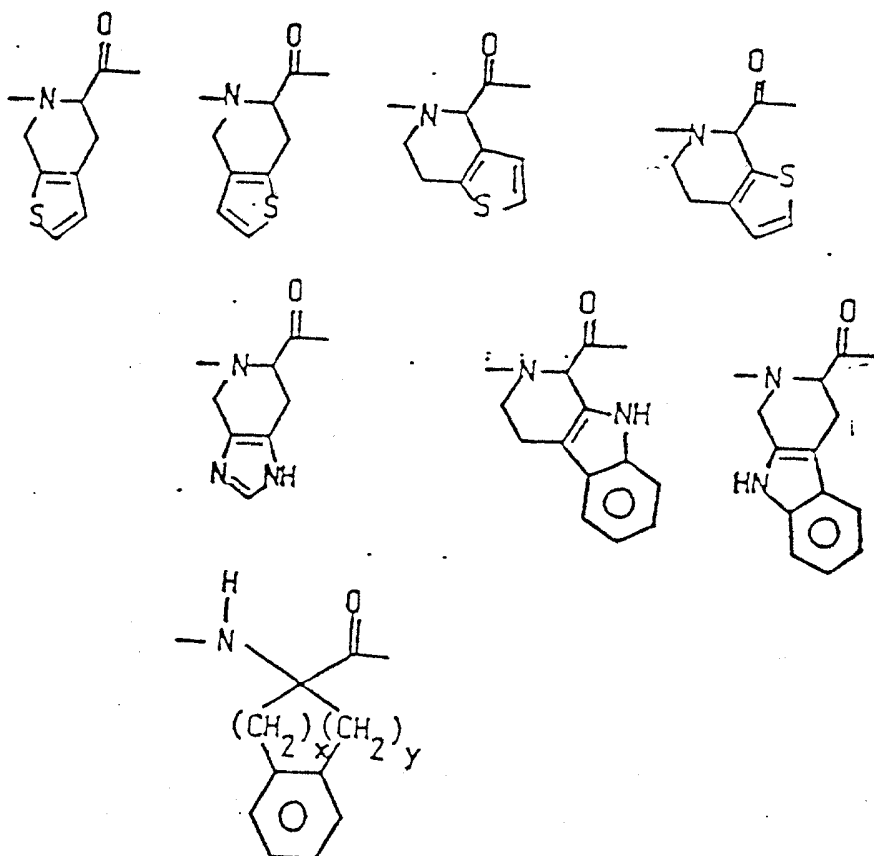
(přičemž v případě, že řetězec obsahuje více než jednu skupinu $-\text{CHR}^4-$, může být pouze v jedné z těchto skupin R^4 alkyl, aryl nebo aralkyl a

skupina nemůže znamenat $-\text{CH}_2-$ v případě, že R^2 a R^3 znamenají alkyl nebo aralkyl nebo v případě, že $-\text{NR}^2\text{R}^3$ společně tvoří skupinu



kde m a n znamená 0, 1, 2 nebo 3, přičemž jejich součet je 2, 3, 4 nebo 5), nebo

A^2 znamená Leu, Ile, Nle, Val, Met nebo skupiny



kde x a y nezávisle znamenají celé číslo 1 nebo 2,

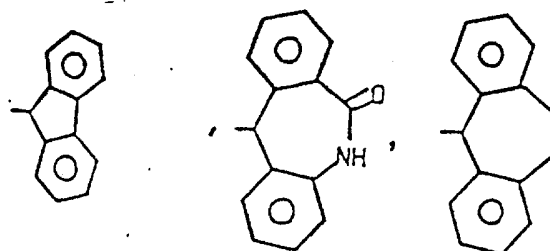
R^2 a R^3 nezávisle znamenají alkyl, arylalkyl, heteroaryl nebo hydroxyskupinu (příčemž aryl znamená fenyl, 1-, 2- nebo 3x substituovaný fenyl nebo naftyl a substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxykupina, alkyl, alkylthioskupina, hydroxyskupina, nitroskupina, trifluormethoxyskupina, dialkylaminoskupina nebo kyano- nebo jsou dvě sousední polohy fenylové skupiny spolu spojeny skupinou $-O-(CH_2)_1$ nebo $2-O-$, heteroaryl znamená indolyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl nebo thienyl a alkylová skupina nebo alkoxykupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku),
nebo znamená skupina $-NR^2R^3$ kruh obecného vzorce



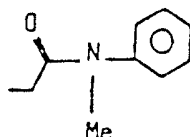
kde m a n znamená 0, 1, 2 nebo 3, přičemž součet těchto indexů je 2, 3, 4 nebo 5 a

s znamená celé číslo 2 nebo 3,

W znamená skupinu

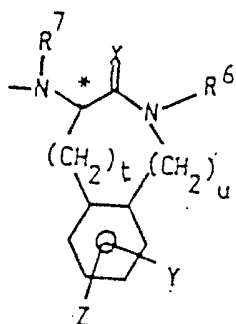


$(\text{CH}_2)_{0-2}$ -aryl, $\text{CH}(\text{aryl})_2$, cyklopentyl, $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -
-cyklohexyl, pyridyl nebo



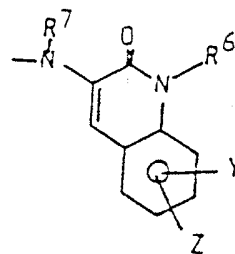
(přičemž aryl znamená fenylyl, 1, 2 nebo 3-krát substi-
tuovaný fenylyl nebo naftyl a substituenty na fenylové
skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu,
trihalogenmethyl, alkoxy skupina, alkyl, kyanoskupina,
hydroxyskupina, nitroskupina nebo alkylthioskupina,
nebo jsou dvě sousední polohy fenylové skupiny spojeny
řetězcem $-\text{O}-(\text{CH}_2)_{1-2}-\text{O}-$ a alkylový zbytek obsahuje 1
až 3 atomy uhlíku),

R^5 znamená zbytek aminu obecného vzorce



II

nebo



III

kde

R^6 znamená aralkyl, diarylalkyl (v těchto skupinách
znamená aryl fenylovou nebo naftyllovou skupinu a
alkyl obsahuje 1 až 5 atomů uhlíku), heteroaralkyl
o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části (přičemž
heteroaralkyl znamená 2-, 3- nebo 4-pyridyl nebo 2-
nebo 3-thienyl), fenylaminoalkyl o 1 až 5 atomech
uhlíku v alkylové části, naftylaminoalkyl o 1 až

5 atomech uhlíku v alkylové části nebo N-fenylalkyl-piperidiny (příčemž uvedené fenylové skupiny jsou nesubstituované nebo obsahují 1, 2 nebo 3 substituenty, které se volí nezávisle ze skupiny alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, s výhodou methyl, alkoxy-skupina o 1 až 5 atomech uhlíku, s výhodou methoxy-skupina, dimethylaminoskupina, atom halogenu, trifluormethyl, kyanoskupina nebo $-OCF_3$),

R_7 znamená atom vodíku nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

X znamená $-C-$ nebo H_2 ,

Y a Z znamenají nezávisle atom vodíku, alkyl nebo alkoxy skupinu vždy o 1 až 5 atomech uhlíku nebo benzyloxyskupinu (příčemž fenylová skupina je nesubstituovaná nebo obsahuje 1, 2 nebo 3 substituenty, které se nezávisle volí ze skupiny alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, s výhodou methyl, alkoxy skupina o 1 až 5 atomech uhlíku, s výhodou methoxy skupina, dimethylamin, atom halogenu, trifluormethyl, kyanoskupina nebo $-OCF_3$), dále skupinu $-OCF_3$, atom halogenu, trifluormethyl, kyanoskupinu, skupinu CH_2NH_2 , $CONH_2$, $N-(alkyl)_2$ o 1 až 5 atomech uhlíku v alkylové části, NH -alkylkarbonyl o 1 až 4 atomech uhlíku v alkylové části, $N-(C_{1-5})$ -alkyl- $N-(C_{1-4})$ -alkylkarbonyl, aminoskupinu nebo NH -alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku nebo v případě, že Y a Z jsou vázány v sousedních polohách, mohou společně tvořit skupiny $-OCH_2O-$, $-OCH_2CH_2O-$ nebo $(CH)_4$,

t a u mohou mít následující významy:

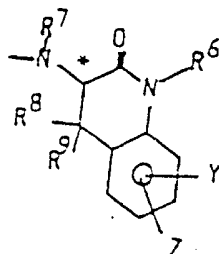
a) $t = 0$ a $u = 0$,

b) $t = 1$ a $u = 0$,

c) $t = 1$ a $u = 1$,

d) $t = 2$ a $u = 0$,

přičemž v případě, že $t = 1$ a $u = 0$, může R^5 znamenat také zbytek aminu obecného vzorce IV



IV

kde

R^6 , R^7 , Y a Z mají svrchu uvedený význam a

R^8 znamená atom vodíku a

R^9 znamená hydroxyskupinu, alkoxyskupinu o 1 až 5 atómech uhlíku, fenylalkoxyskupinu o 1 až 5 atómech uhlíku v alkylové části, naftylalkoxyskupinu o 1 až 5 atómech uhlíku v naftylové části nebo alkylkarbonylovou skupinu o 1 až 4 atómech uhlíku v alkylové části, nebo symboly

R^8 a R^9 tvoří společně atom kyslíku nebo skupinu $-OCH_2CH_2O-$,

a chiralita, označená na uhlíkovém atomu hvězdičkou může být R nebo S.

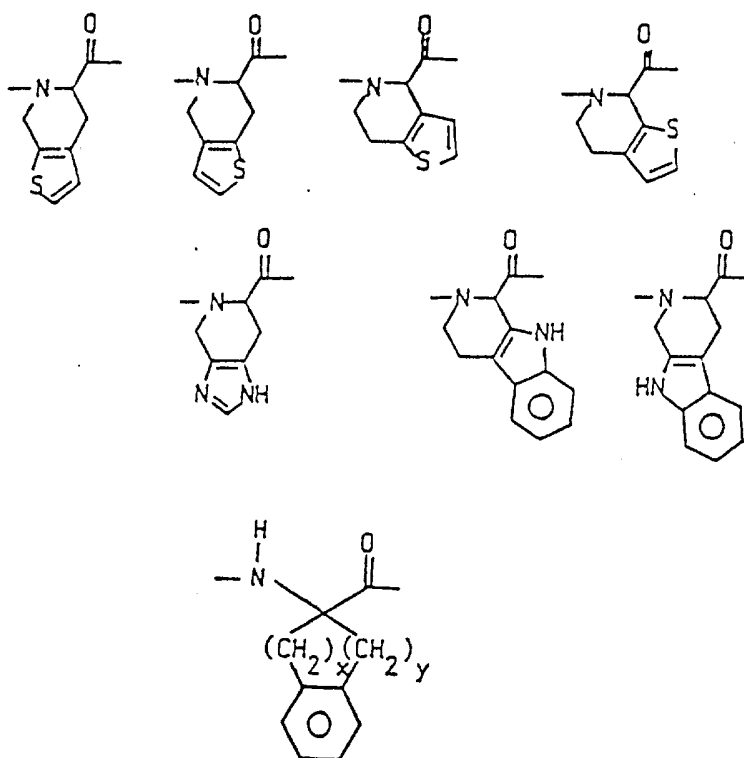
2. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž

- R^1 znamená vinyl, aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl, arylvinyl, heteroarylvinyl, aryloxyalkyl, arylalkyloxyskupinu, di(arylalkyl)aminoalkyl nebo arylalkylaminoalkyl, (kde aryl znamená fenyl, 1, 2 nebo 3x substituovaný fenyl nebo naftyl, přičemž substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxy-skupina, alkyl nebo kyanoskupina, heteroarylovou skupinou je indolyl, který může být v poloze 1 substituován alkylovou nebo benzylovou skupinou, dále pyrrolyl, imidazolyl nebo thienyl a alkylová skupina nebo alkoxyskupina obsahuje 1 až 3 atomy uhlíku),
- A^1 znamená D- nebo L-alanin (Ala), D- nebo L-valin (Val), D- nebo L-leucin (Leu), D- nebo L-isoleucin (Ile), D- nebo L-serin (Ser), D- nebo L-threonin (Thr), D- nebo L-allothreonin, D- nebo L-cystein (Cys), D- nebo L-methionin (Met), D- nebo L-fenylalanin (Phe), D- nebo L-tryptofan (Trp), dále Trp chráněný N-formylovou skupinou, D- nebo L-tyrosin (Tyr), D- nebo L-prolin (Pro), D- nebo L-didehydroprolin (deltaPro), například 3,4-didehydroprolin (delta(3,4)-Pro), D- nebo L-hydroxyprolin (Pro(OH)), například 3-hydroxyprolin (pro(3OH)) a 4-hydroxyprolin (Pro(4OH)), kyselinu D- nebo L-azetidín-2-karboxylovou (Azt), D- nebo L-thioprolin (Tpr), D- nebo L-aminoprolin (Pro(NH₂)), například 3-aminoprolin (Pro(3NH₂)) nebo 4-aminoprolin (Pro(4NH₂)), kyselinu D- nebo L-pyrogutamovou (pGlu), kyselinu D- nebo L-2-aminoisomáselnou (Aib), kyselinu D- nebo L-2,3-diaminopropionovou, kyselinu D- nebo L-2,4-diaminomáselnou, kyselinu D- nebo L-glutamovou (Glu), D- nebo L-asparagovou (Asp), D- nebo L-glutamin (Gln), D- nebo L-asparagin (Asn), D- nebo L-lysin (Lys), D- nebo L-arginin (Arg), D- nebo L-histidin (His), D- nebo L-ornitin (Orn), kyselinu D- nebo L-hydroxypiperidínkarboxylo-

vou, například kyselinu 5-hydroxypiperidin-2-karboxylovou, D- nebo L-merkaptoprolin (Pro(SH)), například 3-merkaptoprolin (Pro(3SH)) a 4-merkaptoprolin (Pro(4SH)), Tpr(O), Met(O), Tpr(O₂) nebo Met(O₂), jakož i geometrické isomery těchto skupin, přičemž obsažené hydroxyskupiny a aminoskupiny mohou být chráněny běžnými ochrannými skupinami, jako jsou acyl, karbamoyl nebo aralkyl, zvláště benzyl,

a v případě, že B znamená skupinu $-A^2-NR^2R^3$,

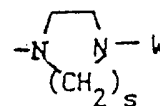
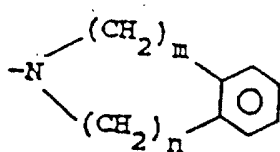
A². znamená lipofilní aminokyselinu, obsahující fenyl, 1-, 2- nebo 3x substituovaný fenyl, heteroaryl, cyklohexyl, cyklopentyl nebo mono- nebo dialkyl-aminoskupinu vždy o 1 až 3 atomech uhlíku v alkylové části, přičemž tato skupina v kruhu nebo aminoskupina je oddělená od základní kostry aminokyseliny řetězcem o 1 až 8 členech (přičemž substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkokyskupina, alkyl, kyanoskupina nebo 1-pyrrolidinyl a řetězec je definován stejně jako v nároku 1), nebo znamená A² některou z aminoskupin Leu, Ile, Nle, Val, Met nebo některou ze skupin



kde x a y znamenají nezávisle na sobě celá čísla 1 nebo 2,

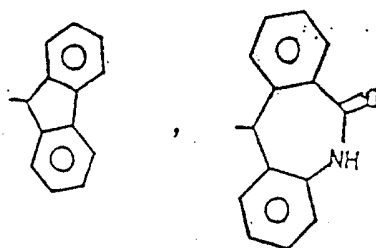
R^2 a R^3 nezávisle znamenají alkyl, arylalkyl, heteroaryl nebo hydroxyskupinu, (příčemž aryl znamená fenyl, 1-, 2- nebo 3x substituovaný fenyl nebo naftyl, substituenty na fenylové skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxy-skupina, alkyl nebo kyanoskupina, heteroaryl znamená indolyl, pyridyl, pyrrolyl, imidazolyl nebo thienyl a alkylová skupina nebo alkokyskupina obsahuje vždy 1 až 3 atomy uhlíku) nebo znamená skupina $\text{---NR}^2\text{R}^3$

kruh obecného vzorce



kde m, n a s mají význam, uvedený v nároku 1 a

W znamená skupinu

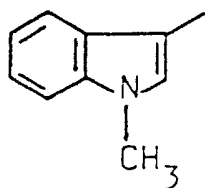


$-(\text{CH}_2)_{0-2}$ -aryl, $\text{CH}(\text{aryl})_2$, cyklopentyl nebo
 $(\text{CH}_2)_{0-2}$ -cyklohexyl,

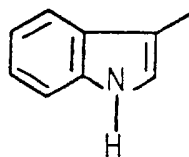
(příčemž aryl znamená fenyl, 1-, 2- nebo 3x substi-
tuovaný fenyl nebo naftyl a substituenty na fenylové
skupině se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu,
trihalogenmethyl, alkoxykupina, alkyl nebo kyanosku-
pina).

3. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I
podle nároku 1, v nichž

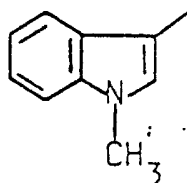
R^1 znamená aryl, heteroaryl, aralkyl, heteroaralkyl,
aryloxyalkyl, arylalkyloxyskupinu, di(arylalkyl)-
aminoalkyl (kde aryl znamená fenyl nebo 1- nebo
2x substituovaný fenyl a substituenty na fenylové sku-
pině jsou nezávisle atom halogenu nebo alkoxykupina,
heteroaryl znamená indolyl, alkylem nebo benzylem
v poloze 1 substituovaný indolyl nebo pyridyl a
alkylové zbytky a alkoxykupiny obsahují 1 až 3 ato-
my uhlíku), zvláště skupiny



nebo



s výhodou



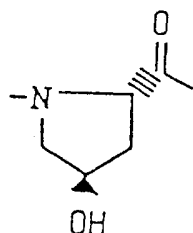
4. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1, 2 nebo 3, v nichž A^1 znamená aminokyselinu, obsahující v postranním řetězci jednu nebo dvě polární funkční skupiny, například OH, COOH, NH_2 , guanidin, $CONH_2$, SH.

5. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 4, v nichž je funkční skupinou v postranním řetězci skupiny A^1 hydroxyskupina.

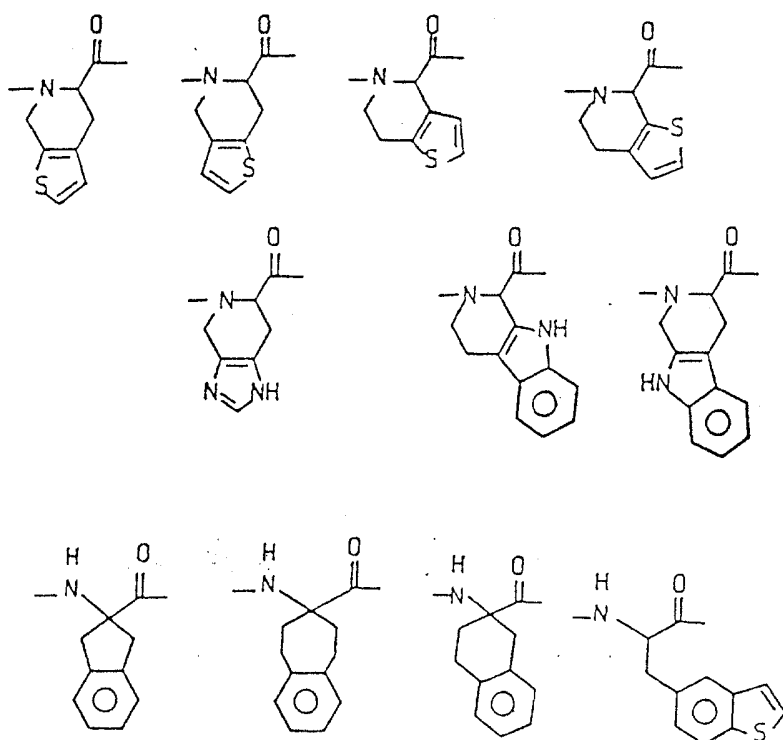
6. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1, 2 nebo 3, v nichž A^1 znamená Ser, Thr, Trp(For) nebo Tyr.

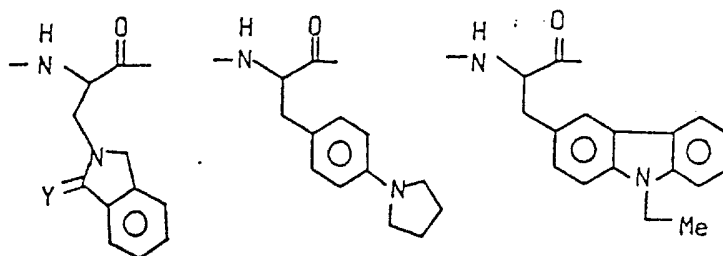
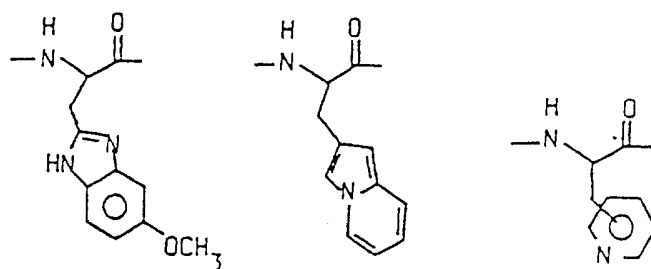
7. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1, 2 nebo 3, v nichž A^1 znamená Pro nebo 4-hydroxyprolin.

8. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 7, v nichž A^1 znamená 4-hydroxyprolin s konfigurací 2-S, zvláště skupinu

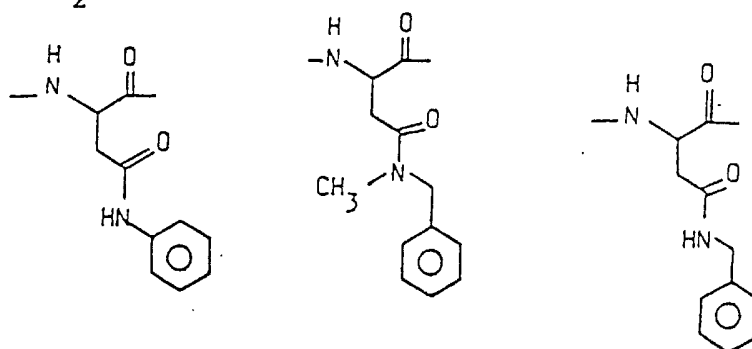


9. Nové deriváty aminokyseliny obecného vzorce I podle nároků 1 až 8, v nichž A^2 znamená acyklickou nebo cyklickou aminokyselinu, například (O-benzyl)Ser, (O-substituovaný benzyl)Ser, (O-benzyl)Thr, cyklohexylalanin, homofenylalanin, 3-(1-pyrrolyl)alanin, 3-(2,5-dimethyl-1-pyrrolyl)alanin, 3-(1-indolyl)alanin, 2-amino-4-(1-pyrrolyl) máselná kyselina, kyselina 2-amino-5-(1-pyrrolyl)valerová, kyselina 2-amino-6-(1-pyrrolyl)kapronová, Leu, Lys(Z), 3-(2-thienyl)alanin, 3-(3-benzothienyl)-alanin, 3-(1-isoindolinonyl)alanin, (O-benzyl)Asp, (O-benzyl)Glu, Trp, (N-Me)Trp, His, 3-(2-thiazolyl)alanin, 3-dimethylaminoalanin, -(O-methyl)Tyr nebo 2-naftylalanin,



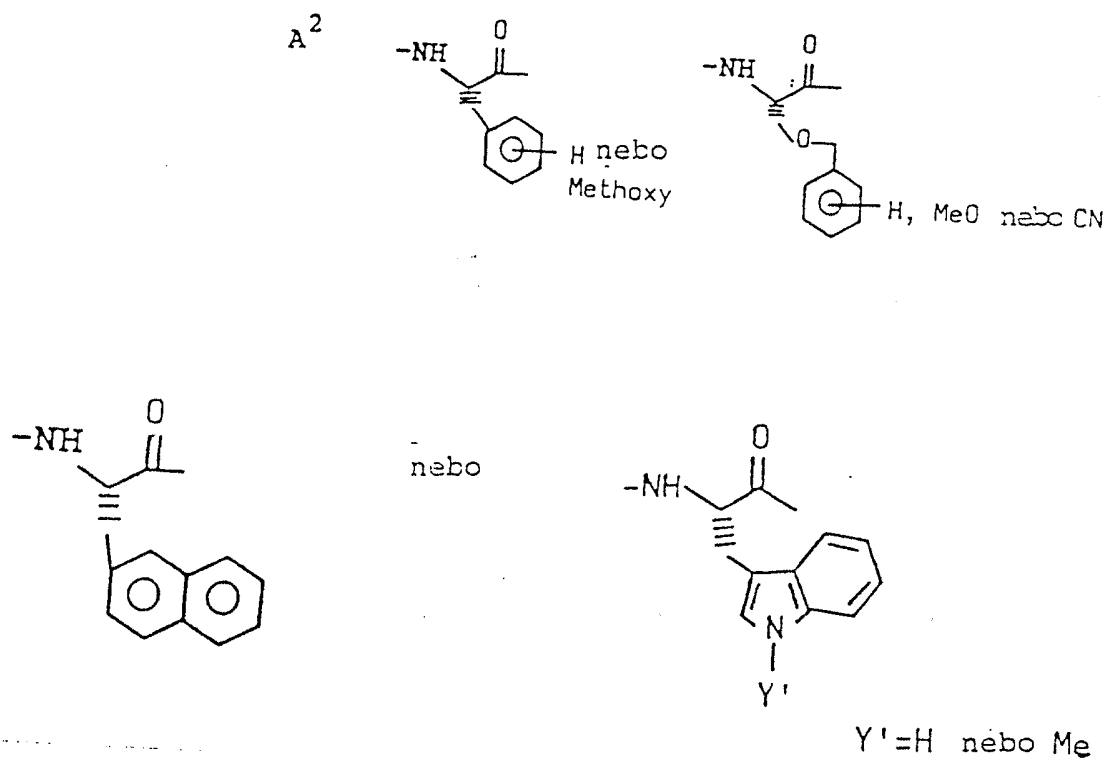


Y = H₂ nebo O



přičemž fenylové skupiny, obsažené v aminokyselinách mohou být 1-, 2-, nebo 3x substituovány, substituenty se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, trihalogenmethyl, alkoxy skupina, alkylová skupina nebo kyanoskupina a alkylové skupiny a alkoxy skupiny obsahují 1 až 3 atomy uhlíku, uvedené aminokyseliny se s výhodou nacházejí v S-konfiguraci.

10. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 9, v nichž A² znamená

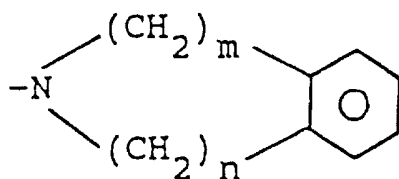


11. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 10, v nichž R^2 a R^3 nezávisle znamenají methyl, benzyl, fenethyl (v němž obsažené fenylové skupiny mohou být substituovány jednou nebo dvěma methoxyskupinami) nebo pyridylmethyl.

12. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 11, v nichž R^2 znamená methyl a R^3 znamená benzyl nebo alkoxybenzyl.

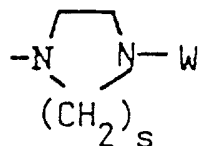
13. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 12, v nichž R^3 znamená alkoxybenzyl, s výhodou 2-methoxybenzyl.

14. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 10, v nichž skupina $-NR^2R^3$ znamená kruhovou skupinu



kde $m = 1$ a $n = 1$ nebo 2 .

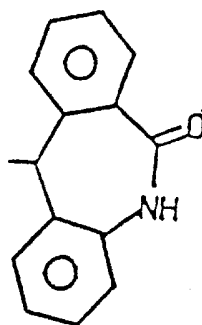
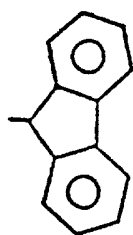
15. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 1 až 10, v nichž skupina $-WR^2R^3$ znamená cyklický zbytek



kde $s = 2$ nebo 3 , s výhodou 2 a

W má význam, uvedený v nároku 1.

16. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 15, v nichž W znamená



cyklohexyl, fenyl nebo $CH(\text{fenyl})_2$, přičemž fenylová skupina je substituována.

17. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 16, v nichž v případě, že W znamená fenylovou skupinu, je tato skupina monosubstituována atomem halogenu, alkoxykupinou, alkylovým zbytkem, kyanoskupinou, hydroxyskupinou, nitroskupinou nebo alkylthioskupinou.

18. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 17, v nichž je substituentem na fenylové skupině methoxyskupina, atom chloru, methyl, ethyl, kyanoskupina, hydroxyskupina, nitroskupina nebo methylthioskupina, s výhodou methoxyskupina, atom chloru, methyl, kyanoskupina nebo methylthioskupina.

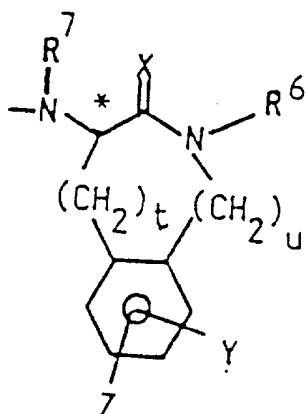
19. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 17 nebo 18, v nichž se substituent na fenylové skupině nachází v poloze 2.

20. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 16, v nichž v případě, že W znamená skupinu $-\text{CH}(\text{fenyl})_2$, je fenylová skupina substituována atomem halogenu, s výhodou atomem fluoru.

21. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 16 nebo 20, v nichž ve skupině $-\text{CH}(\text{fenyl})_2$ jsou obě fenylové skupiny substituovány stejným způsobem, s výhodou v poloze para.

22. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1 nebo 2, v nichž R^4 znamená atom vodíku, methyl nebo fenyl, s výhodou atom vodíku nebo methyl.

23. Nové deriváty aminokyselin podle některého z nároků 1 až 8 obecného vzorce I, v němž R^5 znamená skupinu obecného vzorce II



II

24. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároku 23, v nichž $t = 1$ a $u = 0$ nebo $t = 2$ a $u = 0$ nebo $t = 1$ a $u = 1$ a R^6 , R^7 , X, Y a Z mají význam, uvedený v nároku 1.

25. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 8, 23 a 24, v nichž R^6 znamená benzyl nebo methoxybenzyl.

26. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 8 a 23 až 25, v nichž R^7 znamená atom vodíku.

27. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 8 a 23 až 26, v nichž X znamená oxo-skupinu.

28. Nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 8 a 23 až 27, v nichž Y a Z znamenají nezávisle na sobě methoxyskupinu, atom vodíku, trifluor-methyl nebo terc.butyl nebo společně tvoří skupinu $-(CH)_4^-$.

29. Způsob výroby nových derivátů aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 28 nebo jejich solí, v y z n a č u j í c í s e t í m , že se postupně vážou aminokyseliny nebo části peptidových řetězců, karboxylových kyselin a aminů a takto získaná sloučenina se izoluje ve volné formě nebo ve formě požadované soli.

30. Farmaceutický prostředek s inhibičním účinkem proti neurokininu, v y z n a č u j í c í s e t í m , že jako svou účinnou složku obsahuje nové deriváty aminokyselin obecného vzorce I podle nároků 1 až 28.

~~31. Použití nových derivátů aminokyselin podle nároků 1 až 28 k léčbě onemocnění, způsobených zvýšeným množstvím neurokininu.~~

Zastupuje: